

ANEXO I

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

1. NOME DO MEDICAMENTO

Saxenda 6 mg/ml, solução injetável em caneta pré-cheia

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

1 ml de solução contém 6 mg de liraglutido*. Uma caneta pré-cheia contém 18 mg de liraglutido em 3 ml.

*análogo do péptido-1 semelhante ao glucagom (GLP-1) humano produzido por tecnologia de ADN recombinante em *Saccharomyces cerevisiae*.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Solução injetável.

Solução isotónica límpida e incolor ou quase incolor; pH=8,15.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Adultos

Saxenda é indicado como complemento de uma dieta reduzida em calorias e de um aumento da atividade física para o controlo do peso em doentes adultos com um índice de massa corporal (IMC) inicial de

- ≥ 30 kg/m² (obesidade), ou
- ≥ 27 kg/m² a 30 kg/m² (com excesso de peso) na presença de, pelo menos, uma comorbidade relacionada com o peso, como disglícemia (pré-diabetes ou diabetes mellitus tipo 2), hipertensão, dislipidemia ou apneia obstrutiva do sono.

O tratamento com Saxenda deve ser interrompido após 12 semanas com uma dose de 3,0 mg/dia, caso os doentes não tenham perdido, pelo menos, 5% do seu peso corporal inicial.

Adolescentes (≥ 12 anos)

Saxenda pode ser utilizado como complemento de uma alimentação saudável e de um aumento da atividade física para o controlo do peso em doentes adolescentes com 12 anos de idade ou mais, com:

- obesidade (IMC correspondente a ≥ 30 kg/m² para os adultos, de acordo com os valores de referência internacionais)* e
- peso corporal acima dos 60 kg.

O tratamento com Saxenda deve ser descontinuado e reavaliado, caso os doentes não tenham perdido, pelo menos, 4% do seu IMC ou *z-score* do IMC após 12 semanas com a dose de 3,0 mg/dia ou a dose máxima tolerada.

*Valores de referência do IMC segundo a *International Obesity Task Force (IOTF)* para a obesidade, por género, entre 12–18 anos (ver quadro 1):

Quadro 1 IMC segundo a IOTF para a obesidade, por género, entre 12–18 anos

Idade (anos)	IMC correspondente a 30 kg/m ² para os adultos, pelos valores de referência internacionais.	
	Homens	Mulheres
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 de administração

Posologia

Adultos

A dose inicial é de 0,6 mg uma vez por dia. A dose deve ser aumentada para 3,0 mg uma vez por dia, em aumentos de 0,6 mg, com intervalos de, pelo menos, uma semana para melhorar a tolerabilidade gastrointestinal (ver quadro 2). Se a gradação para a dose seguinte não for tolerada durante duas semanas consecutivas, considere a interrupção do tratamento. Não são recomendadas doses diárias superiores a 3,0 mg.

Quadro 2 Esquema de gradação da dose

	Dose	Semana
Gradação da dose 4 semanas	0,6 mg	1
	1,2 mg	1
	1,8 mg	1
	2,4 mg	1
Dose de manutenção	3,0 mg	

Adolescentes (≥12 anos)

Para adolescentes a partir dos 12 anos de idade até idade inferior aos 18 anos, deve aplicar-se um esquema de gradação da dose igual ao dos adultos (ver quadro 2). A dose deve ser aumentada até 3,0 mg (dose de manutenção) ou até a dose máxima tolerada ter sido atingida. Não são recomendadas doses diárias superiores a 3,0 mg.

Doses omitidas

Se uma dose for omitida, nas 12 horas seguintes ao momento em que é normalmente administrada, o doente deve administrar a dose o mais rapidamente possível. Se faltarem menos de 12 horas para a dose seguinte, o doente não deve administrar a dose omitida e deve retomar o regime de uma vez por dia na dose seguinte. Uma dose adicional ou um aumento na dose não devem ser administrados para compensar a dose omitida.

Doentes com diabetes mellitus tipo 2

Saxenda não deve ser utilizado em combinação com outro agonista dos recetores GLP-1.

Ao se iniciar o tratamento com Saxenda, deve ser considerada uma redução na dose de insulina ou de secretagogos de insulina (como sulfonilureias) administrada concomitantemente para reduzir o risco de hipoglicemia. A monitorização da glicemia é necessária para ajustar a dose de insulina ou de secretagogos de insulina (ver secção 4.4).

Populações especiais

Idosos (≥65 anos)

Não é necessário qualquer ajuste da dose com base na idade. A experiência terapêutica em doentes com idades ≥75 anos é limitada e a utilização nestes doentes não é recomendada (ver secções 4.4 e 5.2).

Compromisso renal

Não é necessário um ajuste de dose para doentes com compromisso renal ligeiro ou moderado (depuração da creatinina ≥30 ml/min). Saxenda não é recomendado para utilização em doentes com compromisso renal grave (depuração da creatinina <30 ml/min), incluindo doentes com doença renal em estado terminal (ver secções 4.4, 4.8 e 5.2).

Compromisso hepático

Não se recomenda um ajuste de dose para doentes com compromisso hepático ligeiro ou moderado. Saxenda não é recomendado para utilização em doentes com compromisso hepático grave e deve ser utilizado com precaução em doentes com compromisso hepático ligeiro ou moderado (ver secções 4.4 e 5.2).

População pediátrica

Não é necessário o ajuste da dose para adolescentes com 12 ou mais anos de idade. A segurança e eficácia de Saxenda em crianças com idade inferior a 12 anos não foram estabelecidas (ver secção 5.1).

Modo de administração

Saxenda destina-se a ser administrado somente por via subcutânea. Não pode ser administrado por via intravenosa ou intramuscular.

