

ALLEGATO I
RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

Agenzia Italiana del Farmaco

▼ Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta. Vedere paragrafo 4.8 per informazioni sulle modalità di segnalazione delle reazioni avverse.

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Wegovy 0,25 mg soluzione iniettabile in penna preriempita
Wegovy 0,5 mg soluzione iniettabile in penna preriempita
Wegovy 1 mg soluzione iniettabile in penna preriempita
Wegovy 1,7 mg soluzione iniettabile in penna preriempita
Wegovy 2,4 mg soluzione iniettabile in penna preriempita
Wegovy 0,25 mg FlexTouch soluzione iniettabile in penna preriempita
Wegovy 0,5 mg FlexTouch soluzione iniettabile in penna preriempita
Wegovy 1 mg FlexTouch soluzione iniettabile in penna preriempita
Wegovy 1,7 mg FlexTouch soluzione iniettabile in penna preriempita
Wegovy 2,4 mg FlexTouch soluzione iniettabile in penna preriempita

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Penna preriempita monodose

Wegovy 0,25 mg soluzione iniettabile

Ogni penna preriempita monodose contiene 0,25 mg di semaglutide* in 0,5 mL di soluzione. Un mL di soluzione contiene 0,5 mg di semaglutide*.

Wegovy 0,5 mg soluzione iniettabile

Ogni penna preriempita monodose contiene 0,5 mg di semaglutide* in 0,5 mL di soluzione. Un mL di soluzione contiene 1 mg di semaglutide*.

Wegovy 1 mg soluzione iniettabile

Ogni penna preriempita monodose contiene 1 mg di semaglutide* in 0,5 mL di soluzione. Un mL di soluzione contiene 2 mg di semaglutide*.

Wegovy 1,7 mg soluzione iniettabile

Ogni penna preriempita monodose contiene 1,7 mg di semaglutide* in 0,75 mL di soluzione. Un mL di soluzione contiene 2,27 mg di semaglutide*.

Wegovy 2,4 mg soluzione iniettabile

Ogni penna preriempita monodose contiene 2,4 mg di semaglutide* in 0,75 mL di soluzione. Un mL di soluzione contiene 3,2 mg di semaglutide*.

Penna preriempita, FlexTouch

Wegovy 0,25 mg FlexTouch soluzione iniettabile

Ogni penna preriempita contiene 1,0 mg di semaglutide* in 1,5 mL di soluzione. Un mL di soluzione contiene 0,68 mg di semaglutide*. Una penna preriempita contiene 4 dosi da 0,25 mg.

Wegovy 0,5 mg FlexTouch soluzione iniettabile

Ogni penna preriempita contiene 2 mg di semaglutide* in 1,5 mL di soluzione. Un mL di soluzione contiene 1,34 mg di semaglutide*. Una penna preriempita contiene 4 dosi da 0,5 mg.

Wegovy 1 mg FlexTouch soluzione iniettabile

Ogni penna preriempita contiene 4 mg di semaglutide* in 3 mL di soluzione. Un mL di soluzione contiene 1,34 mg di semaglutide*. Una penna preriempita contiene 4 dosi da 1 mg.

Wegovy 1,7 mg FlexTouch soluzione iniettabile

Ogni penna preriempita contiene 6,8 mg di semaglutide* in 3 mL di soluzione. Un mL di soluzione contiene 2,27 mg di semaglutide*. Una penna preriempita contiene 4 dosi da 1,7 mg.

Wegovy 2,4 mg FlexTouch soluzione iniettabile

Ogni penna preriempita contiene 9,6 mg di semaglutide* in 3 mL di soluzione. Un mL di soluzione contiene 3,2 mg di semaglutide*. Una penna preriempita contiene 4 dosi da 2,4 mg.

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

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Soluzione iniettabile (iniezione)

Soluzione isotonica, limpida e incolore; pH = 7,4.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Adulti

Wegovy è indicato in aggiunta a una dieta ipocalorica e a un aumento dell'attività fisica per la gestione del peso, compresi la perdita di peso e il mantenimento del peso, in adulti con un indice di massa corporea (IMC) iniziale pari a

- $\geq 30 \text{ kg/m}^2$ (obesità), o
- da $\geq 27 \text{ kg/m}^2$ a $< 30 \text{ kg/m}^2$ (sovrappeso) in presenza di almeno una comorbidità correlata al peso, ad es. disglicemia (pre-diabete o diabete mellito di tipo 2), ipertensione, dislipidemia, apnea ostruttiva del sonno o malattia cardiovascolare.

Adolescenti (≥ 12 anni)

Wegovy è indicato in aggiunta a una dieta ipocalorica e a un aumento dell'attività fisica per la gestione del peso, in adolescenti dall'età di 12 anni in poi con:

- obesità* e
- peso corporeo superiore a 60 kg.

Il trattamento con Wegovy deve essere interrotto e rivalutato se i pazienti adolescenti non hanno perso almeno il 5% del loro IMC dopo 12 settimane alla dose di 2,4 mg o alla dose massima tollerata.

* Obesità (IMC $\geq 95^\circ$ percentile) come definita dalla tabella di crescita in base al sesso e all'età (CDC.gov) (vedere Tabella 1).

Tabella 1 Valori soglia di IMC ($\geq 95^\circ$ percentile) in base al sesso e all'età in pazienti pediatrici dall'età di 12 anni in poi (criteri CDC)

Età (anni)	IMC (kg/m ²) al 95° percentile	
	Maschi	Femmine
12	24,2	25,2
12,5	24,7	25,7
13	25,1	26,3
13,5	25,6	26,8
14	26,0	27,2

Età (anni)	IMC (kg/m ²) al 95° percentile	
	Maschi	Femmine
14,5	26,4	27,7
15	26,8	28,1
15,5	27,2	28,5
16	27,5	28,9
16,5	27,9	29,3
17	28,2	29,6
17,5	28,6	30,0

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

Adulti

La dose di mantenimento di semaglutide 2,4 mg una volta alla settimana è raggiunta iniziando con una dose di 0,25 mg. Per ridurre la probabilità di insorgenza di sintomi gastrointestinali, è necessario aumentare la dose nell'arco di un periodo di 16 settimane fino a una dose di mantenimento di 2,4 mg una volta alla settimana (vedere Tabella 2). Qualora dovessero manifestarsi sintomi gastrointestinali significativi, occorre considerare di ritardare l'aumento della dose o di ritornare alla dose precedente fino al miglioramento dei sintomi. Non sono raccomandate dosi settimanali superiori a 2,4 mg.

Tabella 2 Schema di aumento della dose

Aumento della dose	Dose settimanale
Settimane 1-4	0,25 mg
Settimane 5-8	0,5 mg
Settimane 9-12	1 mg
Settimane 13-16	1,7 mg
Dose di mantenimento	2,4 mg

Adolescenti

Per gli adolescenti dall'età di 12 anni in poi deve essere applicato lo stesso programma di aumento della dose simile a quello degli adulti (vedere Tabella 2). La dose deve essere aumentata fino al raggiungimento di 2,4 mg (dose di mantenimento) o della dose massima tollerata. Non sono raccomandate dosi settimanali superiori a 2,4 mg.

Pazienti con diabete di tipo 2

Quando si inizia il trattamento con semaglutide in pazienti con diabete di tipo 2, si deve considerare la riduzione della dose co-somministrata di insulina o di secretagoghi dell'insulina (come le sulfoniluree) al fine di ridurre il rischio di ipoglicemia, vedere paragrafo 4.4.

Dose dimenticata

Se viene dimenticata una dose, bisogna somministrarla non appena possibile ed entro 5 giorni dalla dose dimenticata. Se sono trascorsi più di 5 giorni, la dose dimenticata deve essere ignorata e la dose successiva deve essere somministrata nel giorno regolarmente pianificato. In ogni caso, successivamente i pazienti possono riprendere lo schema di somministrazione abituale una volta alla settimana. Se vengono dimenticate più dosi, occorre considerare di ritornare alla dose iniziale per la ripresa della terapia.

Popolazioni speciali

Anziani (≥ 65 anni)

Non è necessario alcun aggiustamento della dose in base all'età. L'esperienza terapeutica in pazienti di età ≥ 75 anni è limitata e non si può escludere una maggiore sensibilità di alcuni soggetti anziani.

Pazienti con compromissione renale

Non è richiesta la correzione della dose per i pazienti con compromissione renale lieve o moderata. L'esperienza con l'uso di semaglutide in pazienti con compromissione renale severa è limitata. Semaglutide non è raccomandato per l'uso in pazienti con compromissione renale severa (eGFR < 30 mL/min/1,73 m²) inclusi i pazienti con nefropatia allo stadio terminale (vedere paragrafi 4.4, 4.8 e 5.2).

Pazienti con compromissione epatica

Non è richiesta la correzione della dose per i pazienti con compromissione epatica lieve o moderata. L'esperienza con l'uso di semaglutide in pazienti con compromissione epatica severa è limitata. Semaglutide non è raccomandato per l'uso in pazienti con compromissione epatica severa e deve essere usato con cautela in pazienti con compromissione epatica lieve o moderata (vedere paragrafi 4.4 e 5.2).

Popolazione pediatrica

Non è richiesta la correzione della dose per adolescenti dall'età di 12 anni in poi. La sicurezza e l'efficacia di semaglutide nei bambini di età inferiore ai 12 anni non sono state ancora stabilite.

Modo di somministrazione

Uso sottocutaneo.

Wegovy si somministra una volta alla settimana a qualsiasi ora del giorno, indipendentemente dai pasti.

Deve essere iniettato per via sottocutanea nell'addome, nella coscia o nella parte superiore del braccio. Il sito di iniezione può essere variato. Non deve essere somministrato per via endovenosa o intramuscolare.

Se necessario, il giorno della somministrazione settimanale può essere modificato purché l'intervallo di tempo trascorso tra due dosi sia almeno di 3 giorni (> 72 ore). Una volta scelto un nuovo giorno per la somministrazione, si deve continuare la somministrazione una volta alla settimana.

Quando si somministra Wegovy penna preriemipita monouso, la penna deve essere premuta saldamente contro la cute fino a quando la barra gialla smette di spostarsi. L'iniezione dura circa 5-10 secondi.

Ai pazienti deve essere consigliato di leggere attentamente le istruzioni per l'uso incluse nel foglio illustrativo prima della somministrazione del medicinale.

Per ulteriori informazioni prima della somministrazione, vedere paragrafo 6.6.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al 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 medicinale somministrato devono essere chiaramente registrati.

Disidratazione

L'uso di agonisti del recettore del GLP-1 può essere associato a reazioni avverse gastrointestinali che possono causare disidratazione, la quale in casi rari può portare a un deterioramento della funzionalità renale. I pazienti devono essere informati del potenziale rischio di disidratazione in caso di effetti indesiderati gastrointestinali e adottare precauzioni per evitare la deplezione dei fluidi.

