

ALLEGATO I

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

Agenzia Italiana del Farmaco

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Victoza 6 mg/ml soluzione iniettabile in penna preriempita

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

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

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

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Soluzione iniettabile.

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

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Victoza è indicato per il trattamento di adulti affetti da diabete mellito tipo 2 per raggiungere il controllo glicemico come:

Monoterapia

Quando solo dieta ed esercizio fisico non forniscono un adeguato controllo glicemico in pazienti per cui l'uso di metformina è considerato inappropriato a causa di intolleranza o controindicazioni.

Terapia combinata

In combinazione con farmaci ipoglicemizzanti orali e/o insulina basale se questi, in associazione a dieta ed esercizio fisico, non forniscono un adeguato controllo glicemico (vedere paragrafo 4.4.e 5.1 per i dati disponibili con le diverse combinazioni).

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

Per migliorare la tollerabilità gastrointestinale, la dose iniziale è di 0,6 mg di liraglutide al giorno.

Dopo almeno una settimana, la dose deve essere aumentata a 1,2 mg. Ci si attende che alcuni pazienti traggano beneficio aumentando la dose da 1,2 mg a 1,8 mg e, in base alla risposta clinica, dopo almeno una settimana, la dose può essere aumentata a 1,8 mg per migliorare ulteriormente il controllo glicemico. Non sono raccomandate dosi superiori a 1,8 mg al giorno.

Victoza può essere aggiunto alla terapia in atto a base di metformina oppure a base di metformina e tiazolidindione in combinazione. La dose di metformina e tiazolidindione può essere mantenuta senza variazioni.

Victoza può essere aggiunto alla terapia in atto a base di sulfanilurea oppure a base di metformina e sulfanilurea in combinazione oppure di insulina basale. Quando Victoza viene aggiunto alla terapia con sulfanilurea o con un'insulina basale, è necessario considerare una riduzione della dose di sulfanilurea o di insulina basale per ridurre il rischio di ipoglicemia (vedere paragrafo 4.4).

Non è necessario automonitorare la glicemia per aggiustare la dose di Victoza. Tuttavia, quando si inizia il trattamento con Victoza in combinazione con una sulfanilurea o con un'insulina basale, l'automonitoraggio della glicemia può diventare necessario per correggere la dose della sulfanilurea o di insulina basale.

Popolazioni speciali

Pazienti più 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 (vedere paragrafo 5.2).

Compromissione della funzionalità renale

Non è richiesta correzione della dose per i pazienti con lieve o moderata compromissione della funzionalità renale (clearance della creatinina 60–90 ml/min e 30–59 ml/min, rispettivamente). Non vi è nessuna esperienza terapeutica in pazienti con grave compromissione della funzionalità renale (clearance della creatinina inferiore a 30 ml/min). Victoza attualmente non può essere raccomandato per l'uso in pazienti con grave compromissione della funzionalità renale, compresi i pazienti con malattia renale all'ultimo stadio (vedere paragrafo 5.2).

Compromissione della funzionalità epatica

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

Popolazione pediatrica

Sicurezza ed efficacia di Victoza non sono state stabilite in bambini e adolescenti di età inferiore ai 18 anni (vedere paragrafo 5.1). Non sono disponibili dati.

Modo di somministrazione

Victoza non deve essere somministrato per via endovenosa o intramuscolare.

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

4.3 Controindicazioni

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

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

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

Liraglutide non è un sostituto dell'insulina.

L'esperienza clinica nei pazienti affetti da insufficienza cardiaca congestizia di classe I-II secondo la NYHA (*New York Heart Association*) è limitata e quindi liraglutide deve essere utilizzato con cautela. Non vi è esperienza clinica nei pazienti affetti da insufficienza cardiaca congestizia di classe III-IV secondo la NYHA e, pertanto, liraglutide non è raccomandato in questi pazienti.

L'esperienza clinica nei pazienti affetti da malattia infiammatoria intestinale e gastroparesi diabetica è

limitata. L'uso di liraglutide non è raccomandato in questi pazienti poiché è associato a reazioni avverse gastrointestinali transitorie, tra cui nausea, vomito e diarrea.

Pancreatite acuta

L'uso di recettori agonisti del GLP-1 è stato associato al rischio di sviluppo di pancreatite acuta. Sono stati segnalati pochi casi di pancreatite acuta. I pazienti devono essere informati del sintomo caratteristico della pancreatite acuta. In caso di sospetto di pancreatite, la somministrazione di Victoza deve essere interrotta: se la pancreatite acuta è confermata, Victoza non deve essere ripreso. Particolare attenzione deve essere fatta in pazienti con una storia clinica di pancreatite.

Patologia tiroidea

Negli studi clinici sono stati riportati eventi avversi tiroidei, compresi aumento della calcitonina plasmatica, gozzo e neoplasia tiroidea, in particolare nei pazienti con patologie tiroidee preesistenti. Pertanto liraglutide deve essere usata con attenzione.