Saxenda é administrado uma vez por dia, em qualquer altura, independentemente das refeições. Deve ser injetado no abdómen, na coxa ou na parte superior do braço. O local e a hora da injeção podem ser alterados sem ajuste da dose. Contudo, é preferível injetar Saxenda sensivelmente à mesma hora do dia, após ter sido escolhida a hora mais conveniente.

Para mais instruções acerca da administração, ver secção 6.6.

4.3 Contraindicações

Hipersensibilidade ao liraglutido ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Rastreabilidade

De modo a melhorar a rastreabilidade dos medicamentos biológicos, o nome e o número de lote do medicamento administrado devem ser registados de forma clara.

Doentes com insuficiência cardíaca

Não existe experiência clínica em doentes com insuficiência cardíaca congestiva *New York Heart Association* (NYHA) classe IV, pelo que a utilização de liraglutido não é recomendada nestes doentes.

Populações especiais

A segurança e a eficácia de liraglutido para o controlo de peso não foram estabelecidas em doentes:

- com idade igual ou superior a 75 anos,
- tratados com outros medicamentos para o controlo de peso,
- com obesidade secundária a perturbações endócrinas ou alimentares ou pelo tratamento com medicamentos que possam provocar o aumento de peso,
- com compromisso renal grave,
- com compromisso hepático grave,

A utilização nestes doentes não é recomendada (ver secção 4.2).

Uma vez que o liraglutido para o controlo de peso não foi investigado em indivíduos com compromisso hepático ligeiro ou moderado, o mesmo deve ser utilizado com precaução nestes doentes (ver secções 4.2 e 5.2).

Existe uma experiência limitada em doentes com doença inflamatória do intestino e gastroparesia diabética. A utilização de liraglutido não é recomendada nestes doentes, uma vez que está associada a reações adversas gastrointestinais passageiras, incluindo náuseas, vómitos e diarreia.

Pancreatite

Observou-se pancreatite aguda com a utilização de agonistas dos recetores GLP-1. Os doentes devem ser informados sobre os sintomas característicos da pancreatite aguda. Se houver suspeita de pancreatite, deverá ser interrompida a administração de liraglutido; se se confirmar o diagnóstico de pancreatite aguda, o tratamento com liraglutido não deve ser reiniciado.

Litíase biliar e colecistite

Nos ensaios clínicos para o controlo de peso, observou-se uma taxa superior de litíase biliar e colecistite em doentes tratados com liraglutido do que em doentes a receber placebo. O facto de a perda significativa de peso poder aumentar o risco de litíase biliar e, portanto, de colecistite apenas explicou parcialmente a taxa superior com liraglutido. A litíase biliar e a colecistite podem levar à hospitalização e a uma colecistectomia. Os doentes devem ser informados sobre os sintomas característicos da litíase biliar e da colecistite.

Doenças da tiroide

Nos ensaios clínicos da diabetes de tipo 2, foram comunicados acontecimentos adversos da tiroide, tais como bócio, especialmente em doentes com doença pré-existente da tiroide. Portanto, o liraglutido deve ser utilizado com precaução em doentes com doença da tiroide.

Frequência cardíaca

Observou-se um aumento na frequência cardíaca com liraglutido em ensaios clínicos (ver secção 5.1). A frequência cardíaca deve ser monitorizada em intervalos regulares, de forma consistente com as práticas clínicas habituais. Os doentes devem ser informados sobre os sintomas do aumento da frequência cardíaca (palpitações ou sensação de batimento cardíaco acelerado mesmo em repouso). O tratamento com liraglutido deve ser interrompido em doentes que tenham um aumento sustentado clinicamente relevante da frequência cardíaca em repouso.

Desidratação

Foram comunicados sinais e sintomas de desidratação, incluindo compromisso renal e insuficiência renal aguda, em doentes tratados com agonistas dos recetores GLP-1. Os doentes tratados com liraglutido devem ser avisados do potencial risco de desidratação relacionado com efeitos indesejáveis gastrointestinais e tomar precauções de modo a evitar a depleção de fluidos.

Hipoglicemia em doentes com diabetes mellitus tipo 2

Os doentes com diabetes mellitus tipo 2 a receber liraglutido em combinação com insulina e/ou sulfonilureia poderão ter um risco acrescido de hipoglicemia. O risco de hipoglicemia poderá ser diminuído com uma redução da dose de insulina e/ou sulfonilureia.

População pediátrica

Foram notificados episódios de hipoglicemia clinicamente significativa em adolescentes (≥ 12 anos) tratados com liraglutido. Os doentes devem ser informados sobre os sintomas característicos de hipoglicemia e as ações apropriadas.

Hiperглиcemia em doentes com diabetes mellitus tratados com insulina

Saxenda não pode ser utilizado como substituto da insulina em doentes com diabetes mellitus. Foi notificada cetoacidose diabética em doentes dependentes de insulina após rápida descontinuação ou redução na dose de insulina (ver secção 4.2).

Excipientes

Saxenda contém menos de 1 mmol de sódio (23 mg) por dose, pelo que o medicamento é, basicamente, 'isento de sódio'.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

In vitro, o liraglutido apresentou um potencial muito reduzido para envolvimento em interações farmacocinéticas com outras substâncias ativas relacionadas com o citocromo P450 (CYP) e a ligação às proteínas plasmáticas.

O pequeno atraso do esvaziamento gástrico com liraglutido poderá influenciar a absorção de medicamentos administrados concomitantemente por via oral. Os estudos de interação não mostraram qualquer atraso clinicamente relevante da absorção, pelo que não é necessário o ajuste da dose.

Foram realizados estudos de interação com 1,8 mg de liraglutido. O efeito na taxa de esvaziamento gástrico foi equivalente entre 1,8 mg e 3,0 mg de liraglutido (paracetamol $AUC_{0-300 \text{ min}}$). Alguns doentes tratados com liraglutido comunicaram pelo menos um episódio de diarreia aguda. A diarreia pode afetar a absorção de medicamentos administrados concomitantemente por via oral.

