

ALLEGATO I

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Victoza 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 peptide-1 simil-glucagone (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 ed incolore o quasi incolore; pH=8,15.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Victoza è indicato per il trattamento di adulti, adolescenti e bambini di età pari o superiore a 10 anni affetti da diabete mellito tipo 2 non adeguatamente controllato in aggiunta alla dieta e all'esercizio fisico

- come monoterapia quando l'uso di metformina è considerato inappropriato a causa di intolleranza o controindicazioni
- in aggiunta ad altri medicinali per il trattamento del diabete.

Per i risultati degli studi clinici rispetto alle combinazioni, agli effetti sul controllo glicemico e agli eventi cardiovascolari e alle popolazioni studiate, vedere i paragrafi 4.4, 4.5 e 5.1.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

Per migliorare la tollerabilità gastrointestinale, la dose iniziale è di 0,6 mg di liraglutide al giorno. Dopo almeno una settimana, la dose deve essere aumentata a 1,2 mg. Ci si attende che alcuni pazienti traggano beneficio aumentando la dose da 1,2 mg a 1,8 mg e, in base alla risposta clinica, dopo almeno una settimana, la dose può essere aumentata a 1,8 mg per migliorare ulteriormente il controllo.

Quando Victoza viene aggiunto ad una sulfanilurea o all'insulina, è necessario considerare una riduzione della dose di sulfanilurea o di insulina per ridurre il rischio di ipoglicemia (vedere paragrafo 4.4). La combinazione terapeutica con sulfanilurea è valida solo per pazienti adulti.

Non è necessario automonitorare la glicemia per aggiustare la dose di Victoza. L'automonitoraggio della glicemia è necessario per correggere la dose di sulfanilurea o di insulina, in particolare quando si inizia il trattamento con Victoza e l'insulina viene ridotta. Si raccomanda un approccio graduale per la riduzione della dose di insulina.

Popolazioni speciali

Pazienti più anziani (> 65 anni)

Non è richiesta la correzione della dose in base all'età (vedere paragrafo 5.2).

Compromissione della funzionalità renale

Non è richiesta correzione della dose per i pazienti con lieve, moderata o severa compromissione della funzionalità renale. Non vi è nessuna esperienza terapeutica in pazienti con uno stadio finale della funzionalità renale e Victoza perciò non è raccomandato per l'uso in questi pazienti (vedere paragrafi 5.1 e 5.2).

Compromissione della funzionalità epatica

Non è raccomandata alcuna correzione della dose nei pazienti con lieve o moderata compromissione della funzionalità epatica. Victoza non è raccomandato per l'uso in pazienti con grave compromissione della funzionalità epatica (vedere paragrafo 5.2).

Popolazione pediatrica

Non è richiesto alcuna modifica della dose per adolescenti e bambini di età pari o superiore a 10 anni. Non sono disponibili dati nei bambini di età inferiore a 10 anni (vedere paragrafi 5.1 e 5.2.).

Modo di somministrazione

Victoza non deve essere somministrato per via endovenosa o intramuscolare.

Victoza si somministra una volta al giorno in qualsiasi momento, indipendentemente dai pasti, e può essere iniettato per via sottocutanea nell'addome, nella coscia o nella parte superiore del braccio. Gli orari e il sito dell'iniezione possono essere variati senza necessità di correzione della dose. Tuttavia, una volta scelto l'orario del giorno più conveniente, è preferibile iniettare Victoza all'incirca alla stessa ora. I siti di iniezione devono essere sempre ruotati per ridurre il rischio di depositi amiloidi nel sito di iniezione (vedere paragrafo 4.8). Per ulteriori istruzioni sulla somministrazione, vedere paragrafo 6.6.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati nel paragrafo 6.1.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Liraglutide non deve essere usato nei pazienti affetti da diabete mellito tipo 1 o per il trattamento della chetoacidosi diabetica.

Liraglutide non è un sostituto dell'insulina. È stata segnalata l'insorgenza di chetoacidosi diabetica in pazienti insulino-dipendenti a seguito di rapida interruzione o di riduzione della dose di insulina (vedere paragrafo 4.2).

Non vi è nessuna esperienza terapeutica 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.

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.

Aspirazione in associazione con anestesia generale o sedazione profonda

Sono stati segnalati casi di aspirazione polmonare in pazienti trattati con agonisti del recettore GLP-1 sottoposti ad anestesia generale o sedazione profonda. Pertanto, prima di eseguire procedure con anestesia generale o sedazione profonda, deve essere considerato il rischio aumentato di contenuto gastrico residuo dovuto a svuotamento gastrico ritardato (vedere paragrafo 4.8).

Pancreatite acuta

Pancreatite acuta è stata osservata durante l'uso di recettori agonisti del GLP-1. I pazienti devono essere informati del sintomo caratteristico della pancreatite acuta. In caso di sospetto di pancreatite, liraglutide deve essere interrotta: se la pancreatite acuta è confermata, liraglutide non deve essere ripreso (vedere paragrafi 4.8 e 5.1).

Patologia tiroidea

Negli studi clinici sono stati riportati eventi avversi tiroidei, come il gozzo, in particolare nei pazienti con patologie tiroidee preesistenti. Liraglutide pertanto deve essere usata con attenzione in questi pazienti.

Ipoglicemia

I pazienti trattati con liraglutide in combinazione con una sulfanilurea o con insulina potrebbero essere soggetti a un rischio maggiore di ipoglicemia (vedere paragrafo 4.8). Il rischio di ipoglicemia può essere ridotto diminuendo la dose di sulfanilurea o di insulina.

Disidratazione

Segni e sintomi di disidratazione, compresi compromissione renale e insufficienza renale acuta, sono stati riportati nei pazienti trattati con liraglutide. 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.

Eccipienti

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

Tracciabilità

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

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

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

Il lieve ritardo dello svuotamento gastrico indotto da liraglutide può influire sull'assorbimento di prodotti medicinali orali assunti in concomitanza. Gli studi di interazione non hanno mostrato alcun ritardo clinicamente rilevante nell'assorbimento e quindi nessun aggiustamento della dose è richiesto. Pochi pazienti trattati con liraglutide hanno riferito almeno un episodio di diarrea grave. La diarrea può influire sull'assorbimento di prodotti 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 limitato indice terapeutico, quali il warfarin. All'inizio della terapia con liraglutide in pazienti trattati con warfarin o altri derivati cumarinici si raccomanda un monitoraggio più frequente dell'INR (Rapporto Internazionale Normalizzato).

Paracetamolo

Liraglutide non ha modificato l'esposizione totale di paracetamolo dopo una dose singola di 1000 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 una 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 della 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 somministrazione concomitante con liraglutide.

Insulina

Nessuna interazione farmacocinetica o farmacodinamica è stata osservata tra liraglutide e insulina detemir quando è stata somministrata una singola dose da 0,5 U/kg di insulina detemir e 1,8 mg di liraglutide allo steady state in pazienti con diabete tipo 2.

Popolazione pediatrica

Non sono stati effettuati studi di interazione negli adulti.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

Non vi sono dati adeguati riguardanti l'uso di liraglutide in donne in gravidanza. Gli studi su animali hanno evidenziato 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; si raccomanda invece l'uso di insulina. Se una paziente desidera iniziare una gravidanza o se si verifica una gravidanza, il trattamento con Victoza deve essere interrotto.

Allattamento

Non è noto se liraglutide viene escreto nel latte materno. Gli studi condotti su animali hanno mostrato che il trasferimento nel latte di liraglutide e dei metaboliti con relazione strutturale 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, Victoza non deve essere usato durante l'allattamento al seno.

Fertilità

Ad eccezione di una leggera diminuzione del numero di impianti viventi, gli studi su animali non hanno indicato effetti negativi diretti sulla fertilità.

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

Victoza ha un'influenza nulla o trascurabile sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari. Ai pazienti occorre raccomandare di adottare le necessarie precauzioni per evitare la comparsa di ipoglicemia durante la guida o l'uso di macchinari, in particolare quando Victoza viene usato in combinazione con una sulfanilurea o con insulina.

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

In cinque studi clinici di fase 3a condotti su larga scala e a lungo termine, oltre 2.500 pazienti adulti sono stati trattati con Victoza in monoterapia o in associazione a metformina, a una sulfanilurea (con o senza metformina) o a metformina più rosiglitazone.

Le reazioni avverse segnalate con maggiore frequenza durante gli studi clinici riguardavano patologie gastrointestinali: nausea e diarrea sono state molto comuni, mentre vomito, stipsi, dolore addominale e dispepsia sono stati comuni. All'inizio della terapia, queste reazioni avverse gastrointestinali possono manifestarsi con maggiore frequenza e in genere si attenuano nell'arco di alcuni giorni o settimane di trattamento continuato. Anche mal di testa e rinofaringite sono stati comuni. Inoltre, l'ipoglicemia è stata comune, e molto comune quando liraglutide veniva usato in associazione con una sulfanilurea. L'ipoglicemia grave è stata osservata principalmente in associazione a una sulfanilurea.

Tabella delle reazioni avverse

Nella tabella 1 sono elencate le reazioni avverse individuate in studi controllati di fase 3a a lungo termine, studio LEADER (studio clinico a lungo termine con esito cardiovascolare) e a seguito di segnalazioni spontanee (post-marketing). Le frequenze di tutti gli eventi sono state calcolate sulla base della loro incidenza in studi clinici di fase 3a. Le frequenze 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 ($< 1/10.000$); non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili). All'interno di ciascuna classe di frequenza, le reazioni avverse sono riportate in ordine decrescente di

gravità.

