

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

Adulti

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

- $\geq 30 \text{ kg/m}^2$ (obesità), o
- da $\geq 27 \text{ kg/m}^2$ a $< 30 \text{ kg/m}^2$ (sovrappeso) in presenza di almeno una co-morbidità correlata al peso quali disglycemia (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.

Adolescenti (≥ 12 anni)

Saxenda è indicato in aggiunta ad una sana alimentazione e ad un aumento dell'attività fisica per la gestione del peso corporeo in pazienti adolescenti dall'età di 12 anni in poi con:

- obesità (IMC corrispondente a $\geq 30 \text{ kg / m}^2$ per gli adulti secondo i valori soglia internazionali *)
e
- peso corporeo superiore a 60 kg.

Il trattamento con Saxenda deve essere interrotto e rivalutato se i pazienti non hanno perso almeno il 4% del loro IMC o punteggio z del IMC dopo 12 settimane alla dose di 3,0 mg/die o alla dose massima tollerata.

* Valori soglia di IMC secondo l'International Obesity Task Force (IOTF) per l'obesità in base al sesso tra 12-18 anni (vedere tabella 1):

Tabella 1 Valori soglia di IMC secondo l'IOTF per l'obesità in base al sesso tra i 12-18 anni

Età (anni)	IMC corrispondente a 30 kg / m ² per gli adulti secondo i valori soglia internazionali	
	Maschi	Femmine
12	26,02	26,67
12,5	26,43	27,24
13	26,84	27,76
13,5	27,25	28,20
14	27,63	28,57
14,5	27,98	28,87
15	28,30	29,11
15,5	28,60	29,29
16	28,88	29,43
16,5	29,14	29,56
17	29,41	29,69
17,5	29,70	29,84
18	30,00	30,00

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

Adulti

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 2). 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 2. 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	

Adolescenti (≥ 12 anni)

Per gli adolescenti di età compresa tra 12 e meno di 18 anni deve essere applicato un programma di aumento della dose simile a quello degli adulti (vedere tabella 2). La dose deve essere aumentata fino al raggiungimento di 3,0 mg (dose di mantenimento) o della dose massima tollerata. Non sono raccomandate dosi giornaliere superiori a 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 renale

Non è richiesta la correzione della dose per i pazienti con compromissione renale lieve o moderata (clearance della creatinina > 30 mL/min). Saxenda non è raccomandato per l'uso in pazienti con compromissione renale severa (clearance della creatinina < 30 mL/min), compresi i pazienti con nefropatia allo stadio terminale (vedere paragrafi 4.4, 4.8 e 5.2).

Compromissione epatica

Non è raccomandata correzione della dose per i pazienti con compromissione epatica lieve o moderata. Saxenda non è raccomandato per l'uso in pazienti con compromissione epatica severa 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

Non è richiesta la correzione della dose per adolescenti di età pari o superiore a 12 anni. La sicurezza e l'efficacia di Saxenda nei bambini e negli adolescenti di età inferiore a 12 anni non sono ancora state stabilite (vedere paragrafo 5.1).

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

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

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).

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 *New York Heart Association* (NYHA) 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 compromissione severa della funzionalità renale,
- con compromissione severa della funzionalità epatica.

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

Poiché liraglutide non è stato studiato per la gestione del peso in soggetti con compromissione della funzionalità epatica lieve o moderata, deve essere usato 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 risomministrato.

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 associazione 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.

Popolazione pediatrica

Episodi di ipoglicemia clinicamente significativi sono stati riportati negli adolescenti (≥ 12 anni) trattati con liraglutide. I pazienti devono essere informati sui sintomi caratteristici dell'ipoglicemia e sulle azioni appropriate.

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 severa. 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.

Popolazione pediatrica

Studi di interazione sono stati effettuati solo negli adulti.

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 escreto 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, capogiri 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 capogiri.

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 adulti con sovrappeso od obesità 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 3 sono elencate le reazioni avverse individuate negli adulti. 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 ($< 1/10\,000$) e non nota (non può essere stimata sulla base dei dati disponibili). All'interno di ciascuna classe di frequenza, le reazioni avverse sono riportate in ordine decrescente di gravità.