Pancreatite acuta

Sono stati osservati casi di pancreatite acuta durante l'uso di agonisti del recettore del GLP-1 (vedere paragrafo 4.8). I pazienti devono essere informati dei sintomi caratteristici della pancreatite acuta. In caso di sospetta pancreatite, semaglutide deve essere interrotto; se la pancreatite acuta è confermata, semaglutide non deve essere ripreso. Occorre prestare attenzione nei pazienti con una storia clinica di pancreatite.

In assenza di altri segni e sintomi di pancreatite acuta, il solo innalzamento dei livelli degli enzimi pancreatici non è predittivo di pancreatite acuta.

Pazienti con diabete di tipo 2

Semaglutide non deve essere usato come un sostituto dell'insulina nei pazienti con diabete di tipo 2.

Semaglutide non deve essere usato in associazione con un altro agonista del recettore del GLP-1, in quanto non è stato valutato ed è considerato probabile un aumento del rischio di reazioni avverse correlate al sovradosaggio.

Ipoglicemia nei pazienti con diabete di tipo 2

È noto che l'insulina e la sulfonilurea causano ipoglicemia. I pazienti trattati con semaglutide in associazione con una sulfonilurea o con insulina possono essere soggetti a un rischio maggiore di ipoglicemia. Il rischio di ipoglicemia può essere ridotto diminuendo la dose di sulfonilurea o insulina quando si inizia il trattamento con un agonista del recettore del GLP-1. L'aggiunta di Wegovy in pazienti trattati con insulina non è stata valutata.

Retinopatia diabetica in pazienti con diabete di tipo 2

Nei pazienti con retinopatia diabetica trattati con semaglutide, è stato osservato un aumento del rischio di sviluppo di complicazioni della retinopatia diabetica (vedere paragrafo 4.8). Il miglioramento rapido del controllo glicemico è stato associato a un temporaneo peggioramento della retinopatia diabetica, ma non possono essere esclusi altri meccanismi. I pazienti con retinopatia diabetica che assumono semaglutide devono essere monitorati attentamente e trattati secondo le linee guida cliniche. Non vi è alcuna esperienza con Wegovy in pazienti con diabete di tipo 2 che presentano retinopatia diabetica non controllata o potenzialmente instabile. In questi pazienti, il trattamento con Wegovy non è raccomandato.

Popolazioni non studiate

La sicurezza e l'efficacia di Wegovy non sono state studiate nei pazienti:

- trattati con altri prodotti per la gestione del peso,
- con diabete tipo 1,
- con compromissione renale severa (vedere paragrafo 4.2),

- con compromissione epatica severa (vedere paragrafo 4.2),
 - con insufficienza cardiaca congestizia di classe IV secondo la New York Heart Association (NYHA).
- L'uso in questi pazienti non è raccomandato.

Vi è esperienza limitata con Wegovy nei pazienti:

- di età pari o superiore a 75 anni (vedere paragrafo 4.2),
- con compromissione epatica lieve o moderata (vedere paragrafo 4.2),
- con malattia infiammatoria intestinale,
- con gastroparesi diabetica.

Usare con cautela in questi pazienti.

Contenuto di sodio

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per dose, cioè è essenzialmente “senza sodio”.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Semaglutide ritarda lo svuotamento gastrico e potrebbe potenzialmente influire sull'assorbimento di medicinali orali somministrati in concomitanza. Non è stato osservato alcun effetto clinicamente rilevante sulla velocità di svuotamento gastrico con semaglutide 2,4 mg, probabilmente a causa di un effetto di tolleranza. Semaglutide deve essere usato con cautela nei pazienti trattati con medicinali orali che necessitano di un assorbimento gastrointestinale rapido.

Paracetamolo

Semaglutide ritarda la velocità di svuotamento gastrico, come valutato con la farmacocinetica del paracetamolo durante un test con pasto standard. L' $AUC_{0-60min}$ e la C_{max} del paracetamolo sono diminuite rispettivamente del 27% e del 23% dopo l'uso concomitante di semaglutide 1 mg. L'esposizione totale di paracetamolo (AUC_{0-5h}) non è stata alterata. Non è stato osservato nessun effetto clinicamente rilevante sul paracetamolo con semaglutide. Non è necessario un aggiustamento della dose di paracetamolo quando somministrato con semaglutide.

Contraccettivi orali

Non si prevede che semaglutide riduca l'effetto dei contraccettivi orali perché non ha cambiato l'esposizione totale di etinilestradiolo e levonorgestrel in maniera clinicamente rilevante quando un contraccettivo orale combinato (0,03 mg di etinilestradiolo/0,15 mg di levonorgestrel) è stato somministrato in concomitanza con semaglutide. L'esposizione di etinilestradiolo non è stata alterata; si è osservato un aumento del 20% dell'esposizione di levonorgestrel allo steady state. La C_{max} non è stata alterata per nessuno dei composti.

Atorvastatina

Semaglutide non ha modificato l'esposizione totale di atorvastatina dopo la somministrazione di una dose singola di atorvastatina (40 mg). La C_{max} di atorvastatina è diminuita del 38%. Questa riduzione non è stata considerata clinicamente rilevante.

Digossina

Semaglutide non ha modificato l'esposizione totale o la C_{max} di digossina dopo la somministrazione di una dose singola di digossina (0,5 mg).

Metformina

Semaglutide non ha modificato l'esposizione totale o la C_{max} della metformina dopo la somministrazione di 500 mg due volte al giorno nell'arco di 3,5 giorni.

Warfarin e altri derivati coumarinici

Semaglutide non ha modificato l'esposizione totale o la C_{max} di R-warfarin e S-warfarin dopo una dose singola di warfarin (25 mg) e gli effetti farmacodinamici di warfarin, misurati con il Rapporto Internazionale Normalizzato (*International Normalised Ratio* - INR) non sono stati alterati in maniera clinicamente rilevante. Tuttavia, sono stati segnalati casi di riduzione dell'INR durante l'uso concomitante di acenocumarolo e semaglutide. All'inizio del trattamento con semaglutide in pazienti in cura con warfarin o altri derivati coumarinici, si raccomanda un monitoraggio frequente dell'INR.

Popolazione pediatrica

Studi di interazione sono stati effettuati solo negli adulti.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Donne in età fertile

Le donne in età fertile devono usare misure contraccettive efficaci quando sono trattate con semaglutide (vedere paragrafo 4.5).

Gravidanza

Gli studi sugli animali hanno mostrato una tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3). I dati relativi all'uso di semaglutide in donne in gravidanza sono in numero limitato. Pertanto, semaglutide non deve essere usato durante la gravidanza. Se una paziente desidera iniziare una gravidanza o se si verifica una gravidanza, l'assunzione di semaglutide deve essere interrotta. In considerazione della sua lunga emivita, semaglutide deve essere interrotto almeno 2 mesi prima di pianificare una gravidanza (vedere paragrafo 5.2).

Allattamento

In femmine di ratto che allattavano, semaglutide è stato escreto nel latte materno. Poiché non è possibile escludere il rischio per un bambino allattato al seno, semaglutide non deve essere utilizzato durante l'allattamento.

Fertilità

L'effetto di semaglutide sulla fertilità umana è sconosciuto. Semaglutide non ha alterato la fertilità maschile nei ratti. Nelle femmine di ratto, si sono osservati un aumento della durata dell'estro e una lieve riduzione del numero di ovulazioni a dosi associate a un calo ponderale della madre.

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

Semaglutide non altera o altera in modo trascurabile la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari. Tuttavia, è possibile sperimentare capogiri soprattutto durante il periodo di aumento della dose. In caso di capogiri, occorre prestare attenzione durante la guida di veicoli o l'uso di macchinari.

Pazienti con diabete di tipo 2

Se semaglutide viene usato in associazione con una sulfonilurea o con insulina, occorre raccomandare ai pazienti di adottare le necessarie precauzioni per evitare la comparsa di ipoglicemia durante la guida di veicoli e l'uso di macchinari (vedere paragrafo 4.4).

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

In quattro studi clinici di fase 3a, 2 650 pazienti adulti sono stati esposti a Wegovy. La durata degli studi è stata di 68 settimane. Le reazioni avverse segnalate con maggiore frequenza riguardavano patologie gastrointestinali, tra cui nausea, diarrea, stipsi e vomito.

Tabella delle reazioni avverse

Nella Tabella 3 sono elencate le reazioni avverse individuate negli studi clinici di fase 3a negli adulti e nelle segnalazioni post-marketing. Le frequenze sono basate sui dati raggruppati degli studi di fase 3a.

Le reazioni avverse correlate a Wegovy sono elencate in base alla classificazione per sistemi e organi e alla frequenza. Le categorie di frequenza sono definite come: molto comune ($\geq 1/10$); comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$); non comune ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$); raro ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$); molto raro ($< 1/10\ 000$) e non nota (non può essere stimata sulla base dei dati disponibili).

Tabella 3 Frequenza delle reazioni avverse di semaglutide

Classificazione per sistemi e organi secondo MedDRA	Molto comune	Comune	Non comune	Raro	Non nota
Disturbi del sistema immunitario				Reazione anafilattica	
Disturbi del metabolismo e della nutrizione		Ipoglicemia nei pazienti con diabete di tipo 2 ^a			
Patologie del sistema nervoso	Cefalea ^b	Capogiro ^b Disgeusia ^{b,c}			
Patologie dell'occhio		Retinopatia diabetica in pazienti con diabete di tipo 2 ^a			
Patologie cardiache			Ipotensione Ipotensione ortostatica Aumento della frequenza cardiaca ^{a,c}		
Patologie gastrointestinali	Vomito ^{a,b} Diarrea ^{a,b} Stipsi ^{a,b} Nausea ^{a,b} Dolore addominale ^{b,c}	Gastrite ^{b,c} Malattia da reflusso gastroesofageo ^b Dispepsia ^b Eruttazione ^b Flatulenza ^b Distensione addominale ^b	Pancreatite acuta ^a Svuotamento gastrico ritardato		Ostruzione intestinale ^d
Patologie epatobiliari		Colelitiasi ^a			
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo		Perdita di capelli ^a		Angioedema	

Classificazione per sistemi e organi secondo MedDRA	Molto comune	Comune	Non comune	Raro	Non nota
Patologie generali e condizioni relative alla sede di somministrazione	Stanchezza ^{b,c}	Reazioni in sede di iniezione ^c			
Esami diagnostici			Amilasi aumentata ^c Lipasi aumentata ^c		

^{a)} Vedere di seguito "Descrizione delle reazioni avverse selezionate"

^{b)} Osservate principalmente nel periodo di aumento della dose

^{c)} Termini preferiti raggruppati

^{d)} Da segnalazioni post-marketing

Descrizione delle reazioni avverse selezionate

Reazioni avverse gastrointestinali

Durante il periodo di sperimentazione di 68 settimane si sono verificati: nausea nel 43,9% dei pazienti se trattati con semaglutide (16,1% per il placebo), diarrea nel 29,7% (15,9% per il placebo) e vomito nel 24,5% (6,3% per il placebo). La maggior parte degli eventi è stata di severità da lieve a moderata e di breve durata. Si è verificata stipsi nel 24,2% dei pazienti trattati con semaglutide (11,1% per il placebo) ed è stata di entità da lieve a moderata e di durata maggiore. Nei pazienti trattati con semaglutide, la durata mediana della nausea è stata di 8 giorni, del vomito 2 giorni, della diarrea 3 giorni e della stipsi 47 giorni.