Tabella 1 Reazioni avverse da studi controllati di fase 3a, studio clinico a lungo termine su esiti cardiovascolari (LEADER) e segnalazioni spontanee (post-marketing)

Classificazione per sistemi e organi secondo MedDRA	Molto comune	Comune	Non comune	Raro	Molto raro	Non nota
Infezioni ed infestazioni		Nasofaringite Bronchite				
Disturbi del sistema immunitario				Reazioni anafilattiche		
Disturbi del metabolismo e della nutrizione		Ipoglicemia Anoressia Appetito ridotto	Disidratazione			
Patologie del sistema nervoso		Mal di testa Capogiro	Disgeusia			
Patologie cardiache		Frequenza cardiaca aumentata				
Patologie gastrointestinali	Nausea Diarrea	Vomito Dispepsia Dolore addominale superiore Stipsi Gastrite Flatulenza Distensione dell'addome Malattia da reflusso gastroesofageo Fastidio addominale Mal di denti	Ritardato svuotamento gastrico	Ostruzione intestinale	Pancreatite (incluso pancreatite necrotizzante)	
Patologie epatobiliari			Colelitiasi Colecistite			
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo		Eruzioni cutanee	Orticaria Prurito			Amiloidosi cutanea
Patologie renali e urinarie			Compromissione renale Insufficienza renale acuta			
Patologie generali e condizioni relative alla sede di somministrazione		Stanchezza Reazioni in sede di iniezione	Malessere			
Esami diagnostici		Lipasi aumentata* Amilasi aumentata*				

*Solo da studi clinici controllati di fase 3b e 4 dove sono state misurate.

Descrizione di reazioni avverse selezionate

In uno studio clinico con liraglutide in monoterapia, i tassi di ipoglicemia segnalati con liraglutide erano inferiori a quelli segnalati per i pazienti trattati con il principio attivo di confronto (glimepiride). Le reazioni avverse riportate con maggiore frequenza erano le patologie gastrointestinali, le infezioni, le infestazioni.

Ipoglicemia

La maggior parte degli episodi di ipoglicemia confermati negli studi clinici è stata di lieve entità. Non è stato osservato nessun episodio di ipoglicemia grave nello studio con liraglutide in monoterapia. L'ipoglicemia grave può verificarsi con frequenza non comune ed è stata principalmente osservata con liraglutide in associazione a sulfanilurea (0,02 eventi/paziente/anno). Con la somministrazione di liraglutide in associazione ad antidiabetici orali diversi dalle sulfaniluree si sono osservati pochissimi episodi (0,001 eventi/paziente/anno). Il rischio di ipoglicemia è basso con l'uso combinato di insulina basale e liraglutide (1,0 eventi per paziente all'anno, vedere paragrafo 5.1). Nello studio clinico LEADER, episodi di ipoglicemia grave sono stati riportati ad un tasso più basso con liraglutide rispetto al placebo (1,0 eventi contro 1,5 eventi ogni 100 pazienti/anno; tasso di incidenza stimato 0,69 [0,51 a 0,93]) (vedere paragrafo 5.1). Per i pazienti trattati con insulina premiscelata al basale e almeno per le successive 26 settimane, il tasso di ipoglicemia grave sia per liraglutide che per il placebo è stato di 2,2 eventi ogni 100 pazienti/anno.

Reazioni avverse gastrointestinali

Con liraglutide in associazione a metformina, il 20,7% dei pazienti ha segnalato almeno un episodio di nausea e il 12,6% ha segnalato almeno un episodio di diarrea. Con liraglutide in associazione a una sulfanilurea, il 9,1% dei pazienti ha segnalato almeno un episodio di nausea e il 7,9% ha segnalato almeno un episodio di diarrea. La maggior parte degli episodi sono stati di entità da lieve a moderata e si sono manifestati in modo dose-dipendente. Con la continuazione della terapia, la frequenza e la gravità sono diminuite nella maggior parte dei pazienti che avevano inizialmente manifestato nausea.

I pazienti di età >70 anni possono manifestare più effetti gastrointestinali quando vengono trattati con liraglutide.

I pazienti con lieve o moderata compromissione della funzionalità renale (clearance della creatinina 60–90 ml/min e 30–59 ml/min, rispettivamente) possono andare incontro a effetti gastrointestinali durante il trattamento con liraglutide.

Colelitiasi e colecistiti

Alcuni casi di colelitiasi (0,4%) e colecistite (0,1%) sono stati segnalati durante gli studi clinici controllati a lungo termine di fase 3a condotti con liraglutide. Nello studio LEADER, la frequenza di colelitiasi e di colecistiti è stata rispettivamente dell'1,5% e dell'1,1% per il trattamento con liraglutide e dell'1,1% e dello 0,7% per il trattamento con il placebo (vedere paragrafo 5.1).

Amiloidosi cutanea

L'amiloidosi cutanea può verificarsi nel sito di iniezione (vedere paragrafo 4.2).

Ritiro dallo studio

Negli studi controllati a lungo termine (26 settimane o più), l'incidenza di ritiri dallo studio dovuti a reazioni avverse è stata del 7,8% per i pazienti trattati con liraglutide e del 3,4% per i pazienti trattati con il prodotto di confronto. Le reazioni avverse più frequenti che hanno indotto al ritiro dallo studio per i pazienti trattati con liraglutide sono state nausea (2,8% dei pazienti) e vomito (1,5%).

Reazioni in sede di iniezione

Negli studi controllati a lungo termine (26 settimane o più), sono state segnalate reazioni a livello del sito di iniezione in circa il 2% dei pazienti trattati con Victoza. Queste reazioni sono state in genere di lieve entità.

Pancreatite

Durante gli studi clinici controllati a lungo termine di fase 3a condotti su Victoza, sono stati segnalati pochi casi (<0,2%) di pancreatite acuta. Sono state segnalate pancreatiti anche successivamente alla commercializzazione. Nello studio LEADER, la frequenza di pancreatite acuta è stata confermata, ed è stata rispettivamente dello 0,4% per il trattamento con liraglutide e dello 0,5% per il trattamento con il placebo (vedere paragrafi 4.4 e 5.1).

Reazioni allergiche

Successivamente alla commercializzazione di Victoza sono state riportate reazioni allergiche incluse orticaria, eruzioni cutanee e prurito.

Pochi casi di reazioni anafilattiche con sintomi addizionali come ipotensione, palpitazioni, dispnea e edema sono state riportate successivamente alla commercializzazione di Victoza. Durante tutti gli studi clinici a lungo termine condotti con Victoza, sono stati segnalati alcuni casi (0,05%) di angioedema.

Popolazione pediatrica

Complessivamente, negli adolescenti e nei bambini di età pari o superiore a 10 anni, la frequenza, il tipo e la gravità delle reazioni avverse sono state comparabili con quelle osservate nella popolazione adulta. Il tasso di episodi ipoglicemici confermati è stato più alto con liraglutide (0,58 eventi/paziente per anno), quando comparato con il placebo (0,29 eventi/anno paziente). Nei pazienti trattati con insulina prima di un episodio ipoglicemico confermato il tasso è stato più alto con liraglutide (1,82 eventi/paziente per anno) quando comparato con il placebo (0,91 eventi/paziente per anno). Non si sono verificati episodi ipoglicemici gravi in gruppo di trattamento con liraglutide.

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 di segnalazione riportato nell'[Allegato V](#).

4.9 Sovradosaggio

Sovradosaggi fino a 40 volte le dosi di mantenimento raccomandate (72 mg), sono stati riportati in studi clinici e successivamente alla commercializzazione. Gli eventi segnalati hanno incluso nausea grave, vomito, diarrea ed ipoglicemia grave. In caso di sovradosaggio, deve essere iniziato un appropriato trattamento di supporto a seconda dei sintomi e dei segni clinici manifestati dal paziente. Il paziente deve essere osservato per i segni clinici di disidratazione e la glicemia deve essere monitorata.

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 di azione

Liraglutide è un analogo del GLP-1, con un'omologia di sequenza del 97% rispetto al GLP-1 umano, che si lega al recettore del GLP-1 attivandolo. Il recettore del GLP-1 è il bersaglio del GLP-1 nativo, un ormone endogeno incretinico che potenzia la secrezione di insulina glucosio-dipendente dalle cellule beta del pancreas. A differenza del GLP-1 nativo, liraglutide ha nell'uomo un profilo farmacocinetico e farmacodinamico adatto alla monosomministrazione giornaliera. A seguito di somministrazione per via sottocutanea, il profilo d'azione prolungato si basa su tre meccanismi: l'auto-associazione, che induce un assorbimento lento; il legame con l'albumina; e la maggiore stabilità enzimatica verso gli enzimi dipeptidil-peptidasi-4 (DPP-4) ed endopeptidasi neutra (NEP),

che ha come conseguenza una lunga emivita plasmatica.

L'azione di liraglutide è mediata da un'interazione specifica con i recettori del GLP-1, che porta a un aumento dell'adenosina monofosfato ciclico (cAMP). Liraglutide stimola la secrezione di insulina in modo glucosio-dipendente. Contemporaneamente, liraglutide riduce la secrezione inappropriatamente elevata di glucagone, anche in questo caso in modo glucosio-dipendente. Quindi, quando la glicemia è elevata, la secrezione di insulina viene stimolata mentre viene inibita quella di glucagone. Per contro, durante l'ipoglicemia, liraglutide riduce la secrezione di insulina e non ostacola quella di glucagone. Il meccanismo ipoglicemizzante comporta anche un lieve ritardo nello svuotamento gastrico. Liraglutide riduce il peso corporeo e la massa grassa mediante meccanismi che comportano la diminuzione dell'appetito e il ridotto introito calorico, il GLP-1 è un regolatore fisiologico dell'appetito e dell'assunzione di cibo, ma l'esatto meccanismo d'azione non è completamente chiaro.