Tabella 3. Reazioni avverse segnalate negli adulti

Classificazione per sistemi e organi secondo MedDRA	Molto comune	Comune	Non comune	Raro	Non Nota
Disturbi del sistema immunitario				Reazione anafilattica	
Disturbi del metabolismo e della nutrizione		Ipoglicemia*	Disidratazione		
Disturbi psichiatrici		Insonnia**			
Patologie del sistema nervoso	Cefalea	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****		Ostruzione intestinale [†]
Patologie epatobiliari		Colelitiasi***	Colecistite***		
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo		Eruzione cutanea	Orticaria		Amiloidosi cutanea

Classificazione per sistemi e organi secondo MedDRA	Molto comune	Comune	Non comune	Raro	Non Nota
Patologie renali e urinarie				Insufficienza renale acuta Compromissione della funzionalità renale	
Patologie generali e condizioni relative alla sede di somministrazione		Reazioni al sito di iniezione Astenia Stanchezza	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 associazione 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.

†Reazione avversa (*Adverse Drug Reaction*, ADR) da rapporti post marketing.

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 associazione con la dieta e l'esercizio fisico, non sono stati segnalati eventi ipoglicemici severi (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 associazione con la dieta e l'esercizio fisico, è stata segnalata ipoglicemia severa (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 associazione 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.

Amiloidosi cutanea

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

Popolazione pediatrica

In uno studio clinico condotto in adolescenti di età compresa tra 12 e meno di 18 anni con obesità, 125 pazienti sono stati esposti a Saxenda per 56 settimane.

Nel complesso, la frequenza, il tipo e la severità delle reazioni avverse negli adolescenti con obesità sono state paragonabili a quelle osservate nella popolazione adulta. Il vomito si è verificato con una frequenza 2 volte maggiore negli adolescenti rispetto agli adulti.

La percentuale di pazienti che hanno riportato almeno un episodio di ipoglicemia clinicamente significativa è stata più alta con liraglutide (1,6%) rispetto al placebo (0,8%). Durante lo studio non si sono verificati episodi ipoglicemici severi.

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 severa, vomito severo ed ipoglicemia severa.

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 sistema vascolare, 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 prediabete e diabete rispetto ai pazienti normoglicemici. Gli studi clinici suggeriscono che liraglutide migliori e sostenga la funzionalità delle cellule beta, secondo l'*Homeostatic Model Assessment* (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 associazione 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 adulti.

- **Studio 1 (SCALE Obesità e Pre-diabete - 1839):** un totale di 3 731 pazienti con obesità ($IMC \geq 30 \text{ kg/m}^2$) o in sovrappeso ($IMC \geq 27 \text{ kg/m}^2$) con dislipidemia e/o ipertensione sono stati divisi in base alla condizione di prediabete allo screening e di IMC al basale ($\geq 30 \text{ kg/m}^2$ or $< 30 \text{ kg/m}^2$). Tutti i 3 731 pazienti sono stati randomizzati a 56 settimane di trattamento e 2 254 pazienti con prediabete 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. Il trattamento di base per tutti i pazienti era 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 prediabete (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 associazione di questi medicinali.
- **Studio 3 (SCALE Apnea nel sonno - 3970):** studio della durata di 32 settimane per la valutazione della severità 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 severa.
- **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 4-6).

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 4-8 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 prediabete 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 prediabete al basale il prediabete 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 4, 5 e 6).

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

Il trattamento con liraglutide ha ridotto significativamente la severità dell'apnea ostruttiva nel sonno valutata in termini di variazione dal basale nell'AHI rispetto al placebo (tabella 7).

Tabella 4. 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 $\geq$ 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 5 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 160, % (IC al 95%)	-6,2	-1,8	-4,3** (-4,9; -3,7)
Variazione media alla settimana 160, kg (IC al 95%)	-6,5	-2,0	-4,6** (-5,3; -3,9)
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)

	Saxenda (N=1472)		Placebo (N=738)		Saxenda vs placebo
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	Varia- zione	Basale	Varia- zione	
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 ≥ 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.