I pazienti con compromissione renale moderata (eGFR \geq 30 mL/min/1,73 m²) possono manifestare più effetti gastrointestinali se trattati con semaglutide.

Gli eventi gastrointestinali hanno portato all'interruzione permanente del trattamento nel 4,3% dei pazienti.

Pancreatite acuta

La frequenza di eventi di pancreatite acuta confermata segnalata negli studi clinici di fase 3a è stata rispettivamente dello 0,2% per semaglutide e < 0,1% per il placebo.

Calcolosi biliare acuta/Colelitiasi

La colelitiasi è stata segnalata nell'1,6% e ha portato a colecistite nello 0,6% dei pazienti trattati con semaglutide. La colelitiasi e la colecistite sono state segnalate, rispettivamente, nell'1,1% e nello 0,3% dei pazienti trattati con placebo.

Perdita di capelli

La perdita di capelli è stata segnalata nel 2,5% dei pazienti trattati con semaglutide e nell'1,0% dei pazienti trattati con placebo. Gli eventi sono stati prevalentemente di severità lieve e la maggior parte dei pazienti ha recuperato durante il trattamento continuato. La perdita di capelli è stata riportata più frequentemente nei pazienti con una maggiore perdita di peso (\geq 20%).

Aumento della frequenza cardiaca

Negli studi di fase 3a, è stato osservato un aumento medio di 3 battiti al minuto (bpm) da una media basale di 72 bpm nei pazienti trattati con semaglutide. Le percentuali di soggetti con un aumento delle pulsazioni dal basale di \geq 10 bpm in qualsiasi momento durante il periodo di trattamento attivo sono state del 67,0% nel gruppo semaglutide rispetto al 50,1% nel gruppo placebo.

Immunogenicità

In linea con le potenziali proprietà immunogene dei medicinali contenenti proteine o peptidi, i pazienti possono sviluppare anticorpi a seguito del trattamento con semaglutide. La percentuale di pazienti risultati positivi agli anticorpi anti-semaglutide in qualsiasi momento dopo il basale è stata bassa (2,9%) e in nessun paziente sono stati riscontrati anticorpi neutralizzanti anti-semaglutide o anticorpi anti-semaglutide con effetto neutralizzante del GLP-1 endogeno alla fine dello studio. Durante il trattamento, alte concentrazioni di semaglutide potrebbero aver diminuito la sensibilità dei saggi, pertanto non si può escludere il rischio di falsi negativi. Tuttavia, nei soggetti risultati positivi agli anticorpi durante e dopo il trattamento, la presenza di anticorpi è stata transitoria e senza un apparente impatto sull'efficacia e la sicurezza.

Ipoglicemia nei pazienti con diabete di tipo 2

Nello studio STEP 2, è stata osservata ipoglicemia clinicamente significativa nel 6,2% (0,1 eventi/anno paziente) dei soggetti trattati con semaglutide rispetto al 2,5% (0,03 eventi/paziente anno) dei soggetti trattati con placebo. L'ipoglicemia è stata osservata sia con, sia senza, l'uso concomitante di sulfonilurea. Un episodio (0,2% dei soggetti, 0,002 eventi/paziente anno) è stato segnalato come severo in un soggetto non trattato contemporaneamente con una sulfonilurea. Il rischio di ipoglicemia è risultato aumentato quando semaglutide è stato utilizzato con una sulfonilurea.

Retinopatia diabetica in pazienti con diabete di tipo 2

Uno studio clinico della durata di 2 anni ha valutato il trattamento con semaglutide 0,5 mg e 1 mg rispetto al placebo in 3 297 pazienti con diabete di tipo 2, ad alto rischio cardiovascolare, con diabete di lunga durata e glicemia scarsamente controllata. In questo studio, gli eventi convalidati come complicazioni della retinopatia diabetica si sono verificati in un numero maggiore di pazienti trattati con semaglutide (3,0%) rispetto al placebo (1,8%). Questo è stato osservato nei pazienti trattati con insulina, affetti da retinopatia diabetica accertata. La differenza nel trattamento compariva prima del previsto e persisteva durante tutto lo studio. Nello studio STEP 2, i disturbi alla retina sono stati riportati dal 6,9% dei pazienti trattati con Wegovy, dal 6,2% dei pazienti trattati con semaglutide 1 mg e dal 4,2% dei pazienti trattati con placebo. La maggior parte degli eventi sono stati riportati come retinopatia diabetica (rispettivamente nel 4,0%, 2,7% e 2,7%) e retinopatia non proliferativa (rispettivamente nel 0,7%, 0% e 0%).

Popolazione pediatrica

In uno studio clinico condotto in adolescenti di età compresa tra 12 e meno di 18 anni con obesità o sovrappeso con almeno una comorbidità correlata al peso, 133 pazienti sono stati esposti a Wegovy. La durata dello studio clinico è stata di 68 settimane.

Nel complesso, la frequenza, il tipo e la severità delle reazioni avverse negli adolescenti sono state paragonabili a quelle osservate nella popolazione adulta. La colelitiasi si è verificata nel 3,8% dei pazienti trattati con Wegovy e nello 0% dei pazienti trattati con placebo.

Non sono stati riscontrati effetti sulla crescita o sullo sviluppo puberale dopo 68 settimane di trattamento.

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

Il sovradosaggio con semaglutide può essere associato a disturbi gastrointestinali che potrebbero portare alla disidratazione. In caso di sovradosaggio i parametri clinici del paziente devono essere monitorati e deve essere iniziato un adeguato trattamento di supporto.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: farmaci usati per il diabete, analoghi del peptide-1 simil-glucagone (GLP-1), codice ATC: A10BJ06

Meccanismo d'azione

Semaglutide è un analogo del GLP-1, con un'omologia di sequenza del 94% rispetto al GLP-1 umano. Semaglutide agisce da agonista del recettore del GLP-1 e si lega selettivamente al recettore del GLP-1, il bersaglio del GLP-1 nativo, attivandolo.

Il GLP-1 è un regolatore fisiologico dell'appetito e dell'assunzione di calorie, e il recettore del GLP-1 è presente in diverse aree del cervello coinvolte nella regolazione dell'appetito.

Gli studi condotti sugli animali dimostrano che semaglutide agisce nel cervello attraverso il recettore del GLP-1. Semaglutide ha effetti diretti sulle aree cerebrali coinvolte nella regolazione omeostatica dell'assunzione di cibo nell'ipotalamo e nel tronco encefalico. Semaglutide può influire sul sistema di ricompensa edonica attraverso effetti diretti e indiretti in aree cerebrali tra cui il setto, il talamo e l'amigdala.

Gli studi clinici dimostrano che semaglutide riduce l'introito calorico, aumenta la sensazione di sazietà, pienezza e controllo dell'assunzione di cibo, riduce la sensazione di fame, la frequenza e l'intensità dell'appetito. Inoltre, semaglutide riduce la preferenza per gli alimenti ad alto contenuto di grassi.

Semaglutide coordina i contributi omeostatici ed edonici con la funzione esecutiva per regolare l'assunzione di calorie, l'appetito, la ricompensa e la scelta degli alimenti.

Inoltre, negli studi clinici si è dimostrato che semaglutide riduce la glicemia in modo glucosio-dipendente, stimolando la secrezione di insulina e riducendo la secrezione di glucagone quando la glicemia è elevata. Il meccanismo ipoglicemizzante è dovuto anche a un lieve ritardo nello svuotamento gastrico nella prima fase postprandiale. Durante l'ipoglicemia, semaglutide riduce la secrezione di insulina e non ostacola quella di glucagone.

I recettori del GLP-1 sono espressi anche nel cuore, nel sistema vascolare, nel sistema immunitario e nei reni. Come mostrato negli studi clinici semaglutide ha un effetto benefico sui lipidi plasmatici, diminuisce la pressione arteriosa sistolica e riduce l'infiammazione. Inoltre, gli studi condotti sugli animali hanno dimostrato che semaglutide ha attenuato lo sviluppo di aterosclerosi e ha esercitato un'azione antinfiammatoria sul sistema cardiovascolare.

Effetti farmacodinamici

Appetito, introito calorico e scelta degli alimenti

Semaglutide riduce l'appetito aumentando la sensazione di pienezza e sazietà, diminuendo al contempo il senso di fame e il consumo potenziale di cibo. In uno studio di fase 1 dopo 20 settimane di somministrazione, l'introito calorico durante un pasto *ad libitum* era inferiore del 35% con semaglutide rispetto al placebo. Tale risultato è stato supportato da un migliore controllo dell'alimentazione, meno appetito e una preferenza relativamente ridotta per i cibi ad alto contenuto di grassi. L'appetito è stato ulteriormente valutato nello STEP 5 da un questionario sul controllo dell'alimentazione (*Control of Eating Questionnaire - CoEQ*). Alla settimana 104, la differenza di trattamento stimata sia per il controllo dell'appetito che per il desiderio di cibo salato ha favorito significativamente la semaglutide, mentre non è stato osservato alcun effetto chiaro per il desiderio di cibo dolce.

Lipidi a digiuno e postprandiali

Rispetto al placebo, semaglutide 1 mg ha ridotto le concentrazioni a digiuno di trigliceridi e lipoproteine a densità molto bassa (*Very Low Density Lipoproteins* - VLDL) rispettivamente del 12% e del 21%. La risposta postprandiale dei trigliceridi e delle VLDL a un pasto ad alto contenuto di grassi si è ridotta del > 40%.

Efficacia e sicurezza clinica

L'efficacia e la sicurezza di semaglutide per la gestione del peso in associazione a un ridotto apporto calorico e a un aumento dell'attività fisica sono state valutate in quattro studi di fase 3a in doppio cieco di 68 settimane, randomizzati, controllati con placebo (STEP 1-4). Un totale di 4 684 pazienti adulti (2 652 randomizzati al trattamento con semaglutide) è stato arruolato in questi studi. Inoltre, l'efficacia e la sicurezza a due anni di semaglutide rispetto al placebo sono state valutate in uno studio di fase 3b randomizzato in doppio cieco controllato con placebo (STEP 5) che includeva 304 pazienti (152 in trattamento con semaglutide).

