

**ALLEGATO I**

**RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO**

Agenzia Italiana del Farmaco

## 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

- $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup> (obesità), o
- da  $\geq 27$  kg/m<sup>2</sup> a  $< 30$  kg/m<sup>2</sup> (sovrappeso) in presenza di almeno una co-morbidity correlata al peso quali disglucemia (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 ( $\geq 12$ 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  $\geq 30$  kg / m<sup>2</sup> 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 <sup>2</sup> 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
<b>Aumento della dose - 4 settimane</b>	<b>0,6 mg</b>	<b>1</b>
	<b>1,2 mg</b>	<b>1</b>
	<b>1,8 mg</b>	<b>1</b>
	<b>2,4 mg</b>	<b>1</b>
<b>Dose di mantenimento</b>	<b>3,0 mg</b>	

##### 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 della funzionalità renale*

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

#### *Compromissione della funzionalità epatica*

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

#### *Popolazione pediatrica*

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.

Per ulteriori istruzioni sulla somministrazione, vedere paragrafo 6.6.

### **4.3 Controindicazioni**

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

### **4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego**

#### Tracciabilità

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

### Pazienti con insufficienza cardiaca

Non vi è nessuna esperienza clinica nei pazienti affetti da insufficienza cardiaca congestizia di classe IV secondo la *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 combinazione con un'insulina e/o sulfanilurea possono essere soggetti a un rischio maggiore di ipoglicemia. Il rischio di ipoglicemia può essere ridotto diminuendo la dose di insulina e/o sulfanilurea.

## *Popolazione pediatrica*

Episodi di ipoglicemia clinicamente significativi sono stati riportati negli adolescenti ( $\geq 12$  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 grave. La diarrea può influire sull'assorbimento di medicinali orali assunti in concomitanza.

## Warfarin e altri derivati cumarinici

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

## Paracetamolo (acetaminofene)

Liraglutide non ha modificato l'esposizione totale di paracetamolo dopo una dose singola di 1.000 mg. La  $C_{\text{max}}$  del paracetamolo è diminuita del 31% e il  $t_{\text{max}}$  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 ( $< 1/10.000$ ). All'interno di ciascuna classe di frequenza, le reazioni avverse sono riportate in ordine decrescente di gravità.

**Tabella 3. Reazioni avverse segnalate negli adulti**

<b>Classificazione per sistemi e organi secondo MedDRA</b>	<b>Molto comune</b>	<b>Comune</b>	<b>Non comune</b>	<b>Raro</b>
Disturbi del sistema immunitario				Reazione anafilattica
Disturbi del metabolismo e della nutrizione		Ipoglicemia*	Disidratazione	
Disturbi psichiatrici		Insomnia**		
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****	
Patologie epatobiliari		Colelitiasi***	Colecistite***	



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

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

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

\*\*\* Vedere paragrafo 4.4.

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

#### Descrizione di reazioni avverse selezionate:

##### *Ipoglicemia in pazienti non affetti da diabete mellito di tipo 2*

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

##### *Ipoglicemia in pazienti con diabete mellito di tipo 2*

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

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

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

pazienti trattati con liraglutide 3,0 mg/giorno e il 60,0 % dei pazienti trattati con il placebo hanno segnalato eventi ipoglicemici sintomatici documentati.