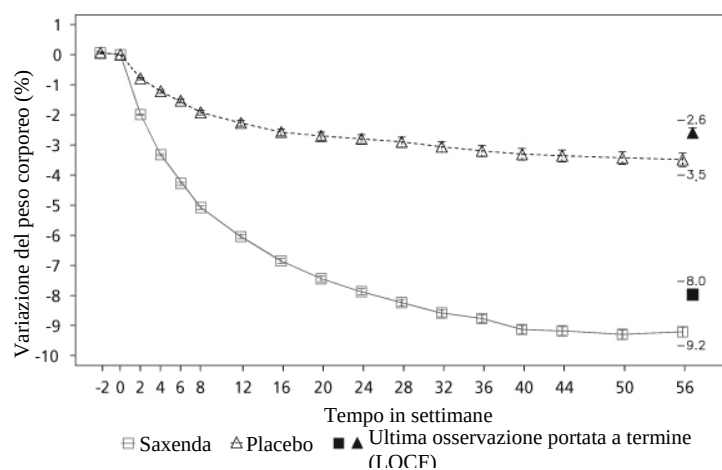


Figura 1. Variazione del peso corporeo (%) dal basale in funzione del tempo nello studio 1 (dalla 0-56 settimana)

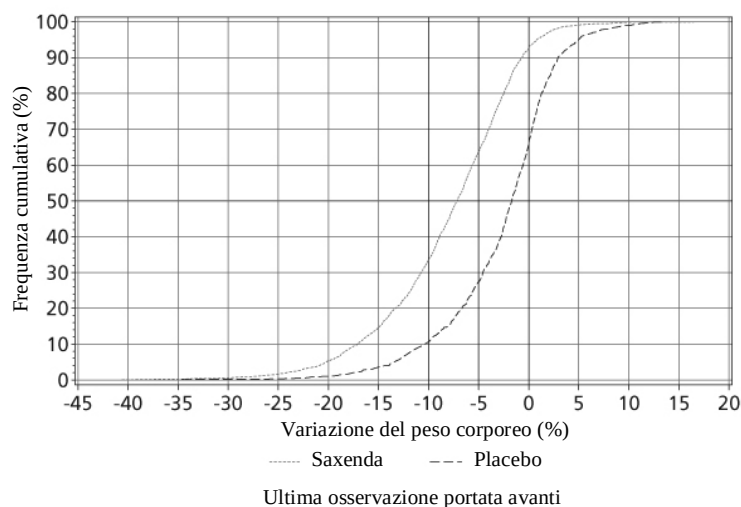


Figura 2. Distribuzione cumulativa della variazione del peso (%) dopo 56 settimane di trattamento nello studio 1

Tabella 6. 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 ≥ 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 $\geq 5\%$ 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 7. Studio 3: Variazioni del peso corporeo e dell'indice di apnea-ipopnea dal basale alla settimana 32

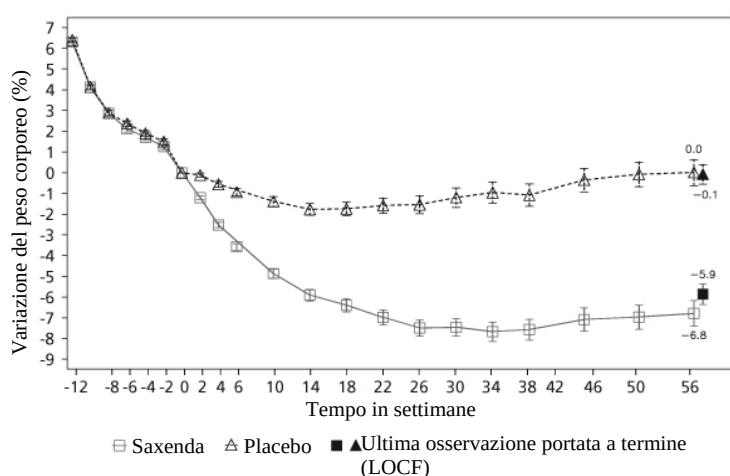
	Saxenda (N=180)	Placebo (N=179)	Saxenda vs placebo		
Peso corporeo					
Basale, kg (DS)	116,5 (23,0)	118,7 (25,4)	-		
Variazione media alla settimana 32, % (IC al 95%)	-5,7	-1,6	-4,2** (-5,2; -3,1)		
Variazione media alla settimana 32, kg (IC al 95%)	-6,8	-1,8	-4,9** (-6,2; -3,7)		
Percentuale di pazienti che hanno perso ≥ 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 $\geq 5\%$ 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 8. 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 $\geq 5\%$ 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.