Il trattamento con semaglutide ha dimostrato una perdita di peso superiore, clinicamente significativa e sostenuta rispetto al placebo nei pazienti con obesità (IMC ≥ 30 kg/m²) o sovrappeso (IMC da ≥ 27 kg/m² a < 30 kg/m²) e almeno una comorbidità correlata al peso. Inoltre, in tutti gli studi, una percentuale maggiore di pazienti ha raggiunto una perdita di peso $\geq 5\%$, $\geq 10\%$, $\geq 15\%$ e $\geq 20\%$ con semaglutide rispetto al placebo. La riduzione del peso corporeo si è verificata indipendentemente dalla presenza di sintomi gastrointestinali come nausea, vomito o diarrea.

Il trattamento con semaglutide ha inoltre dimostrato miglioramenti statisticamente significativi nella circonferenza vita, nella pressione sanguigna sistolica e nella funzionalità fisica rispetto al placebo.

L'efficacia è stata dimostrata indipendentemente da età, sesso, popolazione, etnia, peso corporeo basale, IMC, presenza di diabete di tipo 2 e livello di funzionalità renale. Ci sono state variazioni dell'efficacia in tutti i sottogruppi. Una perdita di peso relativamente maggiore è stata osservata in donne e pazienti non affetti da diabete di tipo 2 nonché in pazienti con un peso corporeo basale inferiore rispetto a un peso corporeo basale maggiore.

STEP 1: Gestione del peso corporeo

In uno studio in doppio cieco di 68 settimane, 1 961 pazienti con obesità (IMC ≥ 30 kg/m²) o con sovrappeso (IMC da ≥ 27 kg/m² a < 30 kg/m²) e almeno una comorbidità correlata al peso sono stati randomizzati a semaglutide o placebo. Tutti i pazienti hanno seguito una dieta ipocalorica e praticato una maggiore attività fisica per tutta la durata dello studio.

La perdita di peso si è verificata precocemente ed è proseguita per tutta la durata dello studio. Alla fine del trattamento (settimana 68), la perdita di peso era superiore e clinicamente significativa rispetto al placebo (vedere Tabella 4 e Figura 1). Inoltre, una percentuale maggiore di pazienti ha raggiunto una perdita di peso $\geq 5\%$, $\geq 10\%$, $\geq 15\%$ e $\geq 20\%$ con semaglutide rispetto al placebo (vedere Tabella 4). Tra i pazienti con pre-diabete al basale, una percentuale maggiore presentava uno stato normo-glicemico alla fine del trattamento con semaglutide rispetto al placebo (84,1% rispetto a 47,8%).

Tabella 4 STEP 1: risultati alla settimana 68

	Wegovy	Placebo
Serie di analisi completa (N)	1 306	655
Peso corporeo		
Basale (kg)	105,4	105,2
Variazione (%) rispetto al basale ^{1,2}	-14,9	-2,4
Differenza (%) rispetto al placebo ¹ [IC al 95%]	-12,4 [-13,4; -11,5]*	-
Variazione (kg) rispetto al basale	-15,3	-2,6

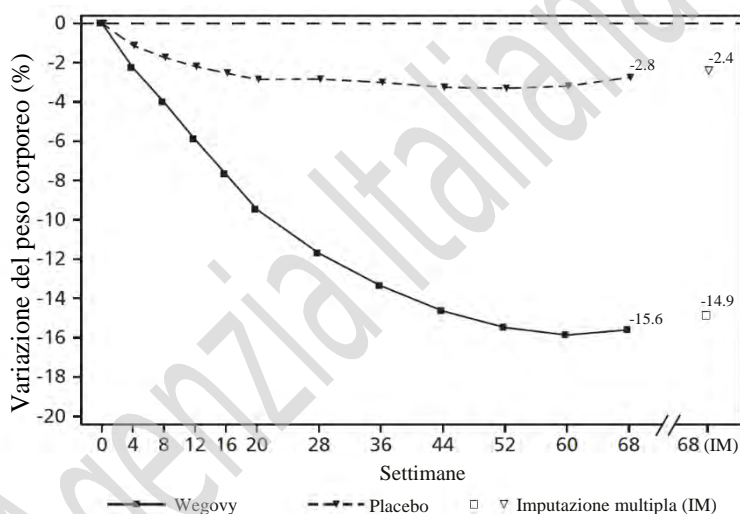
	Wegovy	Placebo
Differenza (kg) rispetto al placebo ¹ [IC al 95%]	-12,7 [-13,7; -11,7]	-
Pazienti (%) che hanno raggiunto una perdita di peso $\geq 5\%$ ³	83,5*	31,1
Pazienti (%) che hanno raggiunto una perdita di peso $\geq 10\%$ ³	66,1*	12,0
Pazienti (%) che hanno raggiunto una perdita di peso $\geq 15\%$ ³	47,9*	4,8
Circonferenza vita (cm)		
Basale	114,6	114,8
Variatione rispetto al basale ¹	-13,5	-4,1
Differenza rispetto al placebo ¹ [IC al 95%]	-9,4 [-10,3; -8,5]*	-
Pressione arteriosa sistolica (mmHg)		
Basale	126	127
Variatione rispetto al basale ¹	-6,2	-1,1
Differenza rispetto al placebo ¹ [IC al 95%]	-5,1 [-6,3; -3,9]*	-

* p < 0,0001 (bilaterale, non corretto) per la superiorità.

¹ Stima effettuata utilizzando un modello ANCOVA con imputazione multipla basata su tutti i dati, indipendentemente dall'interruzione del trattamento randomizzato o dall'inizio di altri farmaci anti-obesità o della chirurgia bariatrica.

² Durante lo studio, il trattamento randomizzato è stato totalmente interrotto dal 17,1% dei pazienti randomizzati a semaglutide 2,4 mg e dal 22,4 % dei pazienti randomizzati a placebo. Supponendo che tutti i pazienti randomizzati siano rimasti in trattamento e non abbiano ricevuto ulteriori terapie anti-obesità, le variazioni stimate dalla randomizzazione alla settimana 68 per il peso corporeo sulla base di un modello misto per misure ripetute, incluse tutte le osservazioni fino alla prima interruzione, erano -16,9% per semaglutide 2,4 mg e -2,4% per placebo.

³ Stima effettuata utilizzando il modello di regressione binaria basato sulla stessa procedura di imputazione dell'analisi primaria.



Valori osservati per i pazienti che hanno completato ogni visita programmata e stime con imputazioni multiple (IM) dai ritiri recuperati

Figura 1 STEP 1: variazione media del peso corporeo (%) dal basale alla settimana 68

Dopo lo studio di 68 settimane, è stata condotta un'estensione di 52 settimane di sospensione del trattamento includendo 327 pazienti che avevano completato il periodo di studio principale con la dose di mantenimento di semaglutide o placebo. Nel periodo di sospensione del trattamento dalla settimana 68 alla settimana 120, il peso corporeo medio è aumentato in entrambi i gruppi di trattamento.

Tuttavia, per i pazienti che erano stati trattati con semaglutide nel periodo di studio principale, il peso è rimasto del 5,6% al di sotto del valore basale rispetto allo 0,1% del gruppo placebo.

STEP 2: Gestione del peso corporeo in pazienti con diabete di tipo 2

In uno studio in doppio cieco di 68 settimane, 1 210 pazienti con sovrappeso o obesità (IMC $\geq 27 \text{ kg/m}^2$) e diabete di tipo 2 sono stati randomizzati a semaglutide 2,4 mg, semaglutide 1 mg una

volta alla settimana o placebo. I pazienti arruolati nello studio presentavano un diabete insufficientemente controllato (HbA_{1c} 7-10%) e sono stati trattati con dieta ed esercizio fisico da soli o 1-3 farmaci antidiabetici orali. Tutti i pazienti hanno seguito una dieta ipocalorica e praticato una maggiore attività fisica per tutta la durata dello studio.

Il trattamento con semaglutide per 68 settimane ha portato a una riduzione superiore e clinicamente significativa del peso corporeo e dell'HbA_{1c} rispetto al placebo (vedere Tabella 5 e Figura 2).

Tabella 5 STEP 2: risultati alla settimana 68

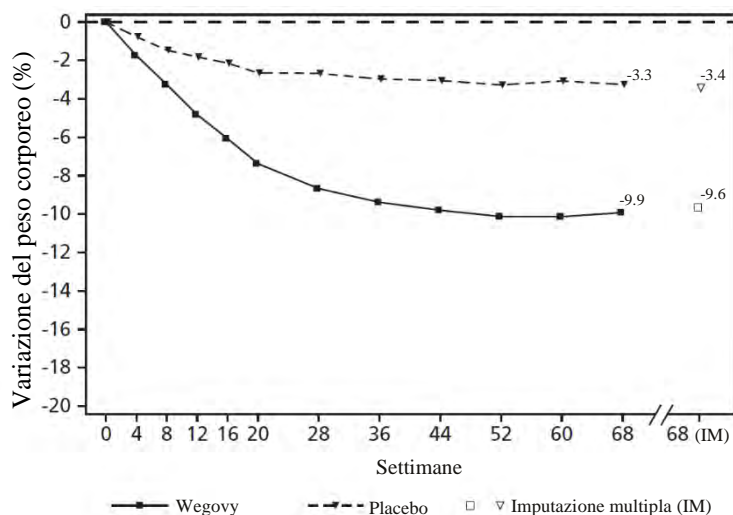
	Wegovy	Placebo
Serie di analisi completa (N)	404	403
Peso corporeo		
Basale (kg)	99,9	100,5
Variazione (%) rispetto al basale ^{1,2}	-9,6	-3,4
Differenza (%) rispetto al placebo ¹ [IC al 95%]	-6,2 [-7,3; -5,2]*	-
Variazione (kg) rispetto al basale	-9,7	-3,5
Differenza (kg) rispetto al placebo ¹ [IC al 95%]	-6,1 [-7,2; -5,0]	-
Pazienti (%) che hanno raggiunto una perdita di peso $\geq 5\%$ ³	67,4*	30,2
Pazienti (%) che hanno raggiunto una perdita di peso $\geq 10\%$ ³	44,5*	10,2
Pazienti (%) che hanno raggiunto una perdita di peso $\geq 15\%$ ³	25,0*	4,3
Circonferenza vita (cm)		
Basale	114,5	115,5
Variazione rispetto al basale ¹	-9,4	-4,5
Differenza rispetto al placebo ¹ [IC al 95%]	-4,9 [-6,0; -3,8]*	-
Pressione arteriosa sistolica (mmHg)		
Basale	130	130
Variazione rispetto al basale ¹	-3,9	-0,5
Differenza rispetto al placebo ¹ [IC al 95%]	-3,4 [-5,6; -1,3]**	-
HbA_{1c} (mmol/mol [%])		
Basale	65,3 (8,1)	65,3 (8,1)
Variazione rispetto al basale ¹	-17,5 (-1,6)	-4,1 (-0,4)
Differenza rispetto al placebo ¹ [IC al 95%]	-13,5 [-15,5; -11,4] (-1,2 [-1,4; -1,1])*	-

* p < 0,0001 (bilaterale, non corretto) per la superiorità; ** p < 0,05 (bilaterale, non corretto) per la superiorità.