Ipoglicemia

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

Disidratazione

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

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

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

Il lieve ritardo dello svuotamento gastrico indotto da liraglutide può influire sull'assorbimento di prodotti medicinali orali assunti in concomitanza. Gli studi di interazione non hanno mostrato alcun ritardo clinicamente rilevante nell'assorbimento e quindi nessun aggiustamento della dose è richiesto. Pochi pazienti trattati con liraglutide hanno riferito almeno un episodio di diarrea grave. La diarrea può influire sull'assorbimento di prodotti medicinali orali assunti in concomitanza.

Warfarin e altri derivati cumarinici

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

Paracetamolo

Liraglutide non ha modificato l'esposizione totale di paracetamolo dopo una dose singola di 1000 mg. La C_{max} del paracetamolo è diminuita del 31% e il t_{max} mediano è stato ritardato fino a 15 min. Non è richiesta una correzione della dose per l'uso concomitante di paracetamolo.

Atorvastatina

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

Griseofulvina

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

Digossina

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

Lisinopril

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

Contraccettivi orali

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

Insulina

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

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

Non vi sono dati adeguati riguardanti l'uso di liraglutide in donne in gravidanza. Gli studi su animali hanno evidenziato una tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3). Il rischio potenziale per gli esseri umani non è noto.

Liraglutide non deve essere usato durante la gravidanza; si raccomanda invece l'uso di insulina. Se una paziente desidera iniziare una gravidanza o se si verifica una gravidanza, il trattamento con Victoza deve essere interrotto.

Allattamento

Non è noto se liraglutide viene escreto nel latte materno. Gli studi condotti su animali hanno mostrato

che il trasferimento nel latte di liraglutide e dei metaboliti con relazione strutturale simile è basso. Gli studi non-clinici hanno mostrato una riduzione della crescita neonatale correlata al trattamento in ratti lattanti (vedere paragrafo 5.3). Poiché non vi è esperienza, Victoza non deve essere usato durante l'allattamento al seno.

Fertilità

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

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

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

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

In cinque studi clinici condotti su larga scala e a lungo termine, oltre 2500 pazienti sono stati trattati con Victoza in monoterapia o in associazione a metformina, a una sulfanilurea (con o senza metformina) o a metformina più rosiglitazone.

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

Tabella delle reazioni avverse

Nella tabella 1 sono elencate le reazioni avverse individuate in studi controllati di fase 3 a lungo termine e a seguito di segnalazioni spontanee (postmarketing). Le frequenze delle segnalazioni spontanee (postmarketing) sono state calcolate sulla base della loro incidenza in studi clinici di fase 3. Le frequenze sono definite come: molto comune ($\geq 1/10$); comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$); non comune ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); raro ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); molto raro ($< 1/10.000$); non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili). All'interno di ciascuna classe di frequenza, le reazioni avverse sono riportate in ordine decrescente di gravità.

Tabella 1 Reazioni avverse da studi controllati di fase 3 a lungo termine e segnalazioni spontanee (postmarketing)

Classificazione per sistemi e organi secondo MedDRA	Molto comune	Comune	Non comune	Raro	Molto raro
Infezioni ed infestazioni		Rinofaringite Bronchite			
Disturbi del sistema immunitario				Reazioni anafilattiche	

Disturbi del metabolismo e della nutrizione		Ipoglicemia Anoressia Diminuzione dell'appetito	Disidratazione		
Patologie del sistema nervoso		Mal di testa Capogiro			
Patologie cardiache		Frequenza cardiaca aumentata			
Patologie gastrointestinali	Nausea Diarrea	Vomito Dispepsia Dolore addominale superiore Stipsi Gastrite Flautolenza Dilatazione addominale Malattia da reflusso gastroesofageo o Disturbo addominale Mal di denti		Ostruzione intestinale	Pancreatite (incluso pancreatite necrotizzante)
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo		Eruzioni cutanee	Orticaria Prurito		
Patologie renali e urinarie			Compromissione renale Insufficienza renale acuta		
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione		Affaticamento Reazioni al sito di iniezione	Malessere		

Descrizione di reazioni avverse selezionate

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

Ipoglicemia

La maggior parte degli episodi di ipoglicemia confermati negli studi clinici è stata di lieve entità. Non è stato osservato nessun episodio di ipoglicemia grave nello studio con liraglutide in monoterapia. L'ipoglicemia grave può verificarsi con frequenza non comune ed è stata principalmente osservata con liraglutide in associazione a sulfanilurea (0,02 eventi/paziente/anno). Con la somministrazione di liraglutide in associazione ad antidiabetici orali diversi dalle sulfaniluree si sono osservati pochissimi episodi (0,001 eventi/paziente/anno). Il rischio di ipoglicemia è basso con l'uso combinato di insulina

basale e liraglutide (1,0 eventi per paziente all'anno, vedere paragrafo 5.1).