Negli studi su animali, la somministrazione periferica di liraglutide ne ha permesso l'assorbimento in specifiche regioni cerebrali deputate alla regolazione dell'appetito, dove liraglutide, attraverso un'attivazione specifica del recettore del GLP-1 (GLP-1R), ha aumentato i principali segnali chiave della sazietà e diminuito quelli della fame, inducendo, quindi, una riduzione del peso corporeo.

I recettori del GLP-1 sono anche espressi in sedi specifiche del cuore, del sistema vascolare, del sistema immunitario e dei 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 ha una durata d'azione di 24 ore e migliora il controllo glicemico riducendo la glicemia a digiuno e postprandiale nei pazienti affetti da diabete mellito tipo 2.

Efficacia clinica e sicurezza

Sia il miglioramento del controllo glicemico che la riduzione della morbidità e della mortalità cardiovascolare sono parte integrante del trattamento del diabete di tipo 2.

Sono stati condotti cinque studi clinici controllati di fase 3a, randomizzati, in pazienti adulti, in doppio cieco per valutare gli effetti di liraglutide sul controllo glicemico (Tabella 2). Il trattamento con liraglutide ha prodotto miglioramenti clinicamente e statisticamente significativi dell'emoglobina glicosilata A_{1c} (HbA_{1c}), della glicemia plasmatica a digiuno e della glicemia postprandiale rispetto al placebo.

Questi studi hanno incluso 3.978 pazienti esposti affetti da diabete mellito di tipo 2 (2.501 pazienti trattati con liraglutide), per il 53,7% uomini e per il 46,3% donne; 797 pazienti (508 trattati con liraglutide) erano di età ≥65 anni e 113 pazienti (66 trattati con liraglutide) erano di età ≥75 anni.

Altri studi clinici sono stati condotti con liraglutide con il coinvolgimento di 1.901 pazienti in quattro studi in aperto, randomizzati e controllati (464, 658, 323 e 117 pazienti per studio clinico) e in uno studio clinico in doppio-cieco, randomizzato e controllato in pazienti con diabete mellito di tipo 2 e moderata compromissione della funzionalità renale (279 pazienti).

Un ampio studio sugli esiti cardiovascolare (lo studio LEADER) è stato condotto con liraglutide in 9.340 pazienti con diabete mellito di tipo 2 ad elevato rischio cardiovascolare.

- Controllo glicemico

Monoterapia

Liraglutide somministrato per 52 settimane in monoterapia ha portato a riduzioni statisticamente significative ($p < 0,0001$) e prolungate del valore di HbA_{1c} rispetto ai pazienti precedentemente trattati con glimepiride 8 mg (-0,84% per 1,2 mg, -1,14% per 1,8 mg vs -0,51% per i farmaci di confronto) con dieta ed esercizio fisico o AOD in monoterapia con non più di metà del dosaggio massimo (Tabella 2).

Associazione con ipoglicemizzanti orali

Liraglutide somministrato per 26 settimane in associazione a metformina, a glimepiride o a metformina e rosiglitazone o SGLT2i ± metformina ha portato a riduzioni statisticamente significative e prolungate del valore di HbA_{1c} rispetto ai pazienti trattati con placebo (Tabella 2).

Tabella 2 Studi clinici di fase 3 con liraglutide in monoterapia (52 settimane) e in associazione con antidiabetici orali (26 settimane)

	N	Valore medio di HbA_{1c} al basale (%)	Variazione media di HbA_{1c} dal basale (%)	Pazienti (%) che hanno raggiunto $HbA_{1c} < 7\%$	Peso corporeo medio al basale (kg)	Variazione media del peso corporeo dal basale (kg)
Monoterapia						
Liraglutide 1.2 mg	251	8,18	-0,84*	42,8 ¹ , 58,3 ³	92,1	-2,05**
Liraglutide 1.8 mg	246	8,19	-1,14**	50,9 ¹ , 62,0 ³	92,6	-2,45**
Glimepiride 8 mg/day	248	8,23	-0,51	27,8 ¹ , 30,8 ³	93,3	1,12
Terapia in aggiunta a metformina (2.000 mg/giorno)						
Liraglutide 1.2 mg	240	8,3	-0,97 [†]	35,3 ¹ , 52,8 ²	88,5	-2,58**
Liraglutide 1.8 mg	242	8,4	-1,00 [†]	42,4 ¹ , 66,3 ²	88,0	-2,79**
Placebo	121	8,4	0,09	10,8 ¹ , 22,5 ²	91,0	-1,51
Glimepiride 4 mg/giorno	242	8,4	-0,98	36,3 ¹ , 56,0 ²	89,0	0,95
Terapia in aggiunta a glimepiride (4 mg/giorno)						
Liraglutide 1.2 mg	228	8,5	-1,08**	34,5 ¹ , 57,4 ²	80,0	0,32**
Liraglutide 1.8 mg	234	8,5	-1,13**	41,6 ¹ , 55,9 ²	83,0	-0,23**
Placebo	114	8,4	0,23	7,5 ¹ , 11,8 ²	81,9	-0,10
Rosiglitazone 4 mg/day	231	8,4	-0,44	21,9 ¹ , 36,1 ²	80,6	2,11
Terapia in aggiunta a metformina (2.000 mg/giorno) + rosiglitazone (4 mg due volte al giorno)						
Liraglutide 1.2 mg	177	8,48	-1,48	57,5 ¹	95,3	-1,02
Liraglutide 1.8 mg	178	8,56	-1,48	53,7 ¹	94,9	-2,02
Placebo	175	8,42	-0,54	28,1 ¹	98,5	0,60
Terapia in aggiunta a metformina (2.000 mg/giorno) + glimepiride (4 mg/giorno)						
Liraglutide 1.8 mg	230	8,3	-1,33*	53,1 ¹	85,8	-1,81**
Placebo	114	8,3	-0,24	15,3 ¹	85,4	-0,42
Insulina glargine ⁴	232	8,1	-1,09	45,8 ¹	85,2	1,62
Terapia aggiuntiva a SGLT2i⁵ ± metformina (≥1500 mg/giorno)						
Liraglutide 1.8 mg	203	8,00	-1,02***	54,8***	91,0	-2,92
Placebo	100	7,96	-0,28	13,9	91,4	-2,06

*Superiorità ($p < 0,01$) vs principio attivo di confronto; **Superiorità ($p < 0,0001$) vs principio attivo di confronto;

***Superiorità ($p < 0,001$) vs principio attivo di confronto, [†]Non-inferiorità ($p < 0,0001$) vs principio attivo di confronto

¹tutti i pazienti; ²precedenti AOD in monoterapia; ³precedenti pazienti trattati con dieta

⁴Il dosaggio di insulina glargine era in aperto ed è stato applicato secondo le linee guida per la titolazione di

insulina glargine. La titolazione della dose di insulina glargine è stata gestita dal paziente secondo le istruzioni dello sperimentatore

⁵Victoza in terapia aggiunta a SGLT2i è stato studiato con tutti i dosaggi approvati di SGLT2i

Linea guida per la titolazione dell'insulina glargine

Auto-controllo della glicemia a digiuno (FPG)	Aumento della dose di insulina glargine (UI)
$\leq 5,5$ mmol/l (≤ 100 mg/dl) Target	Nessun aggiustamento
$> 5,5$ e $< 6,7$ mmol/l (> 100 e < 120 mg/dl)	0–2 UI ^a
$\geq 6,7$ mmol/l (≥ 120 mg/dl)	2 UI

^a In base a quanto raccomandato a livello individuale dallo sperimentatore nella visita precedente, ad esempio considerando se il paziente ha avuto episodi di ipoglicemia.

Associazione con insulina

In uno studio clinico di 104 settimane, il 57% dei pazienti con diabete di tipo 2 trattati con insulina degludec in combinazione con metformina ha raggiunto un target di $HbA_{1c} < 7,0\%$, mentre alla parte restante dei pazienti, che ha continuato in uno studio clinico aperto di 26 settimane, è stata aggiunta liraglutide o una singola dose di insulina aspart (al pasto principale). Nel braccio con insulina degludec + liraglutide, la dose di insulina è stata ridotta del 20% in modo da minimizzare il rischio di ipoglicemia. L'aggiunta di liraglutide ha portato ad una maggiore e significativa riduzione statistica di HbA_{1c} (-0,73% per liraglutide contro -0,40% per i farmaci di confronto) e del peso corporeo (-3,03 contro 0,72 kg). Il tasso di episodi ipoglicemici (per pazienti su anno di esposizione) è statisticamente e significativamente più basso quando aggiunta liraglutide, rispetto all'aggiunta di una singola dose di insulina aspart (1,0 contro 8,15; rapporto: 0,13; 95% IC: 0,08 - 0,21).

In uno studio clinico di 52 settimane, l'aggiunta di insulina detemir a liraglutide 1,8 mg e metformina in pazienti che non hanno raggiunto i target glicemici con solo liraglutide e metformina, ha comportato una diminuzione di HbA_{1c} dal valore basale di 0,54% confrontato con 0,20% del gruppo di controllo con liraglutide 1,8 mg e metformina. La perdita di peso è stata confermata. E' stato osservato un leggero aumento del tasso degli episodi ipoglicemici notturni (0,23 contro 0,03 eventi per paziente all'anno).