#### Reazioni avverse gastrointestinali

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

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

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

#### Insufficienza renale acuta

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

#### Reazioni allergiche

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

#### Reazioni al sito di iniezione

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

#### Tachicardia

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

#### Popolazione pediatrica

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 combinazione con un ridotto apporto calorico e un aumento dell'attività fisica sono state valutate in quattro studi di fase 3, randomizzati, in doppio cieco, controllati con placebo, nei quali sono stati arruolati complessivamente 5.358 pazienti 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 combinazione di questi medicinali.
- **Studio 3 (SCALE Apnea nel sonno - 3970):** studio della durata di 32 settimane per la valutazione della gravità dell'apnea nel sonno e del calo ponderale in 359 pazienti randomizzati obesi (di cui 276 hanno completato lo studio) con apnea ostruttiva nel sonno moderata o 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 ≥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 gravità 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		
<b>Peso corporeo</b>					
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)		
<b>Glicemia e fattori cardiometabolici</b>					
	Basale	Variazione	Basale	Variazione	
HbA <sub>1c</sub> , %	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<sub>1c</sub>, FPG, pressione arteriosa e circonferenza della vita, i valori basali sono medie, le variazioni dal basale alla settimana 56 sono medie stimate (minimi quadrati) e le differenze tra i trattamenti alla settimana 56 sono differenze stimate. Per le percentuali di pazienti che hanno perso ≥5/>10% di

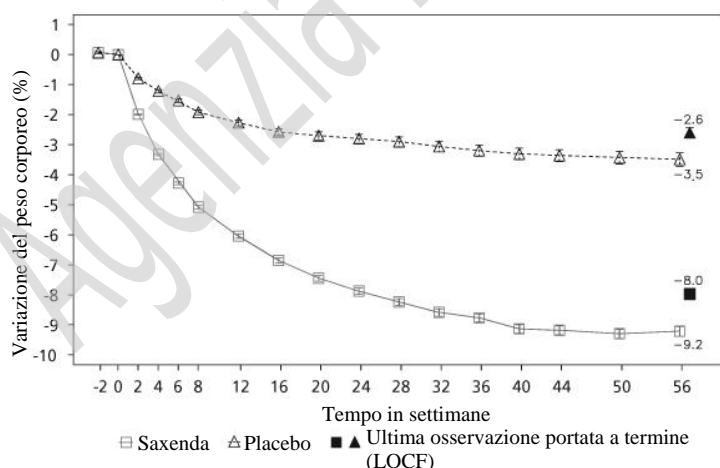
peso corporeo, sono presentati gli *odds ratio* stimati. I valori post-basali mancanti sono imputati utilizzando l'ultima osservazione portata a termine. \* p<0,05. \*\* p<0,0001. IC=intervallo di confidenza. FPG=glucosio plasmatico a digiuno. DS=deviazione standard.

**Tabella 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		
<b>Peso corporeo</b>					
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 ≥5% del peso corporeo alla settimana 160, % (IC al 95%)	49,6	23,4	3,2** (2,6; 3,9)		
Percentuale di pazienti che hanno perso >10% del peso corporeo alla settimana 160, % (IC al 95%)	24,4	9,5	3,1** (2,3; 4,1)		
<b>Glicemia e fattori cardiometabolici</b>					
	Basale	Variazione	Basale	Variazione	
HbA <sub>1c</sub> , %	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)

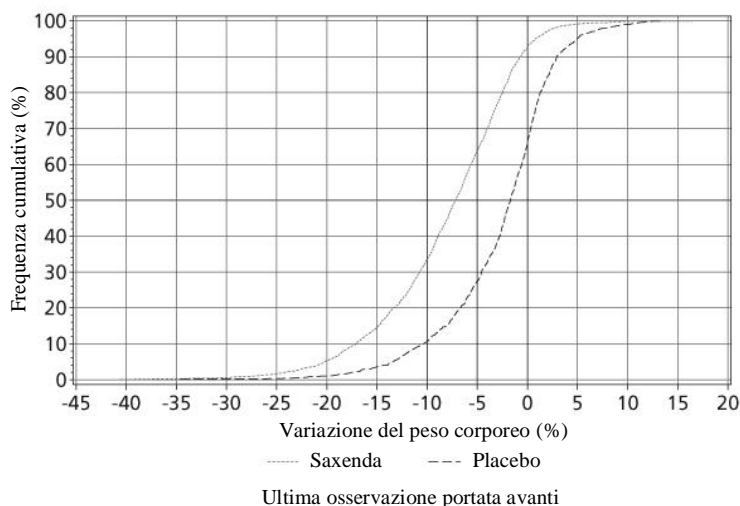
Full Analysis Set. Per peso corporeo, HbA<sub>1c</sub>, FPG, pressione arteriosa e circonferenza della vita, i valori basali sono medie, le variazioni dal basale alla settimana 160 sono medie stimate (minimi quadrati) e le differenze tra i trattamenti alla settimana 160 sono differenze stimate. Per le 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.