Varfarina e outros derivados da cumarina

Não foi realizado qualquer estudo de interação. Não é de excluir uma interação clinicamente relevante com substâncias ativas com baixa solubilidade ou com um índice terapêutico estreito como, por exemplo, a varfarina. Após o início do tratamento com liraglutido em doentes a tomarem varfarina ou outros derivados da cumarina, recomenda-se a monitorização mais frequente da Relação Normalizada Internacional (RNI).

Paracetamol (acetaminofeno)

O liraglutido não alterou a exposição geral do paracetamol na sequência de uma dose única de 1.000 mg. A C_{max} do paracetamol foi reduzida em 31% e o t_{max} médio foi atrasado até 15 min. Não é necessário um ajuste da dose para a utilização concomitante do paracetamol.

Atorvastatina

O liraglutido não alterou a exposição geral de atorvastatina na sequência da administração de uma dose única de atorvastatina 40 mg. Deste modo, não é necessário qualquer ajuste da dose quando é administrada com liraglutido. A C_{max} da atorvastatina foi reduzida em 38% e o t_{max} médio foi atrasado de 1 h para 3 h com liraglutido.

Griseofulvina

O liraglutido não alterou a exposição geral de griseofulvina na sequência da administração de uma dose única de griseofulvina 500 mg. A C_{max} de griseofulvina foi aumentada em 37% enquanto o t_{max} médio não foi alterado. Não são necessários ajustes de dose de griseofulvina e outros componentes com baixa solubilidade e alta permeabilidade.

Digoxina

A administração de uma dose única de 1 mg de digoxina com liraglutido resultou numa redução da AUC da digoxina de 16%; a C_{max} diminuiu em 31%. O t_{max} médio da digoxina foi atrasado de 1 h para 1,5 h. Com base nestes resultados, não é necessário qualquer ajuste da dose de digoxina.

Lisinopril

A administração de uma dose única de 20 mg de lisinopril com liraglutido resultou numa redução da AUC de lisinopril de 15%; a C_{max} diminuiu em 27%. O t_{max} médio do lisinopril foi atrasado de 6 h para 8 h com liraglutido. Com base nestes resultados, não é necessário qualquer ajuste da dose de lisinopril.

Contracetivos orais

O liraglutido reduziu a C_{max} de etinilestradiol e levonorgestrel em 12% e 13%, respetivamente, após a administração de uma dose única de um contraceutivo oral. O t_{max} foi atrasado em 1,5 h com liraglutido para ambos os componentes. Não se observou um efeito clinicamente relevante na exposição geral do etinilestradiol ou do levonorgestrel. O efeito contraceutivo não é assim afetado quando coadministrados com o liraglutido.

População pediátrica

Os estudos de interação só foram realizados em adultos.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Gravidez

A quantidade de dados sobre a utilização de liraglutido em mulheres grávidas é limitada. Os estudos em animais revelaram toxicidade reprodutiva (ver secção 5.3). Desconhece-se o risco potencial para o ser humano.

O liraglutido não deve ser utilizado durante a gravidez. Se uma doente pretender ficar grávida ou se ocorrer uma gravidez, o tratamento com liraglutido deverá ser interrompido.

Amamentação

Desconhece-se se o liraglutido é excretado no leite humano. Estudos em animais mostraram que é baixa a excreção para o leite de liraglutido e de metabolitos com uma relação estrutural próxima. Estudos não clínicos mostraram uma redução relacionada com o tratamento do crescimento neonatal em ratinhos lactentes (ver secção 5.3). Devido à falta de experiência, Saxenda não deve ser utilizado durante a amamentação.

Fertilidade

Além de uma ligeira diminuição do número de implantes vivos, os estudos em animais não indicaram efeitos nefastos no que respeita à fertilidade (ver secção 5.3).

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Os efeitos de Saxenda sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas são nulos ou desprezáveis. Contudo, podem ser sentidas tonturas, principalmente durante os primeiros 3 meses de tratamento com Saxenda. Se forem sentidas tonturas, deve-se ter precaução ao conduzir e utilizar máquinas.

4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança:

A segurança de Saxenda foi avaliada em 5 ensaios em dupla ocultação e controlados com placebo, que incluíram 5.813 doentes adultos com excesso de peso ou obesidade com, pelo menos, uma comorbidade relacionada com o peso. Em termos gerais, as reações gastrointestinais foram as mais frequentemente notificadas durante o tratamento com Saxenda (67,9%) (ver abaixo a secção ‘Descrição de reações adversas selecionadas’).

Lista tabelada de reações adversas

O Quadro 3 apresenta a lista das reações adversas notificadas em adultos. As reações adversas estão classificadas por classes de sistemas de órgãos e frequência. As categorias de frequência são definidas como: muito frequentes ($\geq 1/10$); frequentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); pouco frequentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$); raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$); muito raras ($< 1/10.000$). As reações adversas são apresentadas por ordem decrescente de gravidade dentro de cada classe de frequência.