Nello studio LEADER, (vedere la sessione di valutazione cardiovascolare), 873 pazienti sono stati trattati con insulina premiscelata (con o senza antidiabetici orali) al basale e almeno per le successive 26 settimane. Il valore medio di HbA_{1c} al basale è stato di 8,7% per liraglutide e per il placebo. Alla settimana 26, la variazione media di HbA_{1c} è stata rispettivamente di -1,4% per liraglutide e di -0,5% per il placebo, con una differenza stimata di trattamento di -0.9 [-1.00; -0.70]_{95% CI}. Il profilo di sicurezza di liraglutide in associazione con l'insulina premiscelata è stato complessivamente comparabile a quello osservato per il placebo in associazione con l'insulina premiscelata (vedere paragrafo 4.8).

Uso nei pazienti con compromissione della funzionalità renale

In uno studio clinico in doppio-cieco per la valutazione dell'efficacia e della sicurezza di liraglutide 1.8 mg verso placebo in aggiunta all'insulina e/o ad antidiabetici orali in pazienti con diabete di tipo 2 e moderata compromissione della funzionalità renale, liraglutide è risultata superiore rispetto al trattamento con il placebo nella riduzione di HbA_{1c} dopo 26 settimane (-1.05% vs -0.38%).

In modo significativo più pazienti hanno raggiunto valori di HbA_{1c} inferiori al 7% con liraglutide rispetto al placebo (52.8% contro 19.5%). In entrambi i gruppi è stata osservata una riduzione del peso corporeo: -2,4 kg per liraglutide verso -1,09 kg per il placebo. Vi è stato un equivalente rischio di sviluppo di episodi ipoglicemici nei due gruppi trattati. Il profilo di sicurezza di liraglutide è stato generalmente simile a quello osservato negli altri studi con liraglutide.

- Percentuale di pazienti che hanno ottenuto riduzioni del valore di HbA_{1c}
Con liraglutide in monoterapia si sono raggiunti, a 52 settimane, valori di $HbA_{1c} \leq 6,5\%$ in una percentuale di pazienti maggiore e statisticamente significativa rispetto ai pazienti trattati con glimepiride (37,6% per 1,8 mg e 28,0% per 1,2 mg vs 16,2% per i farmaci di confronto).

Con liraglutide in associazione con metformina, a glimepiride o a metformina e rosiglitazone o SGLT2i ± metformina, dopo 26 settimane, si sono raggiunti a valori di $HbA_{1c} \leq 6,5\%$ in una maggiore percentuale di pazienti maggiore, statisticamente significativa, rispetto ai pazienti trattati con gli stessi farmaci, ma senza liraglutide.

- Glicemia plasmatica a digiuno

Il trattamento con liraglutide in monoterapia e in combinazione con uno o due antidiabetici orali ha portato a una riduzione della glicemia plasmatica a digiuno di 13-43,5 mg/dl (0,72-2,42 mmol/L). Questa riduzione si è osservata entro le prime due settimane di trattamento.

- Glicemia postprandiale

Liraglutide ha ridotto la glicemia postprandiale di 31-49 mg/dl (1,68-2,71 mmol/L) dopo tutti e tre i pasti giornalieri.

- Funzionalità delle cellule beta

Studi clinici condotti su liraglutide mostrano un miglioramento della funzionalità delle cellule beta misurata mediante il modello di valutazione dell'omeostasi per la funzionalità delle cellule beta (HOMA-B) e mediante il rapporto tra proinsulina e insulina. In un sottogruppo di pazienti con diabete tipo 2 (n=29) è stato dimostrato un miglioramento della prima e della seconda fase di secrezione insulinica dopo 52 settimane di trattamento con liraglutide.

- Peso corporeo

Il trattamento con liraglutide in combinazione con metformina, metformina e glimepiride, metformina e rosiglitazone o SGLT2i con o senza metformina era associato a un calo ponderale compreso nell'intervallo tra 0,86 kg e 2,62 kg quando confrontato con il placebo.

Si sono osservati cali ponderali maggiori in pazienti che alla valutazione basale presentavano un indice di massa corporea (*Body Mass Index*, BMI) maggiore.

- Valutazioni cardiovascolari

Successive analisi degli eventi avversi cardiovascolari gravi (morte cardiovascolare, infarto miocardico, ictus) provenienti da tutti gli studi clinici di fase 2 e 3 a medio e lungo termine (da 26 a 100 settimane di durata) che hanno coinvolto 5607 pazienti (3651 esposti a liraglutide), non hanno mostrato nessun incremento nel rischio cardiovascolare (tasso di incidenza dello 0,75 (95% IC 0,35; 1,63) per liraglutide verso i farmaci di confronto.

Lo studio LEADER (*Liraglutide Effect and Action in Diabetes Evaluation of Cardiovascular Outcomes Results*) è uno studio clinico multicentrico, placebo-controllato, doppio cieco. Ha coinvolto 9.340 pazienti che sono stati randomizzati al trattamento con liraglutide (4.688) o placebo (4.672), entrambi in aggiunta agli standard di cura riguardo l' HbA_{1c} e i fattori di rischio cardiovascolari (CV). L'obiettivo primario o lo stato di salute al termine dello studio clinico è stato disponibile per il 99,7% e per il 99,6% dei partecipanti randomizzati rispettivamente a liraglutide e placebo. La durata dell'osservazione compresa fra un minimo di 3,5 anni fino ad un massimo di 5 anni. La popolazione dello studio comprendeva pazienti con età ≥ 65 anni (n=4.329) e ≥ 75 anni (n=836) e pazienti con compromissione della funzionalità renale lieve (n=3.907), moderata (n=1.934) o grave (n=224). L'età media era di 64 anni e il BMI medio di 32,5 kg/m². La durata media del diabete era 12,8 anni.

L'endpoint primario è stato la stima del tempo intercorso tra la randomizzazione fino alla comparsa del primo degli eventi avversi cardiovascolari maggiori (MACE): morte cardiovascolare, infarto miocardico non fatale, ictus non fatale. Liraglutide è stata superiore nella prevenzione dei MACE rispetto al placebo (Figura 1). Il tasso di rischio stimato è stato consistentemente inferiore ad 1 in tutti e 3 i componenti MACE.

Liraglutide ha anche ridotto significativamente il rischio di MACE estesi (MACE primari, angina pectoris instabile tale da determinare ospedalizzazione, rivascolarizzazione coronarica, ospedalizzazione dovuta a scompenso cardiaco) e altri endpoints secondari (Figura 2).

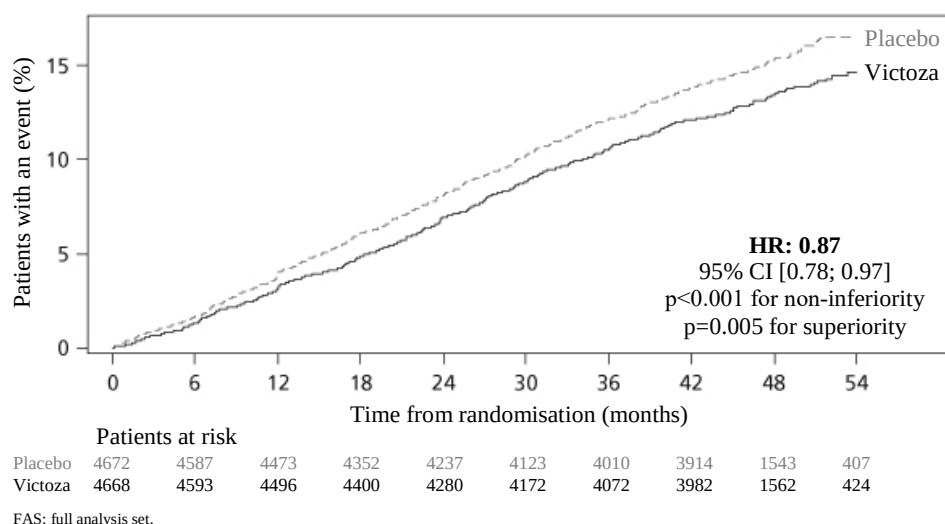


Figura 1: Grafico Kaplan Meier del tempo sulla comparsa del primo MACE -FAS popolazione