**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.

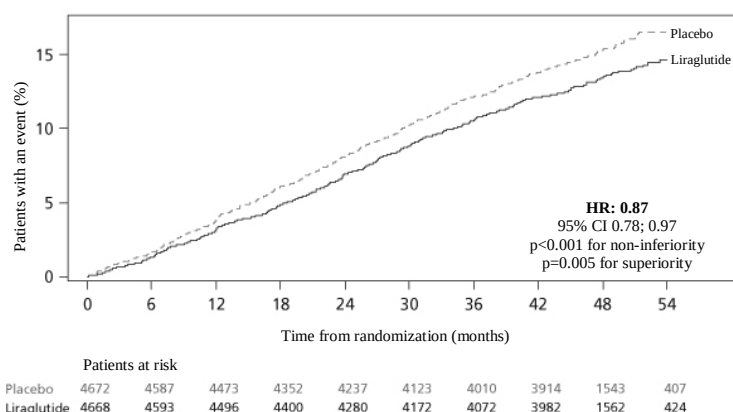
Valutazione cardiovascolare

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 l'IMC 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'Agenzia europea per i 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 (vedere paragrafo 4.2 per informazioni sull'uso pediatrico).

In uno studio in doppio cieco che ha confrontato l'efficacia e la sicurezza di Saxenda rispetto al placebo sulla perdita di peso in pazienti adolescenti di età pari o superiore a 12 anni con obesità, Saxenda è stato superiore al placebo nella riduzione del peso (valutato come *IMC Standard Deviation Score*) dopo 56 settimane di trattamento (tabella 9). Una percentuale maggiore di pazienti ha ottenuto riduzioni del $\geq 5\%$ e del $\geq 10\%$ del IMC con liraglutide rispetto al placebo, nonché riduzioni maggiori del IMC medio e del peso corporeo (tabella 9). Dopo 26 settimane di follow-up del prodotto fuori studio, è stato osservato un aumento di peso con liraglutide rispetto al placebo (tabella 9).

Tabella 9 Studio 4180: variazioni rispetto al basale del peso corporeo e del IMC alla settimana 56 e variazione del IMC SDS dalla settimana 56 alla settimana 82

	Saxenda (N=125)	Placebo (N=126)	Saxenda vs. placebo
IMC SDS			
Basale, IMC SDS (DS)	3,14 (0,65)	3,20 (0,77)	
Variazione media alla settimana 56, % (IC al 95%)	-0,23	0,00	-0,22* (-0,37; -0,08)
Settimana 56, IMC SDS (DS)	2,88 (0,94)	3,14 (0,98)	
Variazione media dalla settimana 56 alla settimana 82, IMC SDS, % (IC al 95%)	0,22	0,07	0,15** (0,07; 0,23)
Peso corporeo			
Basale, kg (DS)	99,3 (19,7)	102,2 (21,6)	-
Variazione media alla settimana 56, % (IC al 95%)	-2,65	2,37	-5,01** (-7,63; -2,39)
Variazione media alla settimana 56, % (IC al 95%)	-2,26	2,25	-4,50** (-7,17; -1,84)
IMC			
Basale, kg/m ² (SD)	35,3 (5,1)	35,8 (5,7)	-
Variazione media alla settimana 56, kg/m ² , % (IC al 95%)	-1,39	0,19	-1,58** (-2,47; -0,69)
Percentuale di pazienti con $\geq 5\%$ riduzione dell'IMC basale alla settimana 56, % (IC al 95%)	43,25	18,73	3,31** (1,78; 6,16)
Percentuale di pazienti con $\geq 10\%$ riduzione dell'IMC basale alla settimana 56, % (IC al 95%)	26,08	8,11	4,00** (1,81; 8,83)