Valori osservati per i pazienti che hanno completato ciascuna visita pianificata

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



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

**Tabella 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		
<b>Peso corporeo</b>					
Basale, kg (DS)	105,6 (21,9)	106,7 (21,2)	-		
Variazione media alla settimana 56, % (IC al 95%)	-5,9	-2,0	-4,0** (-4,8; -3,1)		
Variazione media alla settimana 56, kg (IC al 95%)	-6,2	-2,2	-4,1** (-5,0; -3,1)		
Percentuale di pazienti che hanno perso $\geq 5\%$ del peso corporeo alla settimana 56, % (IC al 95%)	49,8	13,5	6,4** (4,1; 10,0)		
Percentuale di pazienti che hanno perso $>10\%$ del peso corporeo alla settimana 56, % (IC al 95%)	22,9	4,2	6,8** (3,4; 13,8)		
<b>Glicemia e fattori cardiometabolici</b>					
	Basale	Variazione	Basale	Variazione	
HbA <sub>1c</sub> , %	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<sub>1c</sub>, 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 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		
<b>Peso corporeo</b>					
Basale, kg (DS)	116,5 (23,0)	118,7 (25,4)	-		
Variazione media alla settimana 32, % (IC al 95%)	-5,7	-1,6	-4,2** (-5,2; -3,1)		
Variazione media alla settimana 32, kg (IC al 95%)	-6,8	-1,8	-4,9** (-6,2; -3,7)		
Percentuale di pazienti che hanno perso $\geq 5\%$ del peso corporeo alla settimana 32, % (IC al 95%)	46,4	18,1	3,9** (2,4; 6,4)		
Percentuale di pazienti che hanno perso $>10\%$ del peso corporeo alla settimana 32, % (IC al 95%)	22,4	1,5	19,0** (5,7; 63,1)		
	Basale	Variazione	Basale	Variazione	
<b>Indice apnea-ipopnea, eventi/ora</b>	49,0	-12,2	49,3	-6,1	-6,1* (-11,0; -1,2)

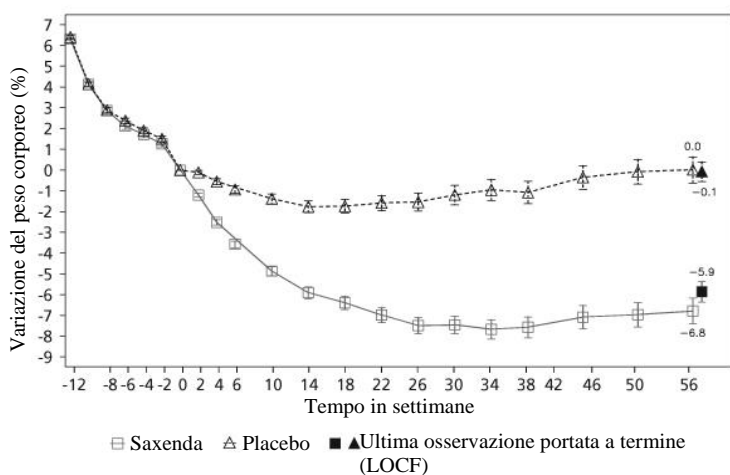
Full Analysis Set. I valori basali sono medie, le variazioni dal basale alla settimana 32 sono medie stimate (minimi quadrati) e le differenze tra i trattamenti alla settimana 32 sono differenze stimate (IC al 95%). Per le percentuali di pazienti che hanno perso  $\geq 5\%$ / $>10\%$  di peso corporeo,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

**Tabella 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  $\geq 5\%$ / $>10\%$  di peso corporeo, sono presentati gli *odds ratio* stimati. I valori post-basali mancanti sono imputati utilizzando l'ultima osservazione portata avanti. \*\*  $p < 0,0001$ . IC=intervallo di confidenza. DS=deviazione standard.