Quadro 3 Reações adversas notificadas em adultos

Classes de sistemas de órgãos segundo a base de dados MedDRA	Muito frequentes	Frequentes	Pouco frequentes	Raras
Doenças do sistema imunitário				Reação anafilática
Doenças do metabolismo e da nutrição		Hipoglicemia*	Desidratação	
Perturbações do foro psiquiátrico		Insónias**		
Doenças do sistema nervoso	Cefaleia	Tonturas Disgeusia		
Cardiopatias			Taquicardia	
Doenças gastrointestinais	Náuseas Vómitos Diarreia Obstipação	Boca seca Dispepsia Gastrite Refluxo gastroesofágico Dor abdominal alta Flatulência Eructação Distensão abdominal	Pancreatite*** Esvaziamento gástrico retardado****	
Afeções hepatobiliares		Litíase biliar***	Colecistite***	
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos		Erupção cutânea	Urticária	

Classes de sistemas de órgãos segundo a base de dados MedDRA	Muito frequentes	Frequentes	Pouco frequentes	Raras
Doenças renais e urinárias				Insuficiência renal aguda Compromisso renal
Perturbações gerais e alterações no local de administração		Reações no local de injeção Astenia Fadiga	Mal-estar geral	
Exames complementares de diagnóstico		Lipase aumentada Amilase aumentada		

*Hipoglicemia (com base nos sintomas comunicados pelos próprios doentes e não confirmados pelas medições da glicose sanguínea) notificada em doentes sem diabetes mellitus tipo 2 a receber tratamento com Saxenda em combinação com dieta e exercício. Ver abaixo a secção 'Descrição de reações adversas selecionadas' para obter mais informações.

**Insónia foi observada sobretudo durante os primeiros 3 meses de tratamento.

***Ver secção 4.4.

****Com base nos ensaios clínicos controlados de fase 2, 3a e 3b.

Descrição de reações adversas selecionadas:

Hipoglicemia em doentes sem diabetes mellitus tipo 2

Nos ensaios clínicos em doentes obesos ou com excesso de peso sem diabetes mellitus tipo 2 a receber tratamento com Saxenda em combinação com dieta e exercício, não foram notificadas ocorrências hipoglicémicas graves (com necessidade de assistência por parte de terceiros). Foram notificados sintomas de ocorrências hipoglicémicas em 1,6% dos doentes tratados com Saxenda e em 1,1% dos doentes tratados com placebo. No entanto, estas ocorrências não foram confirmadas por medições da glicose sanguínea. A maioria das ocorrências foi ligeira.

Hipoglicemia em doentes com diabetes mellitus tipo 2

Num ensaio clínico em doentes obesos ou com excesso de peso com diabetes mellitus tipo 2 a receber tratamento com Saxenda em combinação com dieta e exercício, foi notificada hipoglicemia grave (com necessidade de assistência por parte de terceiros) em 0,7% dos doentes tratados com Saxenda e apenas em doentes tratados concomitantemente com sulfonilureia. Além disso, nestes doentes, foi notificada hipoglicemia sintomática documentada em 43,6% dos doentes tratados com Saxenda e em 27,3% dos doentes tratados com placebo. Entre os doentes não tratados concomitantemente com sulfonilureia, 15,7% dos doentes tratados com Saxenda e 7,6% dos doentes tratados com placebo notificaram ocorrências hipoglicémicas sintomáticas documentadas (definidas como glicose plasmática $\leq 3,9$ mmol/l acompanhada de sintomas).

Hipoglicemia em doentes com diabetes mellitus tipo 2 tratados com insulina

Num ensaio clínico em doentes obesos ou com excesso de peso com diabetes mellitus tipo 2 tratados com insulina e liraglutido 3,0 mg/dia, em combinação com dieta e exercício, e com até 2 ADOs, foi notificada hipoglicemia grave (com necessidade de assistência por parte de terceiros) em 1,5% dos doentes tratados com liraglutido 3,0 mg/dia. Neste ensaio, foi notificada hipoglicemia sintomática documentada (definida como glicose plasmática $\leq 3,9$ mmol/l acompanhada de sintomas) em 47,2% dos doentes tratados com liraglutido 3,0 mg/dia e em 51,8% dos doentes tratados com placebo. Entre os doentes tratados concomitantemente com sulfonilureia, 60,9% dos doentes tratados com liraglutido

3,0 mg/dia e 60,0% dos doentes tratados com placebo notificaram ocorrências hipoglicêmicas sintomáticas documentadas.

Reações adversas gastrointestinais

A maioria dos episódios de ocorrências gastrointestinais foi ligeira a moderada, de caráter temporário e não levou à interrupção da terapêutica. As reações ocorreram, normalmente, durante as primeiras semanas de tratamento e diminuíram ao fim de alguns dias ou semanas com a continuação do tratamento.

Os doentes ≥ 65 anos de idade poderão sentir mais efeitos gastrointestinais quando tratados com Saxenda.

Os doentes com compromisso renal ligeiro ou moderado (depuração da creatinina ≥ 30 ml/min) poderão sentir mais efeitos gastrointestinais quando tratados com Saxenda.

Insuficiência renal aguda

Em doentes tratados com agonistas dos recetores GLP-1, foram notificadas ocorrências de insuficiência renal aguda. A maioria das ocorrências notificadas ocorreu em doentes que sentiram náuseas, vômitos ou diarreia, tendo levado à depleção do volume (ver secção 4.4).

Reações alérgicas

Com a utilização de liraglutido na pós-comercialização, foram notificados alguns casos de reações anafiláticas com sintomas, tais como hipotensão, palpitações, dispneia e edema. As reações anafiláticas podem ser potencialmente fatais. Se houver suspeita de reação anafilática, o liraglutido deve ser interrompido e o tratamento não deve ser reiniciado (ver secção 4.3.).

Reações no local de injeção

Foram notificadas reações no local de injeção em doentes tratados com Saxenda. Estas reações foram habitualmente ligeiras e transitórias e a maioria desapareceu com a continuação do tratamento.

Taquicardia

Nos ensaios clínicos, foi notificada taquicardia em 0,6% dos doentes tratados com Saxenda e em 0,1% dos doentes tratados com placebo. A maioria das ocorrências foi ligeira ou moderada. As ocorrências foram isoladas e a maioria desapareceu com a continuação do tratamento com Saxenda.