Full Analysis Set. Per IMC SDS, peso corporeo e IMC, i valori basali sono le 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 IMC SDS, i valori alla settimana 56 sono le medie, le variazioni dalla settimana 56 alla settimana 82 sono medie stimate (minimi quadrati) e le differenze tra i trattamenti alla settimana 82 sono differenze stimate. Per le percentuali di pazienti che hanno perso $\geq 5\%$ / $\geq 10\%$ del IMC basale, sono presentati gli *odds ratio* stimati. Le osservazioni mancanti sono state imputate dal braccio placebo sulla base di un salto nell'approccio di imputazione multipla di riferimento ($\times 100$).

* $p < 0,01$, ** $p < 0,001$. IC = intervallo di confidenza. DS = deviazione standard.

In base alla tollerabilità, 103 pazienti (82,4%) hanno avuto un aumento e sono rimasti con la dose di 3,0 mg, 11 pazienti (8,8%) hanno avuto un aumento e sono rimasti con la dose di 2,4 mg, 4 pazienti (3,2%) hanno avuto un aumento e sono rimasti con la dose di 1,8 mg, 4 pazienti (3,2%) hanno avuto un aumento e sono rimasti con la dose di 1,2 mg e 3 pazienti (2,4%) sono rimasti con la dose di 0,6 mg.

Non sono stati riscontrati effetti sulla crescita o sullo sviluppo puberale dopo 56 settimane di trattamento.

Uno studio in doppio cieco di 16 settimane e in aperto di 36 settimane è stato condotto per valutare l'efficacia e la sicurezza di Saxenda in pazienti pediatriche con sindrome di Prader-Willi e obesità. Lo studio ha coinvolto 32 pazienti di età compresa tra 12 e < 18 anni (parte A) e 24 pazienti di età compresa tra 6 e < 12 anni (parte B). I pazienti sono stati randomizzati in un rapporto 2:1 a ricevere Saxenda o placebo. I pazienti con un peso corporeo inferiore a 45 kg hanno iniziato l'aumento della dose a una dose più bassa; 0,3 mg invece di 0,6 mg e la dose è stata aumentata fino a un massimo di 2,4 mg.

La differenza di trattamento stimata nel punteggio di deviazione standard (SDS) medio dell'IMC a 16 settimane (parte A: -0,20 rispetto a -0,13, parte B: -0,50 rispetto a -0,44) e 52 settimane (parte A: -0,31 rispetto a -0,17, parte B: -0,73 rispetto a -0,67) era simile con Saxenda e placebo. Non sono stati riscontrati ulteriori problemi di sicurezza nello studio.

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 ($\leq 9\%$ e $\leq 5\%$ 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 epatica

La farmacocinetica di liraglutide è stata valutata in pazienti con diversi gradi di compromissione 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 epatica da lieve a moderata rispetto ai soggetti sani. L'esposizione era significativamente inferiore (44%) nei pazienti con compromissione della funzionalità epatica severa (punteggio di Child Pugh > 9).

Compromissione renale

L'esposizione a liraglutide era ridotta nei pazienti con compromissione 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 compromissione renale lieve (clearance della creatinina, CrCl 50-80 mL/min), moderata (CrCl 30-50 mL/min) e severa (CrCl < 30 mL/min) e nei pazienti con nefropatia allo stadio terminale richiedenti dialisi.

Popolazione pediatrica

Le proprietà farmacocinetiche per liraglutide 3,0 mg sono state valutate in studi clinici per pazienti adolescenti con obesità di età compresa da 12 a meno di 18 anni (134 pazienti, con peso corporeo di 62-178 kg). L'esposizione a liraglutide negli adolescenti (età compresa da 12 a meno di 18 anni) era simile a quella negli adulti con obesità.