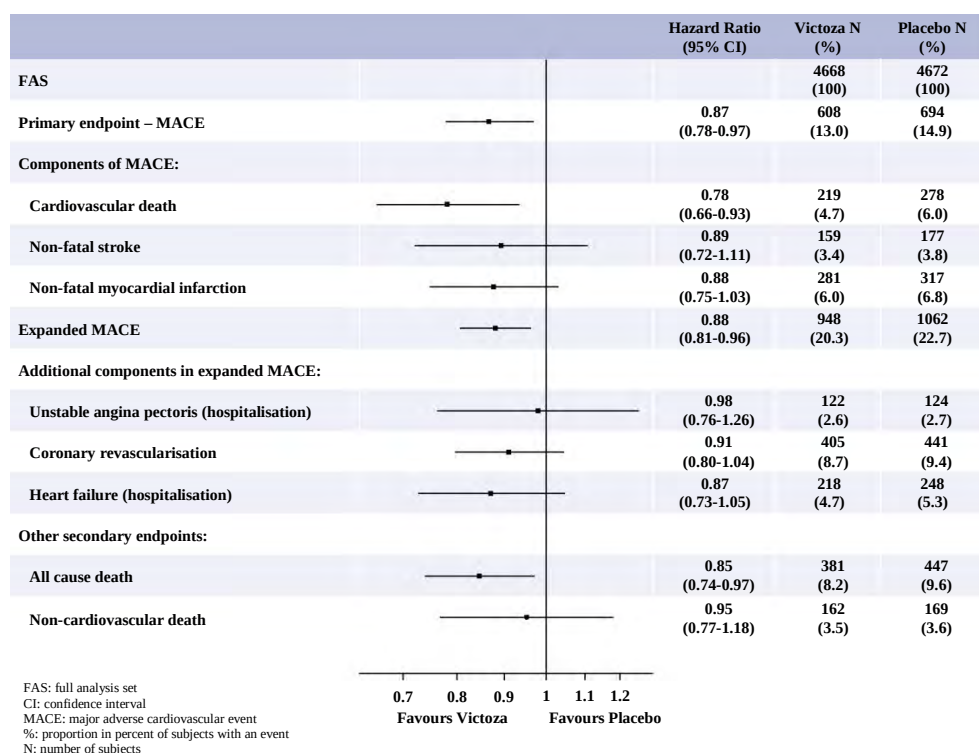


Figura 2: Rappresentazione grafica (forest plot) del tempo sulla comparsa del primo MACE - FAS popolazione

E' stata osservata una riduzione significativa e prolungata di HbA_{1c} dal basale fino a 36 mesi con liraglutide rispetto al placebo, in aggiunta agli standard di cura (-1,16% vs -0,77%; differenza stimata trattamento [ETD] -0,40% [-0,45; -0,34]). Il bisogno di intensificare il trattamento con insulina è stato ridotto del 48% con liraglutide rispetto al placebo nei pazienti insulina naïve al basale (HR 0,52 [0,48; 0,57]).

- Pressione arteriosa e battito cardiaco

In base alla durata degli studi clinici di fase 3a, liraglutide riduce la pressione sistolica in media da 2,3 a 6,7 mmHg dal basale e da 1,9 a 4,5 mmHg confrontata con i comparatori attivi.

Un incremento medio del battito cardiaco dal basale da 2 a 3 battiti al minuto è stato osservato con liraglutide negli studi clinici a lungo termine incluso il LEADER. Nello studio LEADER, non è stato osservato nessun impatto a lungo termine dell'aumento del battito cardiaco sul rischio di eventi cardiovascolari.

- Valutazione microvascolare

Nello studio LEADER, gli eventi microvascolari comprendono nefropatia e retinopatia. L'analisi del tempo fino alla comparsa del primo evento microvascolare con liraglutide rispetto al placebo ha mostrato un HR di 0,84 [0,73, 0,97]. L'HR per liraglutide rispetto al placebo è stata di 0,78 [0,67, 0,92] per la comparsa del primo evento di una nefropatia e 1,15 [0,87, 1,52] per la comparsa del primo evento di retinopatia.

Pazienti con un elevato rischio cardiovascolare sono stati esclusi dagli studi clinici e il tasso di incidenza relativo ad eventi cardiovascolari gravi è stato basso (6,02 per 1000 pazienti-anno e 10,45 in tutti i pazienti trattati con i farmaci di confronto) precludendo conclusioni sicure.

- Immunogenicità

In linea con le potenziali proprietà immunogene delle specialità medicinali contenenti proteine o peptidi, i pazienti possono sviluppare anticorpi anti-liraglutide a seguito del trattamento con liraglutide. In media, l'8,6% dei pazienti ha sviluppato anticorpi. La formazione di anticorpi non è stata associata ad una riduzione dell'efficacia di liraglutide.

Popolazione pediatrica

In uno studio condotto in doppio cieco in adolescenti e bambini di età pari o superiore a 10 anni, con diabete di tipo 2, si è confrontata l'efficacia e la sicurezza di Victoza 1,8 mg rispetto al placebo in aggiunta a metformina ± insulina. Dopo 26 settimane, Victoza si è dimostrato superiore al trattamento con placebo nel ridurre l'HbA_{1c} (-1,06, [-1,65, 0,46]). Dopo ulteriori 26 settimane di estensione, in aperto, dello studio, la differenza di trattamento in HbA_{1c} era dell' 1,3% dopo ulteriori 26 settimane di estensione dello studio in aperto, confermando il prolungato controllo glicemico con Victoza.

L'efficacia e il profilo di sicurezza di Victoza sono risultati compatibili con quelli osservati nella popolazione adulta trattata con Victoza. Sulla base di un adeguato controllo glicemico o di tollerabilità, il 30% dei soggetti dello studio è rimasto con la dose di 0,6 mg, il 17% l'ha aumentata a 1,2 mg e il 53% l'ha aumentata a 1,8 mg.

Altri dati clinici

In uno studio in aperto di confronto su efficacia e sicurezza di liraglutide (1,2 mg e 1,8 mg) e sitagliptin (un inibitore del DPP-4, 100 mg) in pazienti inadeguatamente controllati con terapia metformina (HbA_{1c} media 8,5%), liraglutide nelle due dosi è stato statisticamente superiore al trattamento con sitagliptin nella riduzione di HbA_{1c} dopo 26 settimane (-1,24%, -1,50% vs -0,90%, p<0.0001). I pazienti trattati con liraglutide hanno avuto una significativa perdita del peso corporeo in confronto con i pazienti trattati con sitagliptin (-2,9 kg e -3,4 kg vs -1,0 kg, p<0.0001). Una maggiore percentuale di pazienti trattati con liraglutide ha avvertito nausea transitoria rispetto ai pazienti trattati con sitagliptin (20,8% e 27,1% per liraglutide vs 4,6% per sitagliptin. La riduzione di HbA_{1c} e la superiorità rispetto a sitagliptin dopo 26 settimane di trattamento con liraglutide (1,2 mg e 1,8 mg) sono rimaste costanti dopo 52 settimane di trattamento (-1,29% e -1,51% vs -0,88%, p<0.0001). Il trasferimento dei pazienti da sitagliptin a liraglutide dopo 52 settimane di trattamento ha mostrato un'ulteriore e statisticamente significativa riduzione di HbA_{1c} (-0,24% e -0,45%, IC 95%: da -0,41 a -0,07 e da -0,67 a -0,23) alla settimana 78, ma non è disponibile un formale gruppo di controllo.

In uno studio in aperto di confronto su efficacia e sicurezza di liraglutide 1,8 mg somministrato una volta al giorno ed exenatide 10 mcg somministrato due volte al giorno in pazienti inadeguatamente controllati con terapia metformina e/o sulfanilurea (HbA_{1c} media 8,3%), liraglutide è stato statisticamente superiore al trattamento con exenatide nella riduzione di HbA_{1c} dopo 26 settimane (-1,12% vs -0,79%; differenza stimata di trattamento: -0,33; IC 95% -0,47 – -0,18).

In modo significativo più pazienti hanno raggiunto HbA_{1c} sotto il 7% con liraglutide rispetto a exenatide (54,2% vs 43,4%, p=0,0015). Entrambi i trattamenti hanno portato ad una perdita media di peso di circa 3 kg. Il passaggio dei pazienti da exenatide a liraglutide dopo 26 settimane di trattamento ha portato ad un'ulteriore e statisticamente significativa riduzione di HbA_{1c} (-0,32%, IC 95%: -0,41 – -0,24) alla settimana 40, ma non è disponibile un formale gruppo di controllo. Durante le 26 settimane,

si sono verificati 12 eventi avversi seri in 235 pazienti (5,1%) trattati con liraglutide, mentre si sono verificati 6 eventi avversi seri in 232 pazienti (2,6%) trattati con exenatide. Non c'è stato nessun campione consistente di eventi rispetto alla classe di frequenza.

In uno studio in aperto di confronto su efficacia e sicurezza di liraglutide 1,8 mg con lixisenatide 20 mcg in 404 pazienti inadeguatamente controllati con metformina (HbA_{1c} media 8,4%), liraglutide è stato superiore al trattamento con lixisenatide nella riduzione di HbA_{1c} dopo 26 settimane di trattamento (-1,83% vs -1,21%, $p<0,0001$). In modo significativo più pazienti hanno raggiunto HbA_{1c} sotto 7% con liraglutide rispetto a lixisenatide (74,2% vs 45,5%, $p=0,0015$), oltre a HbA_{1c} inferiore o uguale a 6,5% (54,6% vs 26,2%, $p<0,0001$). In entrambi i bracci di trattamento è stata osservata una perdita di peso (-4,3 kg con liraglutide e -3,7 kg con lixisenatide). Reazioni avverse gastrointestinali sono state riportate con frequenza maggiore nel trattamento con liraglutide (43,6% vs. 37,1%).

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

L'assorbimento di liraglutide dopo l'iniezione sottocutanea è lento e la concentrazione massima si raggiunge 8–12 ore dopo la somministrazione. La concentrazione massima stimata di liraglutide è di 9,4 nmol/L (peso corporeo medio circa 73 kg) per una dose singola per via sottocutanea di liraglutide da 0,6 mg. Con la dose da 1,8 mg, la concentrazione media allo steady state di liraglutide ($AUC_{\tau/24}$) era approssimativamente di 34 nmol/L (peso corporeo medio circa 76 kg). L'esposizione a liraglutide diminuisce con l'aumentare del peso corporeo. L'esposizione a liraglutide aumentava in proporzione alla dose. Il coefficiente di variazione intra-individuale per l' AUC di liraglutide era dell'11% dopo la somministrazione di una singola dose.