População Pediátrica

Num ensaio clínico realizado em adolescentes com 12 anos de idades até idade inferior aos 18 anos com obesidade, 125 doentes foram expostos a Saxenda durante 56 semanas.

De uma forma geral, a frequência, tipo e gravidade das reações adversas nos adolescentes com obesidade foram comparáveis às observadas na população adulta. Ocorreram vômitos com uma frequência duas vezes superior nos adolescentes comparativamente aos adultos.

A percentagem de doentes que notificaram, pelo menos, um episódio de hipoglicemia clinicamente significativa foi superior com liraglutido (1,6%) comparativamente a placebo (0,8%). No ensaio, não ocorreram episódios de hipoglicemia grave.

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. **Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#).**

4.9 Sobredosagem

Em ensaios clínicos e na utilização de liraglutido na pós-comercialização, foram notificadas sobredosagens até 72 mg (24 vezes a dose recomendada para o controlo de peso). Os casos notificados incluíram náuseas graves, vômitos graves e hipoglicemia grave.

Em caso de sobredosagem, deve ser iniciado um tratamento de apoio apropriado de acordo com os sinais e sintomas clínicos do doente. O doente deve ser observado relativamente aos sinais clínicos de desidratação e a glicose sanguínea deve ser monitorizada.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: Medicamentos usados no tratamento da diabetes, análogos do péptido-1 semelhante ao glucagom (GLP-1).

Código ATC: A10BJ02

Mecanismo de ação

O liraglutido é um análogo do péptido-1 acilado semelhante ao glucagom (GLP-1) humano, com uma sequência de aminoácidos 97% semelhante à do GLP-1 humano endógeno. O liraglutido liga-se ao e ativa o recetor de GLP-1 (GLP-1R).

O GLP-1 é um regulador fisiológico do apetite e da ingestão de alimentos, mas o mecanismo de ação exato não está inteiramente claro. Nos estudos em animais, a administração periférica de liraglutido levou à assimilação em regiões do cérebro específicas envolvidas na regulação do apetite, em que o liraglutido, através da ativação específica do GLP-1R, aumentou a saciedade e diminuiu sinais de fome, conduzindo, assim, à diminuição do peso corporal.

Os recetores do GLP-1 são também expressados em locais específicos no coração, na vasculatura, no sistema imunitário e nos rins. Em modelos de aterosclerose em ratos, o liraglutido preveniu a progressão de placas na aorta e reduziu a inflamação das placas. Adicionalmente, o liraglutido teve um efeito favorável nos lípidos plasmáticos.

O liraglutido não reduziu a dimensão das placas já formadas.

Efeitos farmacodinâmicos

O liraglutido diminui o peso corporal em humanos, sobretudo através da perda de massa gorda com reduções relativas em gordura visceral superiores à perda de gordura subcutânea. O liraglutido regula o apetite através do aumento da sensação de satisfação e saciedade, enquanto diminui a sensação de fome e o consumo futuro de alimentos, conduzindo a uma redução da ingestão de alimentos. O liraglutido não aumenta o gasto de energia em comparação com o placebo.

O liraglutido estimula a secreção da insulina e diminui a secreção de glucagom, de uma forma dependente da glicose, o que resulta na diminuição da glicose em jejum e pós-prandial. O efeito de diminuição da glicose é mais pronunciado em doentes com pré-diabetes e diabetes, em comparação com doentes com normoglicemia. Os ensaios clínicos sugerem que o liraglutido melhora e mantém a função das células beta, de acordo com o HOMA-B e o rácio entre pró-insulina e insulina.

Eficácia e segurança clínicas

A eficácia e segurança do liraglutido para o controlo de peso, em conjunto com a ingestão reduzida de calorias e o aumento da atividade física, foram estudadas em quatro ensaios aleatorizados de fase 3, em dupla ocultação e controlados por placebo, que incluíram um total de 5.358 doentes adultos.

- **Ensaio 1 (SCALE Obesity & Pre-Diabetes - 1839):** Um total de 3.731 doentes com obesidade ($\text{IMC} \geq 30 \text{ kg/m}^2$) ou com excesso de peso ($\text{IMC} \geq 27 \text{ kg/m}^2$) com dislipidemia e/ou hipertensão foram estratificados de acordo com o estado pré-diabetes durante o rastreio e com o IMC no início do estudo ($\geq 30 \text{ kg/m}^2$ ou $< 30 \text{ kg/m}^2$). Os 3.731 doentes foram aleatorizados para 56 semanas de tratamento e os 2.254 doentes com pré-diabetes durante o rastreio foram aleatorizados para 160 semanas de tratamento. Os tratamentos foram seguidos de um período de seguimento de 12 semanas sem fármaco e sem placebo. Uma intervenção no estilo de vida com recurso a uma dieta com níveis de energia restritos e aconselhamento sobre o exercício físico foi o tratamento base para todos os doentes.
A parte do ensaio 1 de 56 semanas permitiu verificar a perda de peso nos 3.731 doentes aleatorizados (2.590 finalistas).
A parte do ensaio 1 de 160 semanas permitiu verificar o início da diabetes tipo 2 nos 2.254 doentes aleatorizados com pré-diabetes (1.128 finalistas).
- **Ensaio 2 (SCALE Diabetes - 1922):** Um ensaio com a duração de 56 semanas que avalia a perda de peso corporal em 846 doentes obesos ou com excesso de peso aleatorizados (628 finalistas) que padecem de diabetes mellitus tipo 2 insuficientemente controlada (intervalo de HbA_{1c} entre 7 e 10%). O tratamento de base no início do ensaio foi apenas dieta e exercício, metformina, uma sulfonilureia, uma glitazona como agentes únicos ou qualquer combinação dos mesmos.
- **Ensaio 3 (SCALE Sleep Apnoea - 3970):** Um ensaio com a duração de 32 semanas que avalia a gravidade da apneia do sono e a perda de peso corporal em 359 doentes obesos aleatorizados (276 finalistas) que padecem de apneia obstrutiva do sono moderada ou grave.
- **Ensaio 4 (SCALE Maintenance - 1923):** Um ensaio com a duração de 56 semanas que avalia a manutenção do peso corporal e a perda de peso em 422 doentes obesos ou com excesso de peso aleatorizados (305 finalistas) que padecem de hipertensão ou dislipidemia, após uma perda de peso precedente de $\geq 5\%$ induzida por uma dieta baixa em calorias.