Le proprietà farmacocinetiche sono state valutate anche in uno studio di farmacologia clinica nella popolazione pediatrica con obesità di età compresa tra 7 e 11 anni (13 pazienti, peso corporeo 54-87 kg) rispettivamente.

L'esposizione associata a 3,0 mg di liraglutide è risultata confrontabile in bambini di età tra 7 e 11 anni, adolescenti e adulti con obesità, 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 farmacologia di sicurezza, 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.

Nei ratti giovani, liraglutide ha causato una maturazione sessuale ritardata sia nei maschi che nelle femmine ad esposizioni clinicamente rilevanti. Questi ritardi non hanno avuto alcun impatto sulla fertilità e sulla capacità riproduttiva di entrambi i sessi, o sulla capacità delle femmine di mantenere la gravidanza.

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 uno 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: 09 dicembre 2019

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea per i 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 per i 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 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 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 1x3 mL
EU/1/15/992/002 3x3 mL
EU/1/15/992/003 5x3 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
Uso 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 usato per perdere 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 (obesità)
- 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 è una misura del peso in relazione all'altezza.

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

Saxenda si usa per perdere peso in aggiunta a una sana alimentazione e all'esercizio fisico in adolescenti dall'età di 12 anni in poi con:

- obesità (diagnosticata dal medico)
- peso corporeo superiore a 60 kg

Continui ad usare Saxenda solo se ha perso almeno il 4% del proprio IMC dopo 12 settimane con un dosaggio di 3,0 mg al giorno o con la dose massima tollerata (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. Prosegua 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 soffre di 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.

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

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, compresi 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

La sicurezza e l'efficacia di Saxenda non è stata studiata nei bambini e negli adolescenti di età inferiore a 12 anni.

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 controllare 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 alteri la capacità di guidare veicoli e usare macchinari. Alcuni pazienti possono avvertire capogiri durante l'assunzione di Saxenda principalmente durante i primi 3 mesi di trattamento (vedere il paragrafo "**Possibili effetti indesiderati**"). In caso di capogiri, faccia 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, ovvero 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. Proseguo questo programma durante l'uso di Saxenda.

Quantità da iniettare

Adulti

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.

Adolescenti (≥ 12 anni)

Per gli adolescenti dai 12 a meno di 18 anni la dose deve essere aumentata in modo simile a quanto riportato nella tabella sopra per gli adulti. La dose deve essere aumentata fino al raggiungimento di 3,0 mg (dose di mantenimento) o della dose massima tollerata. Non sono raccomandate dosi giornaliere superiori a 3,0 mg.

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.
- Cambi ogni giorno il punto in cui esegue l'iniezione per ridurre il rischio che si formino noduli.
- 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
- basso livello di zucchero nel sangue (ipoglicemia). Vedere "Effetti indesiderati comuni" per i segni premonitori di un basso livello di zucchero nel sangue.

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.

Non comunemente sono stati segnalati casi di infiammazione del pancreas (pancreatite) in pazienti che usano Saxenda. La pancreatite è una condizione 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, vomito, diarrea, stitichezza, mal di testa – 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, bruciore dello stomaco, 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 durante i primi 3 mesi di trattamento
- Calcoli biliari
- Eruzione cutanea
- Reazioni al sito di iniezione (come livido, dolore, irritazione, prurito ed eruzione cutanea)
- Basso livello di zucchero nel sangue (ipoglicemia). I segni che indicano un basso livello di zucchero nel sangue possono verificarsi improvvisamente e possono includere: sudorazione fredda, pelle fredda e pallida, cefalea, 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
- 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 dalla diarrea
- Ritardo nello svuotamento dello stomaco
- Infiammazione della cistifellea
- Reazioni allergiche compresa eruzione cutanea
- Sensazione di malessere generalizzato
- Battito cardiaco 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.

Non nota (la frequenza non può essere stimata sulla base dei dati disponibili)

- Ostruzione intestinale. Una forma grave di stitichezza con sintomi aggiuntivi come mal di stomaco, gonfiore, vomito, ecc.
- 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, 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 per i 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 dell'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.