La biodisponibilità assoluta di liraglutide dopo la somministrazione per via sottocutanea è di circa il 55%.

Distribuzione

Il volume di distribuzione apparente dopo la somministrazione per via sottocutanea è di 11–17 L. Il volume di distribuzione medio dopo la somministrazione per via endovenosa di liraglutide è di 0,07 l/kg. Liraglutide si lega ampiamente alle proteine plasmatiche (>98%).

Biotrasformazione

Durante le 24 ore successive alla somministrazione a soggetti sani di una singola dose di liraglutide radiomarcato [³H], il componente principale nel plasma era costituito da liraglutide intatto. Sono stati individuati due metaboliti plasmatici minori ($\leq 9\%$ e $\leq 5\%$ dell'esposizione a radioattività plasmatica totale). Liraglutide viene metabolizzato in modo simile alle proteine di grandi dimensioni senza che sia stato individuato un organo specifico come principale via di eliminazione.

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 una singola dose di liraglutide è approssimativamente di 1,2 L/ora con un'emivita di eliminazione di circa 13 ore.

Popolazioni speciali

Pazienti anziani

L'età non ha mostrato di avere effetti clinicamente rilevanti sulla farmacocinetica di liraglutide sulla base dei risultati di uno studio di farmacocinetica condotto su soggetti sani e dell'analisi dei dati di farmacocinetica di popolazione in pazienti di età compresa tra 18 e 80 anni.

Sesso

Il sesso non ha mostrato di avere effetti clinicamente significativi sulla farmacocinetica di liraglutide sulla base dei risultati dell'analisi dei dati di farmacocinetica di popolazione in pazienti di sesso maschile e femminile e di uno studio di farmacocinetica condotto su soggetti sani.

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 che includevano pazienti caucasici, neri, asiatici e ispanici.

Obesità

L'analisi di farmacocinetica di popolazione suggerisce che l'indice di massa corporea (*Body Mass Index*, BMI) non ha effetto significativo sulla farmacocinetica di liraglutide.

Compromissione della funzionalità epatica

La farmacocinetica di liraglutide è stata valutata in pazienti con diversi gradi di compromissione epatica in uno studio condotto con una dose singola. 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. L'esposizione di liraglutide era ridotta rispettivamente del 33%, 14%, 27% e 26% nei pazienti con compromissione della funzionalità 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 con esigenza di dialisi.

Analogamente, in uno studio clinico della durata di 26 settimane, condotto su pazienti con diabete di tipo 2 e moderata insufficienza renale (CrCl 30–59 ml/min, vedere paragrafo 5.1) l'esposizione a liraglutide è stata del 26% più bassa in confronto con un diverso studio clinico condotto su pazienti con diabete di tipo 2 con normali funzioni renali o lieve compromissione della funzionalità renale.

Popolazione pediatrica

In studi clinici nella popolazione pediatrica con diabete di tipo 2, di età pari o superiore a 10 anni, sono state studiate le proprietà farmacocinetiche. Negli adolescenti e nei bambini, l'esposizione a liraglutide è stata comparabile con quella osservata nella popolazione adulta.

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 2 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 condotti su 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 Victoza 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 risultata ridotta nei ratti durante l'esposizione a Victoza, 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
Glicole propilenico
Fenolo
Acqua per preparazioni iniettabili

6.2 Incompatibilità

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

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 a temperatura inferiore a 30°C o conservare in frigorifero (2°C – 8°C). Non congelare.

Conservare il cappuccio sulla penna per proteggere il prodotto dalla luce.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Soluzione da 3 ml in cartuccia (vetro tipo 1), con stantuffo (bromobutile) e una placca laminata in gomma (bromobutile/poli-isoprene) in una penna multidose preriempita monouso realizzata in poliolefina e poliacetale.

Ogni penna contiene 3 ml di soluzione, che corrispondono a 30 dosi da 0,6 mg, 15 dosi da 1,2 mg o 10 dosi da 1,8 mg.

Confezioni da 1, 2, 3, 5 o 10 penne preriempite.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Victoza non deve essere usato se non appare limpido e incolore o quasi incolore.
Victoza non deve essere usato se è stato congelato.

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

Gli aghi non sono inclusi.

Si deve raccomandare al paziente di eliminare l'ago dopo ogni iniezione secondo le normative locali 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.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

8. NUMERI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/09/529/001-005

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 30 giugno 2009
Data dell'ultimo rinnovo: 11 aprile 2014

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web della Agenzia Europea per i Medicinali (EMA) <http://www.ema.europa.eu/>.

ALLEGATO II

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

A. PRODUTTORE DEL PRINCIPIO ATTIVO BIOLOGICO E PRODUTTORE RESPONSABILE PER IL RILASCIO DEI LOTTI

Nome e indirizzo del produttore del principio attivo biologico

Novo Nordisk A/S
Hallas Allé
DK-4400 Kalundborg
Danimarca

Nome e indirizzo del produttore responsabile per il rilascio dei lotti

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

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZAZIONE

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

C. ALTRE CONDIZIONI O 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 l'articolo 107 quater. par. 7 della direttiva 2001/83CE e ogni successivo aggiornamento pubblicato sul sito web dei medicinali europei.

D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI RIGUARDO L'USO SICURO E L'EFFICACIA DEL MEDICINALE

- **Piano di gestione del rischio**

Il Titolare dell'Autorizzazione all'Immissione in Commercio deve effettuare le attività e gli interventi di farmacovigilanza richiesti e dettagliati nel RMP concordato e presentato nel modulo 1.8.2 dell'Autorizzazione all'Immissione in Commercio e in qualsiasi successivo aggiornamento concordato del RMP.

Un RMP aggiornato deve essere presentato:

- su richiesta dell'Agenzia Europea per i 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 al risultato 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

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Victoza 6 mg/ml soluzione iniettabile in penna preriempita
liraglutide

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

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

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Sodio fosfato dibasico diidrato, glicole propilenico, fenolo, acqua per preparazioni iniettabili

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Soluzione iniettabile.

1 penna
2 penne
3 penne
5 penne
10 penne

Ogni penna contiene 3 ml di soluzione, che corrispondono a 30 dosi da 0,6 mg, 15 dosi da 1,2 mg o 10 dosi da 1,8 mg.

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.
Uso sottocutaneo.

La penna Victoza è progettata per essere utilizzata con aghi monouso NovoFine o NovoTwist.
Gli aghi non sono inclusi

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. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

Non conservare la penna con un ago inserito.
Per l'uso 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 a temperatura inferiore a 30°C o in frigorifero. Non congelare.

Conservare il cappuccio sulla penna per proteggere il prodotto 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(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/09/529/001 1 x 3 ml
EU/1/09/529/002 2 x 3 ml
EU/1/09/529/003 3 x 3 ml
EU/1/09/529/004 5 x 3 ml
EU/1/09/529/005 10 x 3 ml

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

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

Victoza

17. IDENTIFICATORE UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificatore unico incluso.

18. IDENTIFICATORE 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

Victoza 6 mg/ml soluzione iniettabile
liraglutide
Uso sottocutaneo

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 l'utilizzatore

Victoza 6 mg/ml soluzione iniettabile in penna preriempita liraglutide

Legga attentamente questo foglio prima di usare questo medicinale perchè 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 per lei personalmente. Non lo dia ad altre persone, anche se i sintomi della malattia sono uguali ai suoi, perché potrebbe essere pericoloso.
- Se si 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. Che cosa è Victoza e a che cosa serve
2. Cosa deve sapere prima di usare Victoza
3. Come usare Victoza
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Victoza
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

1. Che cosa è Victoza e a che cosa serve

Victoza contiene il principio attivo liraglutide che aiuta l'organismo ad abbassare il suo livello di zucchero nel sangue solo quando è troppo elevato. Inoltre, rallenta il passaggio degli alimenti nello stomaco e può aiutare a prevenire le malattie cardiache

Victoza è usato se la dieta e l'esercizio fisico da soli non forniscono un adeguato controllo glicemico e non si possa usare metformina (un altro medicinale per il diabete).

Victoza è usato con altri medicinali per il diabete, quando questi non sono sufficienti a controllare il suo livello di zucchero nel sangue. Sono inclusi:

- Medicinali antidiabetici orali (come metformina, pioglitazone, sulfanilurea, inibitori del cotrasportatore sodio-glucosio 2 (SGLT2i)) e/o insulina.

2. Cosa deve sapere prima di usare Victoza

Non usi Victoza

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

Avvertenze e precauzioni

Parli con il medico, il farmacista o l'infermiere:

- prima di usare Victoza
- se ha o ha avuto una malattia del pancreas.

Se deve sottoporsi a un intervento chirurgico con anestesia, informi il medico del fatto che assume Victoza.

Questo medicinale non deve essere usato se ha il diabete tipo 1 (il suo corpo non produce insulina) o la chetoacidosi diabetica (una complicazione del diabete che comporta un alto valore di zucchero nel sangue e aumento delle difficoltà respiratorie). Non è un'insulina e quindi non deve essere usato come sostituto dell'insulina.

L'uso di Victoza non è raccomandato se è in dialisi.

L'uso di Victoza non è raccomandato se ha gravi patologie epatiche.

L'uso di Victoza non è raccomandato, se manifesta gravi insufficienze cardiache.

L'uso di questo medicinale non è raccomandato se ha gravi patologie gastro-intestinali, che si manifestano con un rallentato svuotamento gastrico (detto gastroparesi) o con una malattia infiammatoria intestinale.