Reazioni avverse gastrointestinali

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

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

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

Ritiro dallo studio

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

Reazioni al sito di iniezione

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

Pancreatite

Durante gli studi clinici a lungo termine condotti su Victoza, sono stati segnalati pochi casi (<0,2%) di pancreatite acuta. Sono state segnalate pancreatiti anche post-marketing.

Reazioni allergiche

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

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

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

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

4.9 Sovradosaggio

Sovradosaggi fino a 40 volte le dosi di mantenimento raccomandate (72 mg), sono stati riportati in studi clinici e successivamente alla commercializzazione. Generalmente, i pazienti hanno riportato grave nausea, vomito e diarrea. Nessuno dei pazienti ha riportato ipoglicemia grave. Tutti i pazienti si sono ripresi senza complicazioni.

In caso di sovradosaggio, deve essere iniziato un appropriato trattamento di supporto a seconda dei sintomi e dei segni clinici manifestati dal paziente.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: farmaci usati nel diabete, altri ipoglicemizzanti, escluse le insuline.
Codice ATC: A10BX07

Meccanismo di azione

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

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

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

Effetti farmacodinamici

Liraglutide ha una durata d'azione di 24 ore e migliora il controllo glicemico riducendo la glicemia a digiuno e postprandiale nei pazienti affetti da diabete mellito tipo 2.

Efficacia clinica e sicurezza

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

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

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

- Controllo glicemico

Monoterapia

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

Associazione con ipoglicemizzanti orali

Liraglutide somministrato per 26 settimane in associazione a metformina, a glimepiride o a metformina e rosiglitazone ha portato a riduzioni statisticamente significative ($p < 0,0001$) e prolungate del valore di HbA_{1c} rispetto ai pazienti trattati con placebo (Tabella 2).

Tabella 2 Liraglutide in monoterapia (52 settimane) e in associazione con antidiabetici orali (26 settimane)

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

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

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

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

⁴Il dosaggio di insulina glargine era in aperto ed è stato applicato secondo le linee guida per la titolazione di insulina glargine. La titolazione della dose di insulina glargine è stata gestita dal paziente secondo le istruzioni dello sperimentatore

Linea guida per la titolazione dell'insulina glargine

Auto-controllo della glicemia a digiuno (FPG)	Aumento della dose di insulina glargine (UI)
---	--

≤5,5 mmol/l (≤100 mg/dl) Target	Nessun aggiustamento
>5,5 e <6,7 mmol/l (>100 e <120 mg/dl)	0-2 UI ^a
≥6,7 mmol/l (≥120 mg/dl)	2 UI

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

Associazione con insulina

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

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

Uso nei pazienti con compromissione della funzionalità renale

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

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

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

Con liraglutide in associazione a metformina, a glimepiride o a metformina e rosiglitazone si sono raggiunti a 26 settimane valori di HbA_{1c} ≤6,5% in una percentuale di pazienti maggiore, statisticamente significativa rispetto ai pazienti trattati con i suddetti farmaci senza liraglutide.

- Glicemia plasmatica a digiuno

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

- Glicemia postprandiale

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

- Funzionalità delle cellule beta

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

- **Peso corporeo**

Liraglutide da sola e in combinazione con metformina, metformina e glimepiride o metformina e rosiglitazone era associato a un calo ponderale compreso tra 1,0 kg e 2,8 kg, che veniva mantenuto per l'intera durata degli studi.

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

- **Valutazioni cardiovascolari**

Pressione arteriosa

Liraglutide, per l'intera durata degli studi, ha ridotto la pressione arteriosa sistolica in media di 2,3-6,7 mmHg rispetto al valore basale e, rispetto al confronto attivo, la riduzione è stata di 1,9-4,5 mmHg.

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

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

- **Immunogenicità**

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

Popolazione pediatrica

L'Agenzia Europea dei Medicinali ha rinviato l'obbligo di presentare i risultati degli studi con Victoza in uno o più sottogruppi della popolazione pediatrica con diabete mellito tipo 2 (vedere paragrafo 4.2 per informazioni sull'uso pediatrico).

Altri dati clinici

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

0,07 e da -0,67 a -0,23) alla settimana 78, ma non è disponibile un formale gruppo di controllo.

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

In modo significativo più pazienti hanno raggiunto HbA_{1c} sotto il 7% con liraglutide rispetto a exenatide (54,2% vs 43,4%, p=0,0015). Entrambi i trattamenti hanno portato ad una perdita media di peso di circa 3 kg. Il passaggio dei pazienti da exenatide a liraglutide dopo 26 settimane di trattamento ha portato ad un'ulteriore e statisticamente significativa riduzione di HbA_{1c} (-0,32%, IC 95%: -0,41 – -0,24) alla settimana 40, ma non è disponibile un formale gruppo di controllo. Durante le 26 settimane, si sono verificati 12 eventi avversi seri in 235 pazienti (5,1%) trattati con liraglutide, mentre si sono verificati 6 eventi avversi seri in 232 pazienti (2,6%) trattati con exenatide. Non c'è stato nessun campione consistente di eventi rispetto alla classe di frequenza.