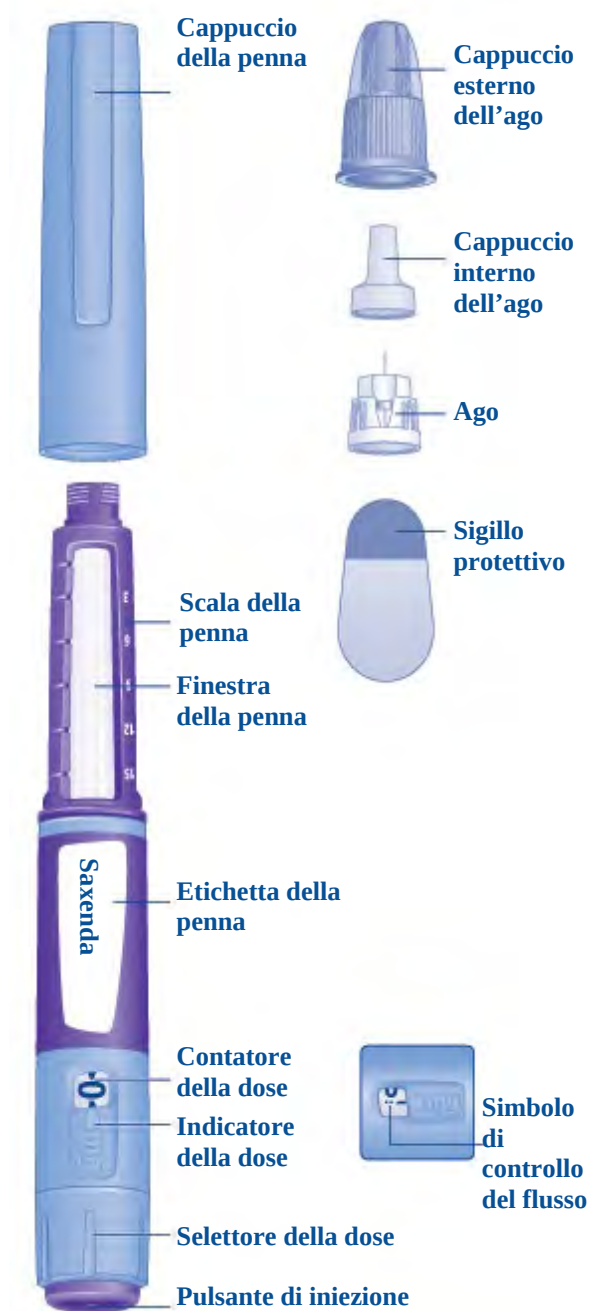
La penna è una penna preriempita con dose selezionabile. Contiene 18 mg di liraglutide ed eroga dosi da 0,6 mg, 1,2 mg, 1,8 mg, 2,4 mg e 3,0 mg. La penna è progettata per essere utilizzata con aghi monouso NovoFine o NovoTwist lunghi fino a 8 mm e sottili fino a 32 G.

Gli aghi non sono inclusi nella confezione.

Informazioni importanti

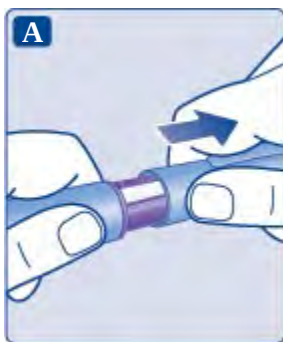
Presti particolare attenzione a queste note perché sono importanti per un uso sicuro della penna.

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.**



- **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.



- **Prenda un ago nuovo** e rimuova il sigillo protettivo.



Si assicuri di inserire correttamente l'ago.

- **Prema l'ago ben dritto sulla penna.**
- **Lo ruoti fino a serrarlo.**



L'ago è coperto da due cappucci. È necessario rimuovere entrambi i cappucci. Se dimentica di rimuovere entrambi i cappucci, **non** inietterà alcuna soluzione.

- **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.



- **Sfili il cappuccio interno dell'ago e lo getti via.** Se tenta di rimetterlo, 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.