¹ Stima effettuata utilizzando un modello ANCOVA con imputazione multipla basata su tutti i dati, indipendentemente dall'interruzione del trattamento randomizzato o dall'inizio di altri farmaci anti-obesità o della chirurgia bariatrica.

² Durante lo studio, il trattamento randomizzato è stato totalmente interrotto dall'11,6% dei pazienti randomizzati a semaglutide 2,4 mg e dal 13,9% dei pazienti randomizzati a placebo. Supponendo che tutti i pazienti randomizzati siano rimasti in trattamento e non abbiano ricevuto ulteriori terapie anti-obesità, le variazioni stimate dalla randomizzazione alla settimana 68 per il peso corporeo sulla base di un modello misto per misure ripetute, incluse tutte le osservazioni fino alla prima interruzione, erano -10,6% per semaglutide 2,4 mg e -3,1% per placebo.

³ Stima effettuata utilizzando il modello di regressione binaria basato sulla stessa procedura di imputazione dell'analisi primaria.



Valori osservati per i pazienti che hanno completato ogni visita programmata e stime con imputazioni multiple (IM) dai ritiri recuperati

Figura 2 STEP 2: variazione media del peso corporeo (%) dal basale alla settimana 68

STEP 3: Gestione del peso con la terapia comportamentale intensiva

In uno studio in doppio cieco di 68 settimane, 611 pazienti con obesità ($IMC \geq 30 \text{ kg/m}^2$) o con sovrappeso (IMC da $\geq 27 \text{ kg/m}^2$ a $< 30 \text{ kg/m}^2$) e almeno una comorbilità correlata al peso sono stati randomizzati a semaglutide o placebo. Durante lo studio, tutti i pazienti hanno seguito una terapia comportamentale intensiva (*Intensive behavioural therapy*) basata su una dieta molto restrittiva, una maggiore attività fisica e una consulenza comportamentale.

Il trattamento con semaglutide e IBT per 68 settimane ha portato a una riduzione superiore e clinicamente significativa del peso corporeo rispetto al placebo (vedere Tabella 6).

Tabella 6 STEP 3: risultati alla settimana 68

	Wegovy	Placebo
Serie di analisi completa (N)	407	204
Peso corporeo		
Basale (kg)	106,9	103,7
Variazione (%) rispetto al basale ^{1,2}	-16,0	-5,7
Differenza (%) rispetto al placebo ¹ [IC al 95%]	-10,3 [-12,0; -8,6]*	-
Variazione (kg) rispetto al basale	-16,8	-6,2
Differenza (kg) rispetto al placebo ¹ [IC al 95%]	-10,6 [-12,5; -8,8]	-
Pazienti (%) che hanno raggiunto una perdita di peso $\geq 5\%$ ³	84,8*	47,8
Pazienti (%) che hanno raggiunto una perdita di peso $\geq 10\%$ ³	73,0*	27,1
Pazienti (%) che hanno raggiunto una perdita di peso $\geq 15\%$ ³	53,5*	13,2
Circonferenza vita (cm)		
Basale	113,6	111,8
Variazione rispetto al basale ¹	-14,6	-6,3
Differenza rispetto al placebo ¹ [IC al 95%]	-8,3 [-10,1; -6,6]*	-
Pressione arteriosa sistolica (mmHg)		
Basale	124	124
Variazione rispetto al basale ¹	-5,6	-1,6
Differenza rispetto al placebo ¹ [IC al 95%]	-3,9 [-6,4; -1,5]*	-

* $p < 0,005$ (bilaterale, non corretto) per la superiorità.

¹ Stima effettuata utilizzando un modello ANCOVA con imputazione multipla basata su tutti i dati, indipendentemente dall'interruzione del trattamento randomizzato o dall'inizio di altri farmaci anti-obesità o della chirurgia bariatrica.

² Durante lo studio, il trattamento randomizzato è stato totalmente interrotto dal 16,7% dei pazienti randomizzati a semaglutide 2,4 mg e dal 18,6% dei pazienti randomizzati a placebo. Supponendo che tutti i pazienti randomizzati siano rimasti in trattamento e non abbiano ricevuto ulteriori terapie anti-obesità, le variazioni stimate dalla randomizzazione alla settimana 68 per il peso corporeo sulla base di un modello misto per misure ripetute, incluse tutte le osservazioni fino alla prima interruzione, erano -17,6% per semaglutide 2,4 mg e -5,0 % per placebo.

³ Stima effettuata utilizzando il modello di regressione binaria basato sulla stessa procedura di imputazione dell'analisi primaria.

STEP 4: Gestione sostenuta del peso

In uno studio in doppio cieco di 68 settimane, 902 pazienti con obesità ($IMC \geq 30 \text{ kg/m}^2$) o con sovrappeso ($IMC \text{ da } \geq 27 \text{ kg/m}^2 \text{ a } < 30 \text{ kg/m}^2$) e almeno una comorbidità correlata al peso sono stati arruolati nello studio. Tutti i pazienti hanno seguito una dieta ipocalorica e praticato una maggiore attività fisica per tutta la durata dello studio. Dalla settimana 0 alla settimana 20 (run-in), tutti i pazienti hanno ricevuto semaglutide. Alla settimana 20 (basale), i pazienti che avevano raggiunto la dose di mantenimento di 2,4 mg sono stati randomizzati alla prosecuzione del trattamento o al passaggio al placebo. Alla settimana 0 (inizio del periodo di run-in) i pazienti avevano un peso corporeo medio di 107,2 kg e un IMC medio di $38,4 \text{ kg/m}^2$.

I pazienti che avevano raggiunto la dose di mantenimento di 2,4 mg alla settimana 20 (basale) e hanno continuato il trattamento con semaglutide per 48 settimane (settimana 20-68), hanno continuato a perdere peso e hanno avuto una riduzione superiore e clinicamente significativa del peso corporeo rispetto a quelli passati al placebo (vedere Tabella 7 e Figura 3). Il peso corporeo è aumentato costantemente dalla settimana 20 alla settimana 68 nei pazienti passati al placebo alla settimana 20 (basale). Tuttavia, il peso corporeo medio osservato era inferiore alla settimana 68 rispetto all'inizio del periodo di run-in (settimana 0) (vedere Figura 3). I pazienti trattati con semaglutide dalla settimana 0 (run-in) alla settimana 68 (fine del trattamento) hanno raggiunto una variazione media del peso corporeo del -17,4%, con una perdita di peso $\geq 5\%$ raggiunta dall'87,8%, $\geq 10\%$ raggiunta dal 78,0%, $\geq 15\%$ raggiunta dal 62,2% e $\geq 20\%$ raggiunta dal 38,6% di questi pazienti.

Tabella 7 STEP 4: risultati dalla settimana 20 alla settimana 68

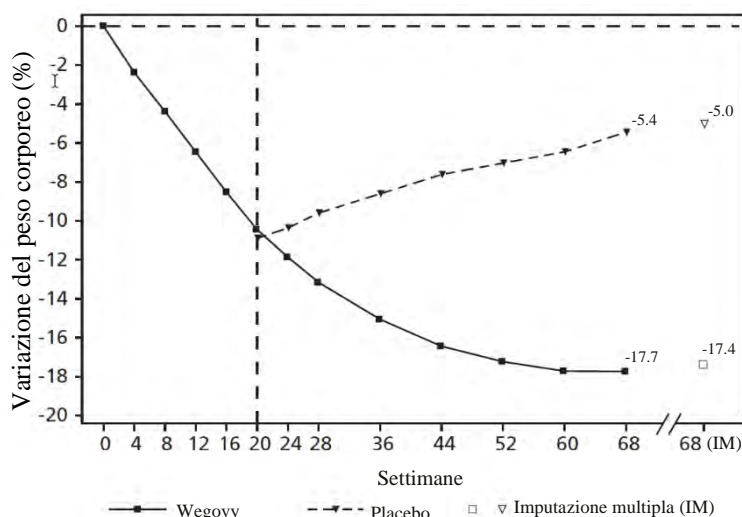
	Wegovy	Placebo
Serie di analisi completa (N)	535	268
Peso corporeo		
Basale ¹ (kg)	96,5	95,4
Variazione (%) rispetto al basale ^{1,2,3}	-7,9	6,9
Differenza (%) rispetto al placebo ² [IC al 95%]	-14,8 [-16,0; -13,5]*	-
Variazione (kg) rispetto al basale	-7,1	6,1
Differenza (kg) rispetto al placebo ² [IC al 95%]	-13,2 [-14,3; -12,0]	-
Circonferenza vita (cm)		
Basale	105,5	104,7
Variazione rispetto al basale ¹	-6,4	3,3
Differenza rispetto al placebo ² [IC al 95%]	-9,7 [-10,9; -8,5]*	-
Pressione arteriosa sistolica (mmHg)		
Basale ¹	121	121
Variazione rispetto al basale ^{1,2}	0,5	4,4
Differenza rispetto al placebo ² [IC al 95%]	-3,9 [-5,8; -2,0]*	-

* $p < 0,0001$ (bilaterale, non corretto) per la superiorità.

¹ Basale = settimana 20

² Stima effettuata utilizzando un modello ANCOVA con imputazione multipla basata su tutti i dati, indipendentemente dall'interruzione del trattamento randomizzato o dall'inizio di altri farmaci anti-obesità o della chirurgia bariatrica.

³ Durante lo studio, il trattamento randomizzato è stato permanentemente interrotto dal 5,8% dei pazienti randomizzati a semaglutide 2,4 mg e 11,6% dei pazienti randomizzati a placebo. Supponendo che tutti i pazienti randomizzati siano rimasti in trattamento e non abbiano ricevuto ulteriori terapie anti-obesità, le variazioni stimate dalla randomizzazione alla settimana 68 per il peso corporeo sulla base di un modello misto per misure ripetute, incluse tutte le osservazioni fino alla prima interruzione, erano -8,1% per semaglutide 2,4 mg e 6,5% per placebo.