Peso corporal

Foi alcançada uma perda de peso superior com liraglutido em comparação com o placebo em doentes obesos/com excesso de peso em todos os grupos estudados. Nas várias populações do ensaio, uma maior proporção de doentes alcançou $\geq 5\%$ e $> 10\%$ de perda de peso com liraglutido do que com o placebo (Quadros 4–6). Na parte do ensaio 1 de 160 semanas, a perda de peso ocorreu principalmente no primeiro ano e foi sustentada ao longo das 160 semanas. No ensaio 4, houve mais doentes que mantiveram a perda de peso alcançada antes do início de tratamento com liraglutido do que com o placebo (81,4% e 48,9%, respetivamente). Os dados específicos sobre a perda de peso, os respondedores, o tempo e a distribuição cumulativa da alteração de peso (%) relativamente aos ensaios 1 a 4 são apresentados nos quadros 4–8 e nas figuras 1, 2 e 3.

Resposta de perda de peso após 12 semanas de tratamento com liraglutido (3,0 mg)

Os respondedores precoces foram definidos como doentes que alcançaram $\geq 5\%$ de perda de peso após 12 semanas em dose de tratamento com liraglutido (4 semanas de gradação da dose e 12 semanas em dose de tratamento). Na parte do ensaio 1 de 56 semanas, 67,5% alcançaram $\geq 5\%$ de perda de peso após 12 semanas. No ensaio 2, 50,4% alcançaram $\geq 5\%$ de perda de peso após 12 semanas. Com a continuação do tratamento com liraglutido, 86,2% destes respondedores precoces deverão alcançar uma perda de peso $\geq 5\%$ e 51% deverão alcançar uma perda de peso $\geq 10\%$ após 1 ano de tratamento. A perda de peso média prevista em respondedores precoces que completam 1 ano de tratamento é de 11,2% do respetivo peso corporal no início do estudo (9,7% para homens e 11,6% para mulheres). Em relação aos doentes que alcançaram uma perda de peso $< 5\%$ após 12 semanas em dose de tratamento com liraglutido, a proporção de doentes que não alcançou uma perda de peso $\geq 10\%$ após 1 ano é de 93,4%.

Controlo glicémico

O tratamento com liraglutido melhorou significativamente os parâmetros glicémicos nas subpopulações com normoglicemia, pré-diabetes e diabetes mellitus tipo 2. Na parte do ensaio 1 de 56 semanas, menos doentes tratados com liraglutido desenvolveram diabetes mellitus tipo 2, em comparação com os doentes tratados com placebo (0,2% vs. 1,1%). Mais doentes com pré-diabetes no início do estudo reverteram a sua pré-diabetes, em comparação com os doentes tratados com placebo (69,2% vs. 32,7%). Na parte do ensaio 1 de 160 semanas, o objetivo primário de eficácia foi a proporção de doentes com início de diabetes mellitus tipo 2 avaliado como tempo até ao diagnóstico. À semana 160 foram diagnosticados, com diabetes mellitus tipo 2, 3% de doentes em tratamento com Saxenda e 11% em tratamento com placebo. O tempo estimado para o início de diabetes mellitus tipo 2 para doentes tratados com 3,0 mg de liraglutido foi 2,7 vezes superior (com um intervalo de confiança de 95% de [1,9 a 3,9]) e a taxa de risco associada ao risco de desenvolvimento de diabetes mellitus tipo 2 foi 0,2 para o liraglutido em comparação com o placebo.

Fatores de risco cardiometabólicos

O tratamento com liraglutido melhorou significativamente a pressão arterial sistólica e a perímetro da cintura, em comparação com o placebo (Quadros 4, 5 e 6).

Índice de apneia-hipopneia (IAH)

O tratamento com liraglutido reduziu significativamente a gravidade da apneia obstrutiva do sono, tal como avaliado pela variação no IAH desde o início do estudo, em comparação com o placebo (Quadro 7).

Quadro 4 Ensaio 1: Variações desde o início do estudo no peso corporal, na glicemia e nos parâmetros cardiometabólicos à semana 56

	Saxenda (N=2437)		Placebo (N=1225)		Saxenda vs. placebo
Peso corporal					
Início do estudo, kg (DP)	106,3 (21,2)		106,3 (21,7)		-
Variação média à semana 56, % (IC 95%)	-8,0		-2,6		-5,4** (-5,8; -5,0)
Variação média à semana 56, kg (IC 95%)	-8,4		-2,8		-5,6** (-6,0; -5,1)
Proporção de doentes que perderam $\geq 5\%$ de peso corporal à semana 56, % (IC 95%)	63,5		26,6		4,8** (4,1; 5,6)
Proporção de doentes que perderam $>10\%$ de peso corporal à semana 56, % (IC 95%)	32,8		10,1		4,3** (3,5; 5,3)
Glicemia e fatores cardiometabólicos					
	Valor inicial	Variação	Valor inicial	Variação	
HbA _{1c} , %	5,6	-0,3	5,6	-0,1	-0,23** (-0,25; -0,21)
GPJ, mmol/l	5,3	-0,4	5,3	-0,01	-0,38** (-0,42; -0,35)
Pressão arterial sistólica, mmHg	123,0	-4,3	123,3	-1,5	-2,8** (-3,6; -2,1)
Pressão arterial diastólica, mmHg	78,7	-2,7	78,9	-1,8	-0,9* (-1,4; -0,4)
Perímetro da cintura, cm	115,0	-8,2	114,5	-4,0	-4,2** (-4,7; -3,7)