- △ **Usi sempre un ago nuovo per ogni iniezione.**

Questo previene ostruzioni degli aghi, contaminazione, infezione e dosaggio errato.

- △ **Non usi mai un ago piegato o danneggiato.**



2 Controllo del flusso con ogni penna nuova

- Se la penna è già stata utilizzata, vada direttamente al passaggio 3, “Selezione della dose”.
- Controlli il flusso solo prima della **prima iniezione con ogni penna nuova**.
- Ruoti il selettore della dose **sul simbolo di controllo del flusso** () subito dopo lo 0. Si assicuri che il simbolo di controllo del flusso sia allineato con l'indicatore.



- 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 con ogni penna nuova” fino a 6 volte. Se non compare ancora nessuna goccia, cambi l'ago e ripeta il passaggio 2 “Controllo del flusso con ogni penna nuova” 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.



- 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.

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.

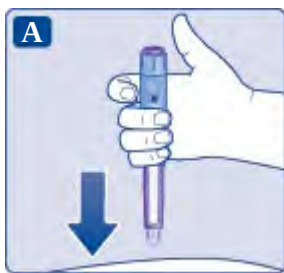
⚠ Faccia molta attenzione a calcolare la dose corretta.

Se non è sicuro su come suddividere la dose tra due penne, selezioni e inietti la dose che le occorre utilizzando una penna nuova.

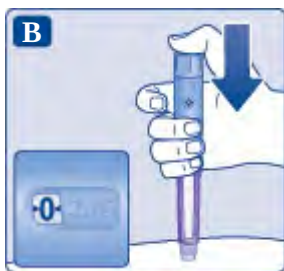


4 Iniezione della dose

- 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.



- **Prema e tenga premuto il pulsante di iniezione. Guardi come il contatore della dose torna a 0.** Lo 0 deve allinearsi con l'indicatore della dose. Può sentire o percepire uno scatto.
- **Continui a premere il pulsante di iniezione mantenendo l'ago nella pelle.**



- **Conti lentamente fino a 6 tenendo premuto il pulsante di iniezione.**
- 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.



- **Estragga l'ago dalla pelle.** È quindi possibile rilasciare il pulsante di iniezione

Se compare del sangue al sito di iniezione, eserciti una leggera pressione.

Dopo l'iniezione, può vedere una goccia di soluzione sulla punta dell'ago. Questo fenomeno è normale e non influisce sulla dose appena somministrata.

- ⚠ **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.

- 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.

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.

Non tocchi mai il contatore della dose durante l'iniezione per evitare di interrompere l'iniezione.



5 Dopo l'iniezione

- **Smaltire sempre l'ago dopo ogni iniezione per garantire un'iniezione comoda** ed evitare che gli aghi si blocchino. Se l'ago è bloccato, **non** inietterà alcun medicinale.
- **Inserisca la punta dell'ago nel cappuccio esterno** appoggiato su una superficie piana, senza toccare l'ago o il cappuccio esterno dell'ago.



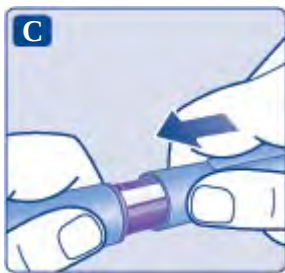
- Quando l'ago è coperto, **prema completamente il cappuccio esterno dell'ago facendo attenzione.**
- **Sviti l'ago** e lo getti con attenzione, secondo le istruzioni del medico, dell'infermiere, del farmacista o delle istituzioni locali.



- **Rimetta il cappuccio della penna** sulla penna dopo ogni uso per proteggere la soluzione dalla luce.

Quando la penna è vuota, la getti **senza** l'ago attaccato come da istruzioni del medico, dell'infermiere, del farmacista o delle autorità locali.

- ⚠ **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.



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.
- Cambi ogni giorno il punto in cui esegue l'iniezione per ridurre il rischio di formazione di noduli.

Manutenzione della penna

- **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.**
- **Non lavi, immerga o lubrifichi la penna. Può essere pulito** 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.

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.