Valori osservati per i pazienti che hanno completato ogni visita programmata e stime con imputazioni multiple (IM) dai ritiri recuperati

Figura 3 STEP 4: variazione media del peso corporeo (%) dalla settimana 0 alla settimana 68

STEP 5: dati a 2 anni

In uno studio in doppio cieco di 104 settimane, 304 pazienti con obesità (BMI ≥ 30 kg/m²) o con sovrappeso (BMI da ≥ 27 a < 30 kg/m²) e almeno una comorbidità correlata al peso, sono stati randomizzati a semaglutide o placebo. Tutti i pazienti hanno seguito una dieta ipocalorica e una maggiore attività fisica per tutta la durata dello studio. Al basale, i pazienti avevano un BMI medio di 38,5 kg/m², un peso corporeo medio di 106,0 kg.

Il trattamento con semaglutide per 104 settimane ha comportato una riduzione del peso corporeo superiore e clinicamente significativa rispetto al placebo. Il peso corporeo medio è diminuito dal basale fino alla settimana 68 con semaglutide dopo di che è stato raggiunto un plateau. Con il placebo, il peso corporeo medio è diminuito meno ed è stato raggiunto un plateau dopo circa 20 settimane di trattamento (vedere Tabella 8 e Figura 4). I pazienti trattati con semaglutide hanno raggiunto una variazione media del peso corporeo di -15,2%, con una perdita di peso $\geq 5\%$ raggiunta dal 74,7%, $\geq 10\%$ raggiunta dal 59,2% e $\geq 15\%$ raggiunta dal 49,7% di questi pazienti. Tra i pazienti con prediabete al basale, l'80% e il 37% hanno raggiunto uno stato normoglicemico rispettivamente alla fine del trattamento con semaglutide e placebo.

Tabella 8 STEP 5: Risultati alla settimana 104

	<u>Wegovy</u>	<u>Placebo</u>
Serie di analisi completa (N)	152	152
Peso corporeo		
Basale (kg)	105,6	106,5
Variazione (%) rispetto al basale ^{1,2}	-15,2	-2,6
Differenza (%) rispetto al placebo ¹ [95% CI]	-12,6 [-15,3; -9,8]*	-
Variazione (kg) rispetto al basale	-16,1	-3,2
Differenza (kg) rispetto al placebo ¹ [95% CI]	-12,9 [-16,1; -9,8]	-
Pazienti (%) che hanno raggiunto una perdita di peso $\geq 5\%$ ³	74,7*	37,3
Pazienti (%) che hanno raggiunto una perdita di peso $\geq 10\%$ ³	59,2*	16,8
Pazienti (%) che hanno raggiunto una perdita di peso $\geq 15\%$ ³	49,7*	9,2
Circonferenza vita (cm)		
Basale	115,8	115,7
Variazione rispetto al basale ¹	-14,4	5,2
Differenza rispetto al placebo ¹ [95% CI]	-9,2 [-12,2; -6,2]*	-

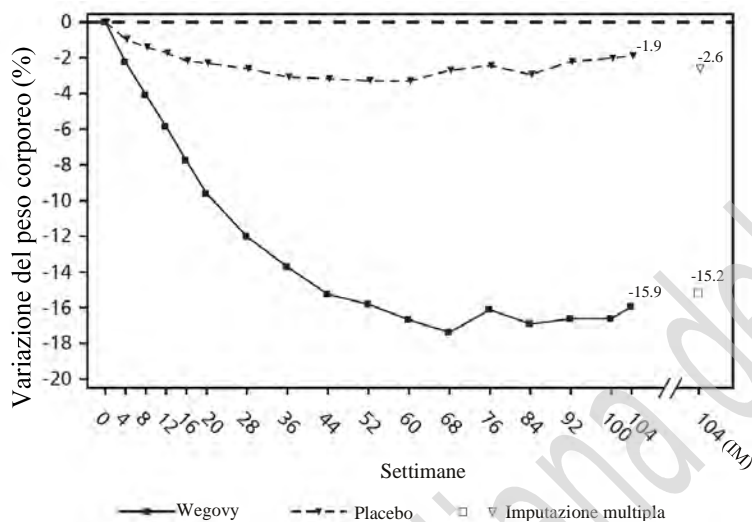
	Wegovy	Placebo
Pressione arteriosa sistolica (mmHg)		
Basale	126	125
Variazione rispetto al basale ¹	-5,7	-1,6
Differenza rispetto al placebo ¹ [95% CI]	-4,2 [-7,3; -1,0]*	-

* p < 0,0001 (bilaterale, non corretto) per la superiorità.

¹ Stima effettuata utilizzando un modello ANCOVA con imputazione multipla basata su tutti i dati, indipendentemente dall'interruzione del trattamento randomizzato o dall'inizio di altri farmaci anti-obesità o della chirurgia bariatrica.

² Durante lo studio, il trattamento randomizzato è stato permanentemente interrotto dal 13,2% dei pazienti randomizzati a semaglutide e 27,0% dei pazienti randomizzati a placebo. Supponendo che tutti i pazienti randomizzati siano rimasti in trattamento e non abbiano ricevuto ulteriori terapie anti-obesità, le variazioni stimate dalla randomizzazione alla settimana 68 per il peso corporeo sulla base di un modello misto per misure ripetute, incluse tutte le osservazioni fino alla prima interruzione, erano -16,7% per semaglutide e 0,6% per placebo.

³ Stima effettuata utilizzando il modello di regressione binaria basato sulla stessa procedura di imputazione dell'analisi primaria.



Valori osservati per i pazienti che hanno completato ogni visita programmata e stime con imputazioni multiple (IM) dai ritiri recuperati

Figura 4 STEP 5: variazione media del peso corporeo (%) dalla settimana 0 alla settimana 104

STEP 8: Semaglutide vs liraglutide

In uno studio randomizzato, in aperto, a coppie, controllato con placebo della durata di 68 settimane, 338 pazienti con obesità (BMI ≥ 30 kg/m²) o con sovrappeso (BMI ≥ 27 a < 30 kg/m²) e almeno una comorbidità correlata al peso, sono stati randomizzati a semaglutide una volta alla settimana, liraglutide 3 mg una volta al giorno o placebo. Semaglutide una volta alla settimana e liraglutide 3 mg erano in aperto, ma ogni gruppo di trattamento attivo è stato in doppio cieco rispetto al placebo somministrato con la stessa frequenza di dosaggio. Tutti i pazienti hanno seguito una dieta ipocalorica e una maggiore attività fisica per tutta la durata dello studio. Al basale, i pazienti avevano un BMI medio di 37,5 kg/m², un peso corporeo medio di 104, 5 kg.

Il trattamento con semaglutide una volta alla settimana per 68 settimane ha comportato una riduzione del peso corporeo superiore e clinicamente significativa rispetto a liraglutide. Il peso corporeo medio è diminuito dal basale fino alla settimana 68 con semaglutide. Con liraglutide il peso corporeo medio è diminuito meno (vedere Tabella 9). Il 37,4% dei pazienti trattati con semaglutide ha perso $\geq 20\%$, rispetto al 7,0% dei pazienti trattati con liraglutide. La tabella 9 mostra i risultati degli endpoint di conferma di perdita di peso $\geq 10\%$, $\geq 15\%$ e $\geq 20\%$.

Tabella 9 STEP 8: Risultati dello studio di 68 settimane che ha confrontato semaglutide con liraglutide

	<u>Wegovy</u>	<u>Liraglutide 3 mg</u>
Serie di analisi completa (N)	126	127
Peso corporeo		
Basale (kg)	102,5	103,7
Variazione (%) dal basale ^{1, 2}	-15,8	-6,4
Differenza (%) rispetto a liraglutide ¹ [95% CI]	-9,4 [-12,0; -6,8]*	-
Variazione (kg) dal basale	-15,3	-6,8
Differenza (kg) rispetto a liraglutide ¹ [95% CI]	-8,5 [-11,2; -5,7]	-
Pazienti (%) che hanno raggiunto una perdita di peso $\geq 10\%$ ³	69,4*	27,2
Pazienti (%) che hanno raggiunto una perdita di peso $\geq 15\%$ ³	54,0*	13,4
Pazienti (%) che hanno raggiunto una perdita di peso $\geq 20\%$ ³	37,4*	7,0

* $p < 0,005$ (bilaterale, non corretto) per la superiorità.

¹ Stima effettuata utilizzando un modello ANCOVA con imputazione multipla basata su tutti i dati, indipendentemente dall'interruzione del trattamento randomizzato o dall'inizio di altri farmaci anti-obesità o della chirurgia bariatrica.

² Durante lo studio, il trattamento randomizzato è stato permanentemente interrotto dal 13,5% dei pazienti randomizzati a semaglutide e 27,6% dei pazienti randomizzati a liraglutide. Supponendo che tutti i pazienti randomizzati siano rimasti in trattamento e non abbiano ricevuto ulteriori terapie anti-obesità, le variazioni stimate dalla randomizzazione alla settimana 68 per il peso corporeo sulla base di un modello misto per misure ripetute, incluse tutte le osservazioni fino alla prima interruzione, erano -16,7% per semaglutide e 6,7% per liraglutide.

³ Stima effettuata utilizzando il modello di regressione binaria basato sulla stessa procedura di imputazione dell'analisi primaria.

Effetti sulla composizione corporea

In un sotto-studio di STEP 1 (N = 140), la composizione corporea è stata misurata utilizzando l'assorbimetria a raggi X a doppia energia (*Dual energy X-ray absorptiometry*, DEXA). I risultati della valutazione DEXA hanno mostrato che il trattamento con semaglutide è stato accompagnato da una maggiore riduzione della massa grassa rispetto alla massa magra, portando a un miglioramento della composizione corporea rispetto al placebo dopo 68 settimane. Inoltre, questa riduzione della massa grassa totale è stata accompagnata da una riduzione del grasso viscerale. Tali risultati suggeriscono che la maggior parte della perdita di peso totale era attribuibile a una riduzione del tessuto grasso, compreso il grasso viscerale.

Miglioramento della funzionalità fisica

Semaglutide ha dimostrato piccoli miglioramenti nei punteggi della funzionalità fisica. La funzionalità fisica è stata valutata attraverso il questionario generico sulla qualità della vita correlata alla salute Short Form-36v2 Health Survey, Acute Version (SF-36) e il questionario specifico per l'obesità Impact of Weight on Quality of Life Lite Clinical Trials Version (IWQOL-Lite-CT).

Valutazione cardiovascolare

Nello studio SUSTAIN 6, 3 297 pazienti con diabete di tipo 2 insufficientemente controllato e ad alto rischio di eventi cardiovascolari sono stati randomizzati a semaglutide sottocutanea 0,5 mg o 1 mg una volta alla settimana o a placebo in aggiunta alla terapia standard. Il trattamento ha avuto una durata di 104 settimane. L'età media era di 65 anni e l'IMC medio era di 33 kg/m².