Se manifesta i sintomi della pancreatite acuta, come un dolore allo stomaco grave e persistente, deve consultare immediatamente il medico (vedere paragrafo 4).

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

Quando inizia il trattamento con Victoza, potrebbe avere in qualche caso perdita di liquidi/disidratazione ad esempio casi di vomito, nausea e diarrea. E' importante evitare la disidratazione assumendo liquidi. Contatti il medico se ha dubbi o domande.

Bambini e adolescenti

Victoza può essere usato in adolescenti e bambini di età pari o superiore a 10 anni. Non ci sono dati disponibili in bambini al di sotto dei 10 anni di età.

Altri medicinali e Victoza

Informi il medico, il farmacista o l'infermiere se sta assumendo, ha recentemente assunto o potrebbe assumere qualsiasi altro medicinale.

In particolare, informi il medico, il farmacista o l'infermiere se sta usando medicinali che contengono uno qualsiasi dei seguenti principi attivi:

- Sulfanilurea (ad esempio glimepiride o glibenclamide) o insulina. Potrebbe avere una ipoglicemia (basso livello di zucchero nel sangue) se usa Victoza insieme a una sulfanilurea o insulina, perché la sulfanilurea e l'insulina aumenta il rischio di ipoglicemia. Quando inizia a usare questi medicinali insieme, il medico potrebbe chiederle di ridurre la dose della sulfanilurea o insulina. Vedere il paragrafo 4 per i segni premonitori di un basso livello di zucchero nel sangue. Se sta anche assumendo una sulfanilurea (come glimepiride o glibenclamide) o insulina, il medico deve controllare il suo livello di zucchero nel sangue. Questo aiuterà il medico nel decidere se la dose di sulfanilurea o insulina di cui necessità deve essere cambiata.
- se sta utilizzando l'insulina, il medico le dirà come ridurre la dose di insulina e le raccomanderà di monitorare la glicemia con maggiore frequenza per evitare l'insorgenza di iperglicemia (elevati livelli di zucchero nel sangue) e di chetoacidosi diabetica (una complicanza del diabete che si verifica quando l'organismo non è in grado di degradare il glucosio perché non vi è abbastanza insulina).
- Warfarin o altri medicinali anticoagulanti orali. Sono necessari frequenti esami del sangue per determinare la capacità del sangue di coagulare.

Gravidanza e allattamento

Informi il medico se è, o pensa di essere, incinta o se sta programmando una gravidanza. Victoza non deve essere usato durante la gravidanza perché non è noto se possa recare danno al bambino prima della nascita.

Non è noto se Victoza passi nel latte materno pertanto non usi questo medicinale se sta allattando.

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari

Un basso livello di zucchero nel sangue (ipoglicemia) può ridurre la sua capacità di concentrarsi. Eviti di guidare o utilizzare macchinari se avverte segnali di ipoglicemia. Vedere paragrafo 4 per i segnali premonitori di un basso livello di zucchero nel sangue. Consulti il medico per ulteriori informazioni sull'argomento.

Informazioni importanti su alcuni componenti di Victoza

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol di sodio (23 mg) per dose. Quindi è essenzialmente 'senza sodio'.

3. Come usare Victoza

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

- La dose iniziale è 0,6 mg una volta al giorno, per almeno una settimana.
- Il medico le dirà quando aumentarla a 1,2 mg una volta al giorno.
- Il medico potrebbe dirle di aumentare ulteriormente la dose a 1,8 mg una volta al giorno, se il suo livello di zucchero nel sangue non è adeguatamente controllato con una dose da 1,2 mg.

Non cambi la dose a meno che non glielo dica il medico.

Victoza viene somministrato con un'iniezione sotto la pelle (sottocutanea). Non iniettarlo in una vena o in un muscolo. I punti migliori per praticarsi l'iniezione sono la parte anteriore delle cosce, l'addome (pancia) o la parte superiore del braccio. Cambi ogni giorno il punto in cui esegue l'iniezione per ridurre il rischio che si formino noduli.

Può farsi l'iniezione in qualsiasi momento della giornata, indipendentemente dai pasti. Una volta scelto l'orario più conveniente, è preferibile che si inietti Victoza approssimativamente alla stessa ora.

Prima di usare la penna per la prima volta, il medico o l'infermiere le mostreranno come si fa. Istruzioni dettagliate per l'uso sono riportate sul retro di questo foglio.

Se usa più Victoza di quanto deve

Se usa più Victoza di quanto deve, informi immediatamente il medico perché può avere bisogno di un trattamento medico. Può avere nausea, vomito, diarrea o basso livello di zucchero nel sangue (ipoglicemia). Vedere paragrafo 4 per i segni premonitori di un basso livello di zucchero nel sangue.

Se dimentica di usare Victoza

Se dimentica una dose, assuma Victoza non appena se ne ricorda.

Tuttavia, se sono trascorse più di 12 ore dal momento in cui avrebbe dovuto usare Victoza, salti la dose dimenticata e assuma quella successiva come al solito il giorno dopo.

Non usi una dose doppia né aumenti la dose il giorno successivo per compensare la dimenticanza della dose precedente.

Se interrompe il trattamento con Victoza

Non interrompa il trattamento con Victoza senza averne parlato con il medico. Se interrompe il trattamento, i suoi livelli di zucchero nel sangue possono aumentare.

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

Comune: interessa fino a 1 persona su 10

- Ipoglicemia (basso livello di zucchero nel sangue). I segnali di avvertimento 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, sensazione di star male (nausea), sensazione di avere molta fame, alterazioni della vista, sonnolenza, sensazione di debolezza, nervosismo, ansia, confusione, difficoltà di concentrazione, tremore. Il medico le dirà come trattare i livelli bassi di zucchero nel sangue e cosa fare se nota questi segni premonitori. Ciò è quello che può accadere se prende una sulfanilurea o insulina. Prima che inizi ad usare Victoza, il medico può ridurre la dose di questi medicinali.

Raro: interessa fino a 1 persona su 1.000

- Una forma grave di reazione allergica (reazione anafilattica) con sintomi addizionali come problemi respiratori, gonfiore della gola e del viso, battito cardiaco accelerato, etc. Se si verificano questi sintomi, deve richiedere immediatamente assistenza medica e informare il medico il più presto possibile.
- Ostruzione intestinale. Una forma grave di stipsi con sintomi addizionali come dolore allo stomaco, gonfiore, vomito etc.

Molto raro: interessa fino a 1 persona su 10.000

- Casi di infiammazione del pancreas (pancreatite). La pancreatite può essere una condizione medica grave potenzialmente pericolosa per la vita. Se nota uno qualsiasi dei seguenti effetti indesiderati gravi, interrompa Victoza 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 star male). Generalmente scompare col tempo.
- Diarrea. Generalmente scompare col tempo.

Comune

- Vomito.

Quando inizia il trattamento con Victoza, in alcuni casi potrebbe avere perdita di liquidi/disidratazione, ad esempio in caso di vomito, nausea e diarrea. E' importante evitare la disidratazione bevendo molti liquidi.

- Mal di testa
- Indigestione
- Infiammazione dello stomaco (gastrite). I segni includono dolore allo stomaco, nausea e vomito.
- Malattia da reflusso gastroesofageo (GORD). I segni includono bruciore di stomaco.
- Dolore o gonfiore alla pancia (addome)
- Fastidio addominale
- Stipsi
- Gas intestinali (flatulenza)
- Diminuzione dell'appetito
- Bronchite
- Raffreddore comune
- Capogiri
- Frequenza cardiaca aumentata
- Stanchezza
- Mal di denti
- Reazioni al sito di iniezione (come livido, dolore, irritazione, prurito e eruzione cutanea).
- Aumento degli enzimi pancreatici (tali come lipasi e amilasi).

Non comune: interessa fino a 1 persona su 100

- Reazioni allergiche quali prurito e orticaria (un tipo di eruzione cutanea).
- Disidratazione, a volte con diminuzione della funzionalità renale
- Malessere (sensazione di stare poco bene)

- Calcoli alla cistifellea
- Infiammazione della cistifellea
- Cambiamento della percezione del gusto delle cose
- Ritardo nello svuotamento dello stomaco.

Non nota: la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili

- I noduli sottocutanei possono essere causati dall'accumulo di una proteina chiamata amiloide (amiloidosi cutanea; la frequenza con cui ciò si verifica non è nota).

Segnalazione degli effetti indesiderati

Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, informi il medico, il farmacista o l'infermiere. Ciò include anche un qualsiasi effetto indesiderato non elencato in questo foglio. 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 Victoza

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

Non usi questo medicinale dopo la data di scadenza che è riportata sull'etichetta della penna e sulla confezione dopo 'SCAD'. La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno del mese.

Prima dell'apertura:

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

Durante l'uso:

Si può conservare la penna per 1 mese a temperatura inferiore a 30°C o in frigorifero (2°C – 8°C), lontano dal comparto congelatore. Non congelare.

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

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

I medicinali non devono essere gettati nell'acqua di scarico o nei rifiuti domestici. Chiedere al farmacista come eliminare i medicinali non utilizzati. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

6. Contenuto della confezione e altre informazioni

Cosa contiene Victoza

- Il principio attivo è liraglutide. 1 ml di soluzione iniettabile contiene 6 mg di liraglutide. Una penna preriempita contiene 18 mg di liraglutide.
- Gli eccipienti sono fosfato disodico diidrato, propilenglicole, fenolo, acqua per preparazioni iniettabili.