Conjunto de Análise Completa. Relativamente ao peso corporal, HbA_{1c}, GPJ, pressão arterial e perímetro da cintura, os valores iniciais são médios, as variações desde o início do estudo à semana 56 são médias estimadas (quadrados mínimos) e os contrastes de tratamento à semana 56 são diferenças de tratamento estimadas. Para as proporções de doentes que perdem $\geq 5\%$ / $>10\%$ do peso corporal, é apresentada a razão de probabilidades estimada. Os valores pós-início do estudo em falta foram imputados com base na última observação realizada. * $p < 0,05$. ** $p < 0,0001$. IC=intervalo de confiança. GPJ=glicose plasmática em jejum. DP=desvio padrão.

Quadro 5 Ensaio 1: Variações desde o início do estudo no peso corporal, na glicemia e nos parâmetros cardiometabólicos à semana 160

	Saxenda (N=1472)	Placebo (N=738)	Saxenda vs. placebo		
Peso corporal					
Início do estudo, kg (SD)	107.6 (21.6)	108.0 (21.8)			
Varição média à semana 160, % (IC 95%)	-6.2	-1.8	-4.3** (-4.9; -3.7)		
Varição média à semana 160, kg (IC 95%)	-6.5	-2.0	-4.6** (-5.3; -3.9)		
Proporção de doentes que perderam ≥5% de peso corporal à semana 160, % (IC 95%)	49.6	23.4	3.2** (2.6; 3.9)		
Proporção de doentes que perderam >10% de peso corporal à semana 160, % (IC 95%)	24.4	9.5	3.1** (2.3; 4.1)		
Glicemia e fatores cardiometabólicos					
	Valor inicial	Varição	Valor inicial	Varição	
HbA1c, %	5.8	-0.4	5.7	-0.1	-0.21** (-0.24; -0.18)
GPJ, mmol/l	5.5	-0.4	5.5	0.04	-0.4** (-0.5; -0.4)
Pressão arterial sistólica, mmHg	124.8	-3.2	125.0	-0.4	-2.8** (-3.8; -1.8)
Pressão arterial diastólica, mmHg	79.4	-2.4	79.8	-1.7	-0.6 (-1.3; 0.1)
Perímetro da cintura, cm	116.6	-6.9	116.7	-3.4	-3.5** (-4.2; -2.8)

Conjunto de Análise Completa. Relativamente ao peso corporal, HbA_{1c}, GPJ, pressão arterial e perímetro da cintura, os valores do início do estudo são médios, as variações desde o início do estudo à semana 160 são médias estimadas (quadrados mínimos) e os contrastes de tratamento à semana 160 são diferenças de tratamento estimadas. Para as proporções de doentes que perdem ≥5/>10% do peso corporal, é apresentada a razão de probabilidades estimada. Os valores pós-início do estudo em falta foram imputados com base na última observação realizada. ** p<0,0001. IC=intervalo de confiança. GPJ=glicose plasmática em jejum. DP=desvio padrão.

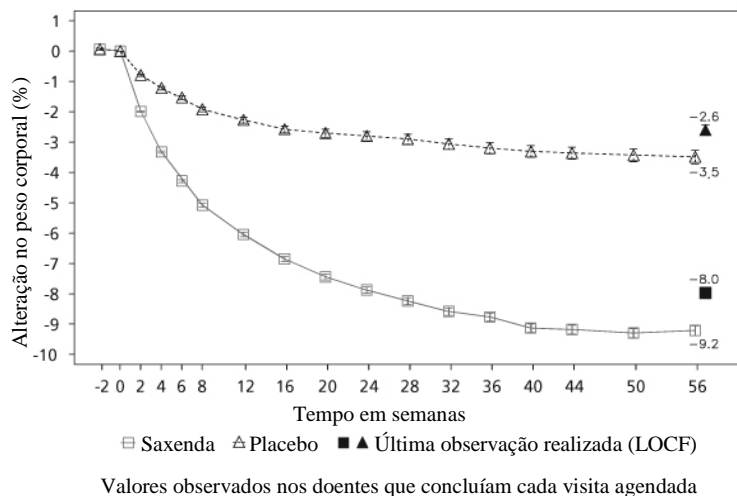


Figura 1 Variação desde o início do estudo no peso corporal (%) por tempo no ensaio 1 (0–56 semanas)

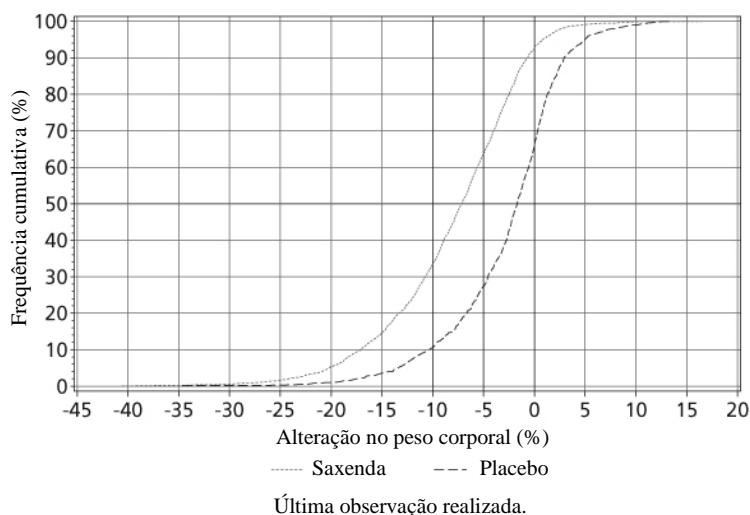


Figura 2 Distribuição cumulativa da alteração do peso (%) após 56 semanas de tratamento no ensaio 1