L'endpoint primario era il tempo intercorso dalla randomizzazione fino alla comparsa del primo degli eventi avversi cardiovascolari maggiori (*Major adverse cardiovascular event*, MACE): morte cardiovascolare, infarto miocardico non fatale o ictus non fatale. Il numero totale dei MACE è stato 254, di cui 108 (6,6%) con semaglutide e 146 (8,9%) con il placebo.

La sicurezza cardiovascolare del trattamento con semaglutide 0,5 o 1 mg è stata confermata in quanto il rapporto di rischio (*Hazard ratio*, HR) per semaglutide rispetto al placebo era 0,74 [0,58, 0,95] [IC al 95%], determinato da una diminuzione del tasso di ictus non fatale e infarto miocardico non fatale, senza alcuna differenza nella morte cardiovascolare (vedere Figura 5).

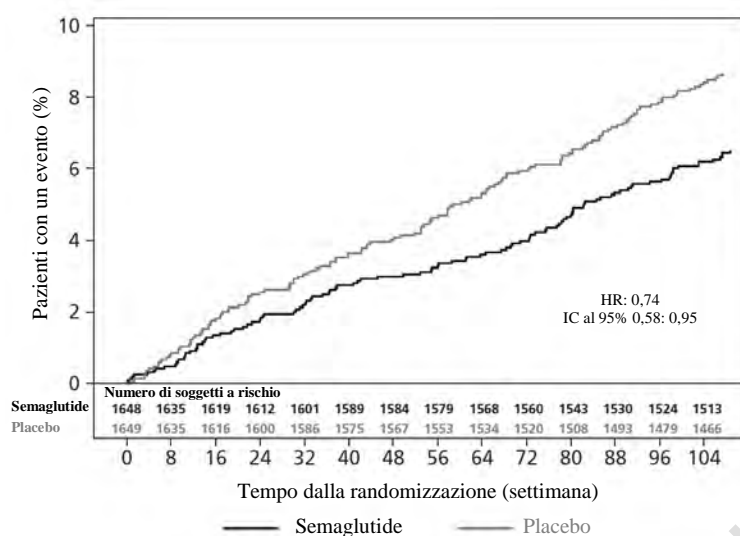


Figura 5: grafico di Kaplan-Meier del tempo intercorso fino alla prima comparsa dell'esito composto: morte cardiovascolare, infarto miocardico non fatale o ictus non fatale (SUSTAIN 6)

Popolazione pediatrica

L'Agenzia europea per i medicinali ha rinviato l'obbligo di presentare i risultati degli studi con Wegovy in uno o più sottogruppi della popolazione pediatrica per il trattamento della gestione del peso (vedere paragrafo 4.2 per informazioni sull'uso pediatrico).

STEP TEENS: Gestione del peso nei pazienti adolescenti

In uno studio in doppio cieco della durata di 68 settimane, 201 adolescenti in età puberale, di età compresa tra 12 e < 18 anni, con obesità o sovrappeso e almeno una comorbidità correlata al peso sono stati randomizzati 2:1 a semaglutide o placebo. Tutti i pazienti seguivano una dieta ipocalorica e aumentavano l'attività fisica durante lo studio.

Alla fine del trattamento (settimana 68), il miglioramento del IMC con semaglutide è stato superiore e clinicamente significativo rispetto al placebo (vedere Tabella 10 e Figura 6). Inoltre, una percentuale maggiore di pazienti ha raggiunto una perdita di peso $\geq 5\%$, 10% e $\geq 15\%$ con semaglutide rispetto al placebo (vedere Tabella 10).

Tabella 10 STEP TEENS: Risultati alla settimana 68

	Wegovy	Placebo
Serie di analisi completa (N)	134	67
IMC		
Basale (kg)	37,7	35,7
Variazione (%) dal basale ^{1,2}	-16,1	0,6
Differenza (%) dal placebo ¹ [95% CI]	-16,7 [-20,3; -13,2]*	-
Basale (IMC SDS)	3,4	3,1
Variazione dal basale in IMC SDS ¹	-1,1	-0,1
Differenza dal placebo ¹ [95% IC]	-1,0 [-1,3; -0,8]	-
Body Weight		
Basale (kg)	109,9	102,6

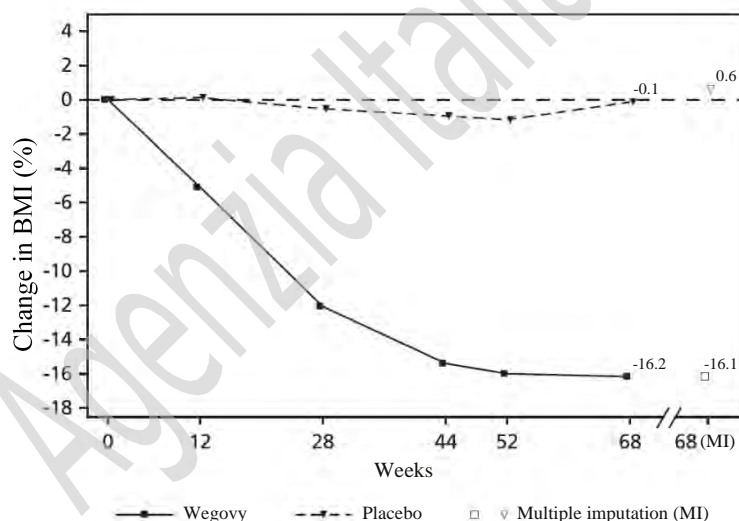
	Wegovy	Placebo
Variazione (%) dal basale ¹	-14,7	2,8
Differenza (%) dal placebo ¹ [95% IC]	-17,4 [-21,1; -13,8]	-
Variazione (kg) dal basale ¹	-15,3	2,4
Differenza (kg) dal placebo ¹ [95% IC]	-17,7 [-21,8; -13,7]	-
Pazienti (%) che hanno raggiunto una perdita di peso \geq 5% ³	72,5*	17,7
Pazienti (%) che hanno raggiunto una perdita di peso \geq 10% ³	61,8	8,1
Pazienti (%) che hanno raggiunto una perdita di peso \geq 15% ³	53,4	4,8
Circonferenza vita (cm)		
Basale	111,9	107,3
Variazione rispetto al basale ¹	-12,7	-0,6
Differenza rispetto al placebo ¹ [IC al 95%]	-12,1 [-15,6; -8,7]	-
Pressione arteriosa sistolica (mmHg)		
Basale ¹	120	120
Variazione rispetto al basale ¹	-2,7	-0,8
Differenza rispetto al placebo ¹ [IC al 95%]	-1,9 [-5,0; 1,1]	-

*p<0,0001 (bilaterale, non corretto) per la superiorità.

¹ Stima effettuata utilizzando un modello ANCOVA con imputazione multipla basata su tutti i dati, indipendentemente dall'interruzione del trattamento randomizzato o dall'inizio di altri farmaci anti-obesità o della chirurgia bariatrica.

² Durante lo studio, il trattamento randomizzato è stato permanentemente interrotto dal 10,4% dei pazienti randomizzati a semaglutide 2,4 mg e 10,4% dei pazienti randomizzati al placebo. Supponendo che tutti i pazienti randomizzati siano rimasti in trattamento e non abbiano ricevuto ulteriori terapie anti-obesità le variazioni stimate dalla randomizzazione alla settimana 68 per il peso corporeo sulla base di un modello misto per misure ripetute incluse tutte le osservazioni fino alla prima interruzione, erano -17,9% per semaglutide 2,4 mg e 0,6% per il placebo.

³ Stima effettuata utilizzando il modello di regressione binaria basato sulla stessa procedura di imputazione dell'analisi primaria.



Valori osservati per i pazienti che hanno completato ogni visita programmata e stime con imputazioni multiple (IM) dai ritiri recuperati

Figure 6 STEP TEENS: variazione media dell'IMC (%) dal basale alla settimana 68

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Rispetto al GLP-1 nativo, semaglutide ha un'emivita prolungata di circa 1 settimana, il che lo rende idoneo alla somministrazione per via sottocutanea una volta alla settimana. Il meccanismo principale di protrazione è il legame all'albumina, che determina una riduzione della clearance renale e la

protezione dalla degradazione metabolica. Inoltre, semaglutide è stabilizzato contro la degradazione dovuta all'enzima DPP-4.

Assorbimento

La concentrazione media di semaglutide allo steady state dopo la somministrazione sottocutanea della dose di mantenimento di semaglutide era di circa 75 nmol/L nei pazienti con sovrappeso (IMC da $\geq 27 \text{ kg/m}^2$ a $< 30 \text{ kg/m}^2$) o obesità (IMC $\geq 30 \text{ kg/m}^2$) sulla base dei dati degli studi di fase 3a, dove il 90% dei pazienti presentava concentrazioni medie tra 51 nmol/L e 110 nmol/L. L'esposizione allo steady state di semaglutide è aumentata proporzionalmente con dosi da 0,25 mg fino a 2,4 mg una volta alla settimana. L'esposizione allo steady state è risultata stabile nel tempo, come valutato fino alla settimana 68. Un'esposizione simile è stata ottenuta con la somministrazione sottocutanea di semaglutide nell'addome, nella coscia o nella parte superiore del braccio. La biodisponibilità assoluta di semaglutide è stata dell'89%.

Distribuzione

Il volume di distribuzione medio di semaglutide dopo la somministrazione sottocutanea in pazienti con sovrappeso o obesità è stato di circa 12,4 L. Semaglutide si è legato ampiamente all'albumina plasmatica ($> 99\%$).

Metabolismo/biotrasformazione

Prima dell'escrezione, semaglutide viene ampiamente metabolizzato mediante la scissione proteolitica della base peptidica e la successiva beta-ossidazione della catena laterale degli acidi grassi. L'enzima endopeptidasi neutra (NEP) è stato identificato come uno degli enzimi metabolici attivi.

Eliminazione

Le principali vie di escrezione del materiale correlato a semaglutide sono le urine e le feci. Circa il 3% della dose assorbita è stato escreto nelle urine come semaglutide intatto.

La clearance di semaglutide in pazienti con sovrappeso (IMC da $\geq 27 \text{ kg/m}^2$ a $< 30 \text{ kg/m}^2$) o obesità (IMC $\geq 30 \text{ kg/m}^2$) è stata di circa 0,05 L/h. Con un'emivita di eliminazione di circa 1 settimana, semaglutide sarà presente nella circolazione per circa 7 settimane dopo l'ultima dose di 2,4 mg.

Popolazioni speciali

Anziani

L'età non ha mostrato di avere effetti sulla farmacocinetica di semaglutide sulla base dei dati degli studi di fase 3 condotti su pazienti di 18-86 anni di età.