Descrizione dell'aspetto di Victoza e contenuto della confezione

Victoza è fornito come soluzione iniettabile limpida e incolore o quasi incolore, in una penna preriempita. Ogni penna contiene 3 ml di soluzione, che corrispondono a 30 dosi da 0,6 mg, 15 dosi da 1,2 mg o 10 dosi da 1,8 mg.

Victoza è disponibile in confezioni contenenti 1, 2, 3, 5 o 10 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 l'ultima volta in

Altre fonti di informazione

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia Europea per i Medicinali: <http://www.ema.europa.eu>

ISTRUZIONI PER L'USO DELLA PENNA VICTOZA. Legga attentamente queste istruzioni prima di usare la sua penna. La penna contiene 18 mg di liraglutide. Può selezionare dosi da 0,6 mg, 1,2 mg e 1,8 mg. La penna è progettata per essere usata con aghi monouso NovoFine e NovoTwist lunghi fino a 8 mm e sottili fino a 32 G (0,25/0,23 mm).	Ago (esempio)  Cappuccio esterno dell'ago Cappuccio interno dell'ago Ago Sigillo protettivo
Penna Victoza  Cappuccio Cartuccia Scala Graduata Display Indicatore Pulsante di iniezione Simbolo del controllo del flusso Selettore della dose	
Preparazione della penna Controlli il nome e l'etichetta colorata sulla penna per essere sicuro che contenga liraglutide. L'uso di un medicinale non corretto può nuocere gravemente. Tolga il cappuccio dalla penna.	A 
Rimuova il sigillo protettivo da un ago monouso nuovo. Avviti fermamente l'ago ben dritto sulla sua penna.	B 
Sfilì il cappuccio esterno dell'ago e lo conservi per dopo.	C 
Sfilì il cappuccio interno dell'ago e lo getti via.	D 
⚠ Usi sempre un ago nuovo per ogni iniezione. Ciò riduce il rischio di contaminazioni, infezioni, fuoriuscite di liraglutide, aghi ostruiti e dosi inaccurate. ⚠ Faccia attenzione a non piegare o danneggiare l'ago. ⚠ Non provi mai a rimettere il cappuccio interno dell'ago dopo averlo tolto. Potrebbe ferirsi con l'ago.	
Manutenzione della penna • Non cerchi di riparare o smontare la penna. • Conservi la penna lontano da polvere, sporco e qualsiasi tipo di liquido. • Pulisca la penna con un panno inumidito con un detergente delicato. • Non cerchi di lavarla, immergerla in un liquido o lubrificarla - questo può danneggiare la penna.	

⚠ Informazioni importanti • Non condivida la penna o gli aghi con nessun altro. • Tenga la penna fuori dalla portata di altri, in particolare dei bambini. • Cambi ogni giorno il punto in cui esegue l'iniezione per ridurre il rischio di formazione di noduli.	
Controlli il flusso con una penna nuova Controlli il flusso prima di un'iniezione con una penna nuova. Se la penna è già stata utilizzata, vada direttamente alla “Selezione della dose” punto H. Ruoti il selettore della dose fino ad allineare il simbolo di controllo del flusso con l'indicatore.	E  Selezione del simbolo di controllo del flusso
Tenga la penna con l'ago rivolto verso l'alto. Picchietti delicatamente la cartuccia per alcune volte con il dito in modo che le bolle d'aria si raccolgano sulla sommità della cartuccia.	F 
Tenga l'ago rivolto verso l'alto e prema il pulsante di iniezione fino a quando l'indicatore non si allinea su 0 mg. Una goccia di liraglutide dovrebbe fuoriuscire dalla punta dell'ago. Se non fuoriesce nessuna goccia ripeta i passaggi da E a G fino a quattro volte. Se non compare ancora nessuna goccia di liraglutide, cambi l'ago e ripeta i passaggi da E a G ancora una volta. Se non compare ancora nessuna goccia di liraglutide, non usi la penna. Questo indica che la penna è difettosa ed è necessario utilizzarne una nuova.	G 
⚠ Se la penna ha urtato contro una superficie dura o se ha il sospetto che sia difettosa, inserisca sempre un ago nuovo monouso e controlli il flusso prima di farsi l'iniezione.	

Selezione della dose

Verifichi sempre che l'indicatore sia allineato con 0 mg.

Ruoti il selettore della dose fino a che la dose necessaria non sia allineata con l'indicatore (0,6 mg, 1,2 mg o 1,8 mg).

Se per errore ha selezionato una dose sbagliata, basterà correggerla ruotando avanti o indietro il selettore della dose fino a quando l'indicatore non sarà allineato con la dose corretta.

Faccia attenzione a non premere il pulsante di iniezione mentre ruota all'indietro il selettore della dose perché si potrebbe verificare una fuoriuscita di liraglutide.

Se il selettore della dose si blocca prima che la dose necessaria si sia allineata con l'indicatore, vuol dire che non è rimasta nella cartuccia una quantità di liraglutide sufficiente per una dose intera. In questo caso, è possibile:

Suddividere la sua dose in due iniezioni:

Ruoti il selettore della dose avanti o indietro fino ad allineare l'indicatore su 0,6 mg o 1,2 mg. Inietti la dose. Quindi, prepari una nuova penna per l'iniezione e inietti il numero rimanente di mg per completare la dose.

Può dividere la dose tra la penna in uso e la nuova penna solo se istruito dal personale sanitario. Usi una calcolatrice per programmare le dosi. Se suddivide le dosi in modo sbagliato, può iniettare troppa o troppo poca liraglutide.

Iniettare la dose completa con una nuova penna:

Se il selettore della dose si blocca prima che l'indicatore si sia allineato con 0,6 mg, prepari una nuova penna e inietti la dose completa con la nuova penna.



⚠ Non cerchi di selezionare dosi diverse da 0,6 mg, 1,2 mg o 1,8 mg. I numeri sul display devono allinearsi con precisione con l'indicatore per assicurare che venga erogata la dose corretta. Quando ruota il selettore della dose, si sentono degli scatti ("click"). Non utilizzi questi scatti come indicatori per selezionare la quantità di liraglutide da iniettare. Non utilizzi la scala graduata della cartuccia per misurare la quantità di liraglutide da iniettare perché non è sufficientemente accurata.

Iniezione della dose

Inserisca l'ago nella pelle utilizzando la tecnica di iniezione mostrata dal medico o dall'infermiere. Poi segua le istruzioni riportate sotto:

Prema il pulsante d'iniezione fino a far allineare l'indicatore su 0 mg. Faccia attenzione a non toccare il display con le altre dita e a non premere di lato il selettore della dose quando esegue l'iniezione. Ciò potrebbe



bloccare l'iniezione. Tenga premuto il pulsante d'iniezione e lasci l'ago sotto la pelle per almeno 6 secondi. Questo assicurerà la somministrazione della dose completa.	
Estragga l'ago dalla pelle. Successivamente potrebbe vedere una goccia di liraglutide sulla punta dell'ago. Questo fenomeno è normale e non influisce sulla dose appena somministrata.	
Infili la punta dell'ago nel cappuccio esterno dell'ago senza toccare l'ago o il cappuccio stesso.	
Quando l'ago è coperto, prema completamente il cappuccio esterno con cautela e poi sviti l'ago. Getti via l'ago con cura e rimetta il cappuccio sulla penna. Quando la penna è vuota, la getti via con la dovuta cautela senza l'ago inserito. Getti via la penna e l'ago secondo le norme locali.	
⚠ Rimuova sempre l'ago dopo ogni iniezione e conservi la penna senza l'ago inserito. ⚠ Questo riduce il rischio di contaminazioni, infezioni, fuoriuscite di liraglutide, aghi ostruiti e dosi inaccurate. ⚠ Chiunque assiste il paziente deve fare molta attenzione quando maneggia gli aghi usati per prevenire infezioni crociate e ferite da ago.	

Allegato IV

Conclusioni scientifiche e motivazioni per la variazione dei termini dell'autorizzazione (delle autorizzazioni) all'immissione in commercio

- **Conclusioni scientifiche**

Tenendo conto della valutazione del Comitato per la valutazione dei rischi in farmacovigilanza (*Pharmacovigilance and Risk Assessment Committee, PRAC*) del Rapporto periodico di aggiornamento sulla sicurezza (dei Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza) (*Periodic Safety Update Report, PSUR*) per liraglutide, le conclusioni scientifiche del PRAC sono le seguenti:

Alla luce dei dati disponibili sulla amiloidosi cutanea in letteratura, delle segnalazioni spontanee che includono in alcuni casi una stretta relazione temporale, una biopsia positiva e alla luce di un plausibile meccanismo d'azione, il PRAC ritiene che una relazione causale tra liraglutide e amiloidosi cutanea sia almeno una ragionevole possibilità. Il PRAC ha concluso che le informazioni sul prodotto dei prodotti contenenti liraglutide devono essere modificate di conseguenza.

Avendo esaminato la raccomandazione del PRAC, il Comitato dei medicinali per uso umano (*Committee for Human Medicinal Products, CHMP*) concorda con le relative conclusioni generali e con le motivazioni della raccomandazione.

Motivazioni per la variazione dei termini dell'autorizzazione (delle autorizzazioni) all'immissione in commercio

Sulla base delle conclusioni scientifiche su liraglutide il CHMP ritiene che il rapporto beneficio/rischio del medicinale contenente (dei medicinali contenenti) liraglutide sia invariato fatte salve le modifiche proposte alle informazioni del prodotto.

Il CHMP raccomanda la variazione dei termini dell'autorizzazione (delle autorizzazioni) all'immissione in commercio.