**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

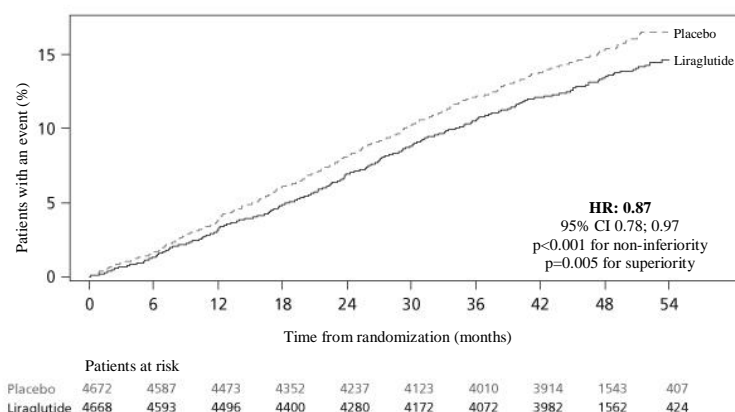
Gli eventi avversi cardiovascolari maggiori (*major adverse cardiovascular event*, MACE) sono stati giudicati da un gruppo indipendente esterno di esperti e sono stati definiti come infarto miocardico non mortale, ictus non mortale e morte cardiovascolare. In tutti gli studi clinici a lungo termine condotti 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/m<sup>2</sup>. La media basale di HbA<sub>1c</sub> 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 dei medicinali ha rinviato l'obbligo di presentare i risultati degli studi con Saxenda in uno o più sottogruppi della popolazione pediatrica nel trattamento dell'obesità (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
<b>IMC SDS</b>			
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)
<b>Peso corporeo</b>			
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)
<b>IMC</b>			

Basale, kg/m <sup>2</sup> (SD)	35,3 (5,1)	35,8 (5,7)	-
Variazione media alla settimana 56, kg/m <sup>2</sup> , % (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 (x100).

\* 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 i 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/m<sup>2</sup>) 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-<sup>[3H]</sup>, 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 <sup>[3H]</sup>, non è stato rilevato liraglutide intatto nelle urine o nelle feci. Solo una parte minore della radioattività somministrata è stata escreta sotto forma di metaboliti correlati a liraglutide nelle urine o nelle feci (rispettivamente 6% e 5%). La radioattività è stata escreta nelle urine e nelle feci principalmente nei primi 6–8 giorni e corrispondeva rispettivamente a tre metaboliti minori.

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

### Popolazioni speciali

#### Anziani

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

#### Sesso

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

#### Origine etnica

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

#### Peso corporeo

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

#### Compromissione della funzionalità epatica

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

#### Compromissione della funzionalità renale

L'esposizione a liraglutide era ridotta nei pazienti con compromissione della funzionalità renale rispetto a quelli con funzionalità renale normale in uno studio con una dose singola (0,75 mg). L'esposizione a liraglutide era ridotta rispettivamente del 33%, 14%, 27% e 26% nei pazienti con

insufficienza renale lieve (clearance della creatinina, CrCl 50–80 ml/min), moderata (CrCl 30–50 ml/min) e grave (CrCl <30 ml/min) e nei pazienti con malattia renale all'ultimo stadio richiedenti dialisi.

### Popolazione pediatrica

Le proprietà farmacocinetiche 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 dei medicinali <http://www.ema.europa.eu>.

Agenzia Italiana del Farmaco

## **ALLEGATO II**

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



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

Nome e indirizzo del produttore del principio attivo biologico

Novo Nordisk A/S  
Hallas Allé  
4400 Kalundborg  
Danimarca

Novo Nordisk A/S  
Novo Allé  
2880 Bagsværd  
Danimarca

Nome e indirizzo del produttore responsabile per il rilascio dei lotti

Novo Nordisk A/S  
Novo Allé  
2880 Bagsværd  
Danimarca

**B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO**

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

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

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

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

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

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

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

Un RMP aggiornato deve essere presentato:

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