Sesso, popolazione e origine etnica

Il sesso, la popolazione (bianco, nero o afroamericano, asiatico) e l'origine etnica (ispanico o latino, non ispanico o non latino) non hanno mostrato di avere effetti sulla farmacocinetica di semaglutide sulla base dei dati degli studi di fase 3a.

Peso corporeo

Il peso corporeo ha influito sull'esposizione di semaglutide. Un peso corporeo maggiore è stato associato a un'esposizione minore; una differenza del 20% nel peso corporeo tra gli individui determinerà una differenza del 18% circa nell'esposizione. La dose settimanale di 2,4 mg di semaglutide ha fornito un'adeguata esposizione sistemica nella fascia di peso corporeo di 54,4-245,6 kg valutata per la risposta all'esposizione negli studi clinici.

Compromissione renale

La compromissione renale non ha influito sulla farmacocinetica di semaglutide in modo clinicamente rilevante. Questo è stato mostrato con una dose singola di 0,5 mg di semaglutide per pazienti con gradi diversi di compromissione renale (lieve, moderata, severa o pazienti dializzati) rispetto a soggetti con

una funzionalità renale normale. Questo è stato dimostrato anche per i pazienti con sovrappeso (IMC da ≥ 27 kg/m² a < 30 kg/m²) o obesità (IMC ≥ 30 kg/m²) e compromissione renale da lieve a moderata in base ai dati degli studi di fase 3a.

Compromissione epatica

La compromissione epatica non ha influito sull'esposizione di semaglutide. La farmacocinetica di semaglutide è stata valutata in pazienti con gradi diversi di compromissione epatica (lieve, moderata, severa) e confrontata con pazienti con funzionalità epatica normale in uno studio con una dose singola di 0,5 mg di semaglutide.

Pre-diabete e diabete

Il pre-diabete e il diabete non hanno influito in modo clinicamente rilevante sull'esposizione di semaglutide in base ai dati degli studi di fase 3.

Immunogenicità

Lo sviluppo di anticorpi anti-semaglutide durante il trattamento con semaglutide si è verificato raramente (vedere paragrafo 4.8) e la risposta non sembrava influenzare la farmacocinetica di semaglutide.

Popolazione pediatrica

Le proprietà farmacocinetiche per semaglutide sono state valutate in uno studio clinico per pazienti adolescenti con obesità o sovrappeso con almeno una comorbidità correlata al peso di età compresa tra 12 e < 18 anni (124 pazienti, peso corporeo 61,6-211,9 kg). L'esposizione a semaglutide negli adolescenti era simile a quella negli adulti con obesità o sovrappeso.

La sicurezza e l'efficacia di semaglutide nei bambini e negli adolescenti di età inferiore ai 12 anni non sono state studiate.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

I dati preclinici non rivelano rischi particolari per l'uomo sulla base di studi convenzionali di sicurezza farmacologica, tossicità a dosi ripetute o genotossicità.

I tumori benigni delle cellule C tiroidee osservati nei roditori sono un effetto di classe degli agonisti del recettore del GLP-1. Negli studi di carcinogenicità a 2 anni condotti su ratti e topi, semaglutide ha causato tumori benigni delle cellule C tiroidee a esposizioni clinicamente rilevanti. Non sono stati osservati altri tumori correlati al trattamento. I tumori delle cellule C dei 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 considerata bassa, ma non può essere completamente esclusa.

Negli studi di fertilità condotti sui ratti, semaglutide non ha alterato le prestazioni di accoppiamento o la fertilità maschile. Nelle femmine di ratto, sono stati osservati un aumento della durata dell'estro e una lieve riduzione dei corpi lutei (ovulazioni) a dosi associate a un calo ponderale della madre.

Negli studi di sviluppo embrio-fetale condotti sui ratti, semaglutide ha causato embriotossicità al di sotto di esposizioni clinicamente rilevanti. Semaglutide ha causato riduzioni marcate del peso corporeo della madre e riduzioni della sopravvivenza e della crescita embrionali. Nei feti sono state osservate importanti malformazioni scheletriche e viscerali, compresi effetti sulle ossa lunghe, le coste, le vertebre, la coda, i vasi sanguigni e i ventricoli cerebrali. Le valutazioni meccanicistiche hanno indicato che l'embriotossicità comportava una compromissione, mediata dal recettore del GLP-1, dell'apporto di nutrienti all'embrione attraverso il sacco vitellino dei ratti. In considerazione delle differenze di specie nell'anatomia e nella funzione del sacco vitellino e in considerazione della mancanza di espressione del recettore del GLP-1 nel sacco vitellino di primati non umani, questo meccanismo è considerato di rilevanza improbabile per gli esseri umani. Tuttavia, un effetto diretto di semaglutide sul feto non può essere escluso.

Negli studi di tossicità dello sviluppo condotti in conigli e scimmie cynomolgus, sono state osservate una maggiore perdita di gravidanza e un'incidenza lievemente aumentata di anomalie fetali a esposizioni clinicamente rilevanti. I risultati sono compatibili con il calo ponderale marcato della madre, fino al 16%. Non è noto se questi effetti siano correlati a un minore consumo di cibo della madre come conseguenza diretta del GLP-1.

La crescita e lo sviluppo postnatale sono stati valutati in scimmie cynomolgus. I neonati erano lievemente più piccoli al momento del parto ma si sono ripresi durante il periodo di allattamento.

Nei ratti giovani, semaglutide ha causato un ritardo della maturazione sessuale sia nei maschi sia nelle femmine. Questi ritardi non hanno alterato la fertilità o la capacità riproduttiva dei due sessi o la capacità delle femmine di mantenere la gravidanza.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Penna preimpita, monodose

Fosfato disodico diidrato

Cloruro di sodio

Acido cloridrico (per l'aggiustamento del pH)

Idrossido di sodio (per l'aggiustamento del pH)

Acqua per preparazioni iniettabili

Penna preimpita, FlexTouch

Fosfato disodico diidrato

Glicole propilenico

Fenolo

Acido cloridrico (per l'aggiustamento del pH)

Idrossido di sodio (per l'aggiustamento del pH)

Acqua per preparazioni iniettabili

6.2 Incompatibilità

In assenza di studi di compatibilità, questo medicinale non deve essere miscelato con altri medicinali.

6.3 Periodo di validità

Penna preimpita, monodose

2 anni.

Wegovy può essere conservato non refrigerato fino a 28 giorni a una temperatura non superiore a 30 °C. Gettare via la penna se è stata fuori dal frigorifero per più di 28 giorni.

Penna preimpita, FlexTouch

Prima dell'utilizzo: 3 anni.

Dopo il primo utilizzo: 6 settimane. Conservare a temperatura inferiore a 30 °C o in frigorifero (2 °C – 8 °C).

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare in frigorifero (2 °C-8 °C). Conservare lontano dagli elementi refrigeranti. Non congelare.

Penna preriempita, monodose

Conservare la penna nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.

Penna preriempita, FlexTouch

Lasciare il cappuccio della penna inserito quando non è in uso per proteggerla dalla luce.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Penna preriempita monodose

Siringa di vetro (vetro di tipo I) da 1 mL con ago attaccato in acciaio inossidabile, protezione rigida dell'ago (tipo II/polisoprene) e stantuffo di gomma (tipo I/clorobutile).

Penna preriempita, FlexTouch (0,25 mg, 0,5 mg)

Cartuccia di vetro (vetro di tipo I) da 1,5 mL chiusa a un'estremità con uno stantuffo di gomma (clorobutile) e all'altra estremità con un cappuccio di alluminio con inserito uno strato di gomma laminata (bromobutile/polisoprene). La cartuccia è assemblata in una penna preriempita monouso in polipropilene, polioossimetilene, policarbonato e acrilonitrile butadiene stirene.

Penna preriempita, FlexTouch (1 mg, 1,7 mg e 2,4 mg)

Cartuccia di vetro (vetro di tipo I) da 3 mL chiusa a un'estremità con uno stantuffo di gomma (clorobutile) e all'altra estremità con un cappuccio di alluminio con inserito uno strato di gomma laminata (bromobutile/polisoprene). La cartuccia è assemblata in una penna preriempita monouso in polipropilene, polioossimetilene, policarbonato e acrilonitrile butadiene stirene.

Contenuto della confezione

Penna preriempita monodose (0,25 mg, 0,5 mg, 1 mg, 1,7 mg e 2,4 mg)

Confezione da 4 penne preriempite.

Penna preriempita FlexTouch (0,25 mg, 0,5 mg, 1 mg e 1,7 mg)

Confezione da 1 penna preriempita e 4 aghi monouso NovoFine Plus.

Penna preriempita FlexTouch (2,4 mg)

Confezioni:

1 penna preriempita e 4 aghi monouso NovoFine Plus.

3 penne preriempite e 12 aghi monouso NovoFine Plus.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Wegovy non deve essere utilizzato se la soluzione non appare limpida e incolore.

La penna non deve essere usata se è stata congelata.

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

Penna preriempita monodose

La penna è per una dose singola.

Penna preriempita, FlexTouch

Questa penna è multiuso. Contiene 4 dosi.

I pazienti devono essere avvertiti di smaltire l'ago per iniezione dopo ogni iniezione in conformità con i requisiti locali e di conservare la penna Wegovy senza un ago di iniezione inserito. Questo può prevenire l'ostruzione degli aghi, la contaminazione, l'infezione, la perdita di soluzione e un dosaggio errato.

La penna deve essere usata da una sola persona.

Wegovy può essere somministrato con aghi moouso 30G, 31G e 32G, di lunghezza fino a 8 mm.

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/1/21/1608/001
EU/1/21/1608/002
EU/1/21/1608/003
EU/1/21/1608/004
EU/1/21/1608/005
EU/1/21/1608/006
EU/1/21/1608/007
EU/1/21/1608/008
EU/1/21/1608/009
EU/1/21/1608/010
EU/1/21/1608/011

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 6 gennaio 2022

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

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

ALLEGATO II

- A. PRODUTTORE DEL PRINCIPIO ATTIVO BIOLOGICO E
PRODUTTORE RESPONSABILE 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. PRODUTTORE DEL PRINCIPIO ATTIVO BIOLOGICO E RESPONSABILE DEL 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 del rilascio dei lotti

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

Novo Nordisk Production SAS
45, Avenue d'Orléans
28000 Chartres
Francia

Il foglio illustrativo stampato del medicinale deve riportare il nome e l'indirizzo del produttore responsabile del rilascio del medicinale

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 la presentazione 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*, paragrafo 7, della Direttiva 2001/83/CE e successive modifiche, pubblicato sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali.

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve presentare il primo PSUR per questo medicinale entro 6 mesi successivi all'autorizzazione.

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.

Il RMP aggiornato deve essere presentato:

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

Agenzia Italiana del Farmaco