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

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

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

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

Distribuzione

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

Biotrasformazione

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

Eliminazione

Dopo una dose di liraglutide [³H], non è stato rilevato liraglutide intatto nelle urine o nelle feci. Solo

una parte minore della radioattività somministrata è stata escreta sotto forma di metaboliti correlati a liraglutide nelle urine o nelle feci (rispettivamente 6% e 5%). La radioattività è stata escreta nelle urine e nelle feci principalmente nei primi 6-8 giorni e corrispondeva rispettivamente a tre metaboliti minori.

La clearance media successiva alla somministrazione per via sottocutanea di una singola dose di liraglutide è approssimativamente di 1,2 L/ora con un'emivita di eliminazione di circa 13 ore.

Popolazioni speciali

Pazienti anziani:

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

Sesso:

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

Origine etnica :

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

Obesità:

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

Compromissione della funzionalità epatica:

La farmacocinetica di liraglutide è stata valutata in pazienti con diversi gradi di compromissione epatica in uno studio condotto con una dose singola. L'esposizione a liraglutide era ridotta del 13-23% nei pazienti con compromissione della funzionalità epatica da lieve a moderata rispetto ai soggetti sani.

L'esposizione era significativamente inferiore (44%) nei pazienti con compromissione della funzionalità epatica grave (punteggio di Child Pugh >9).

Compromissione della funzionalità renale

L'esposizione a liraglutide era ridotta nei pazienti con compromissione della funzionalità renale rispetto a quelli con funzionalità renale normale. L'esposizione di liraglutide era ridotta rispettivamente del 33%, 14%, 27% e 26% nei pazienti con compromissione della funzionalità renale lieve (clearance della creatinina, CrCl 50-80 ml/min), moderata (CrCl 30-50 ml/min) e grave (CrCl <30 ml/min) e nei pazienti con malattia renale all'ultimo stadio con esigenza di dialisi.

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

5.3 Dati preclinici di sicurezza

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

Negli studi di carcinogenicità a 2 anni condotti su ratti e topi sono stati osservati tumori benigni delle cellule C tiroidee. Nei ratti non è stata rilevata una dose senza evento avverso osservabile (*No*

Observed Adverse Effect Level, NOAEL). Questi tumori non sono stati osservati nelle scimmie trattate per 20 mesi. Tali risultati nei roditori sono causati da un meccanismo non genotossico, mediato dal recettore specifico del GLP-1, a cui i roditori sono particolarmente sensibili. La rilevanza per gli esseri umani è verosimilmente bassa ma non può essere completamente esclusa. Non si sono osservati altri tumori correlati al trattamento.

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

Dopo iniezione intra-arteriosa di liraglutide nei conigli, sono state osservate emorragie da lievi a moderate, eritema e gonfiore al sito di iniezione.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Fosfato disodico diidrato
Propilenglicole
Fenolo
Acqua per preparazioni iniettabili

6.2 Incompatibilità

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

6.3 Periodo di validità

30 mesi.

Dopo il primo utilizzo: 1 mese.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

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

Dopo il primo utilizzo: conservare a temperatura inferiore a 30°C o conservare in frigorifero (2°C - 8°C). Non congelare.

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

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Soluzione da 3 ml in cartuccia (vetro tipo 1), con stantuffo (bromobutile) e tappo (bromobutile/poliisoprene) in una penna multidose preriempita monouso realizzata in poliolefina e poliacetale.

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

10 dosi da 1,8 mg.

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

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

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

Victoza non deve essere usato se è stato congelato.

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

Gli aghi non sono inclusi.

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

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

8. NUMERI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/09/529/001-005

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 30/06/2009

Data dell'ultimo rinnovo: 11/04/2014

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

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

ALLEGATO II

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

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

Nome e indirizzo del produttore del principio attivo biologico

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

Nome e indirizzo del produttore responsabile per il rilascio dei lotti

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

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZAZIONE

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

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

• **Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza**

I requisiti per l'invio dei rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza per questo medicinale sono definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui l'articolo 107 quater. par. 7 della direttiva 2001/83CE e ogni successivo aggiornamento pubblicato sul sito web dei medicinali europei.

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

• **Piano di Gestione del Rischio**

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

Un RMP aggiornato deve essere presentato:

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

ALLEGATO III
ETICHETTATURA E FOGLIO ILLUSTRATIVO

Agenzia Italiana del Farmaco