Quadro 6 Ensaio 2: Variações desde o início do estudo no peso corporal, na glicemia e nos parâmetros cardiometabólicos à semana 56

	Saxenda (N=412)		Placebo (N=211)		Saxenda vs. placebo
Peso corporal					
Início do estudo, kg (DP)	105,6 (21,9)		106,7 (21,2)		-
Variação média à semana 56, % (IC 95%)	-5,9		-2,0		-4,0** (-4,8; -3,1)
Variação média à semana 56, kg (IC 95%)	-6,2		-2,2		-4,1** (-5,0; -3,1)
Proporção de doentes que perderam $\geq 5\%$ de peso corporal à semana 56, % (IC 95%)	49,8		13,5		6,4** (4,1; 10,0)
Proporção de doentes que perderam $>10\%$ de peso corporal à semana 56, % (IC 95%)	22,9		4,2		6,8** (3,4; 13,8)
Glicemia e fatores cardiometabólicos					
	Valor inicial	Variação	Valor inicial	Variação	
HbA _{1c} , %	7,9	-1,3	7,9	-0,4	-0,9** (-1,1; -0,8)
GPJ, mmol/l	8,8	-1,9	8,6	-0,1	-1,8** (-2,1; -1,4)
Pressão arterial sistólica, mmHg	128,9	-3,0	129,2	-0,4	-2,6* (-4,6; -0,6)
Pressão arterial diastólica, mmHg	79,0	-1,0	79,3	-0,6	-0,4 (-1,7; 1,0)
Circunferência da cintura, cm	118,1	-6,0	117,3	-2,8	-3,2** (-4,2; -2,2)

Conjunto de Análise Completa. Relativamente ao peso corporal, HbA_{1c}, GPJ, pressão arterial e perímetro da cintura, os valores do início do estudo são médios, as variações desde o início do estudo à semana 56 são médias estimadas (quadrados mínimos) e os contrastes de tratamento à semana 56 são diferenças de tratamento estimadas. Para as proporções de doentes que perdem $\geq 5\%$ / $>10\%$ do peso corporal, é apresentada a razão de probabilidades estimada. Os valores pós-início do estudo em falta foram imputados com base na última observação realizada. * $p < 0,05$. ** $p < 0,0001$. IC=intervalo de confiança. GPJ=glicose plasmática em jejum. DP=desvio padrão.

Quadro 7 Ensaio 3: Variações desde o início do estudo no peso corporal e no índice de apneia-hipopneia à semana 32

	Saxenda (N=180)	Placebo (N=179)	Saxenda vs. placebo
Peso corporal			
Início do estudo, kg (DP)	116,5 (23,0)	118,7 (25,4)	-
Variação média à semana 32, % (IC 95%)	-5,7	-1,6	-4,2** (-5,2; -3,1)
Variação média à semana 32, kg (IC 95%)	-6,8	-1,8	-4,9** (-6,2; -3,7)
Proporção de doentes que perderam $\geq 5\%$ de peso corporal à semana 32, % (IC 95%)	46,4	18,1	3,9** (2,4; 6,4)
Proporção de doentes que perderam $>10\%$ de peso corporal à semana 32, % (IC 95%)	22,4	1,5	19,0** (5,7; 63,1)
	Valor inicial	Variação	Valor inicial
Índice de apneia-hipopneia, ocorrências/hora	49,0	-12,2	49,3
			Variação
			-6,1
			-6,1* (-11,0; -1,2)

Conjunto de Análise Completa. Os valores do início do estudo são médios, as variações desde o início do estudo à semana 32 são médias estimadas (quadrados mínimos) e os contrastes de tratamento à semana 32 são diferenças de tratamento estimadas (IC 95%). Para as proporções de doentes que perdem $\geq 5\%$ / $>10\%$ do peso corporal, é apresentada a razão de probabilidades estimada. Os valores pós-início do estudo em falta foram imputados com base na última observação realizada. * $p < 0,05$. ** $p < 0,0001$. IC=intervalo de confiança. DP=desvio padrão.

Quadro 8 Ensaio 4: Variações desde o início do estudo no peso corporal à semana 56

	Saxenda (N=207)	Placebo (N=206)	Saxenda vs. placebo
Início do estudo, kg (DP)	100,7 (20,8)	98,9 (21,2)	-
Variação média à semana 56, % (IC 95%)	-6,3	-0,2	-6,1** (-7,5; -4,6)
Variação média à semana 56, kg (IC 95%)	-6,0	-0,2	-5,9** (-7,3; -4,4)
Proporção de doentes que perderam $\geq 5\%$ de peso corporal à semana 56, % (IC 95%)	50,7	21,3	3,8** (2,4; 6,0)
Proporção de doentes que perderam $>10\%$ de peso corporal à semana 56, % (IC 95%)	27,4	6,8	5,1** (2,7; 9,7)

Conjunto de Análise Completa. Os valores do início do estudo são médios, as variações desde o início do estudo à semana 56 são médias estimadas (quadrados mínimos) e os contrastes de tratamento à semana 56 são diferenças de tratamento estimadas. Para as proporções de doentes que perdem $\geq 5\%$ / $>10\%$ do peso corporal, é apresentada a razão de probabilidades estimada. Os valores pós-início do estudo em falta foram imputados com base na última observação realizada. ** $p < 0,0001$. IC=intervalo de confiança. DP=desvio padrão.

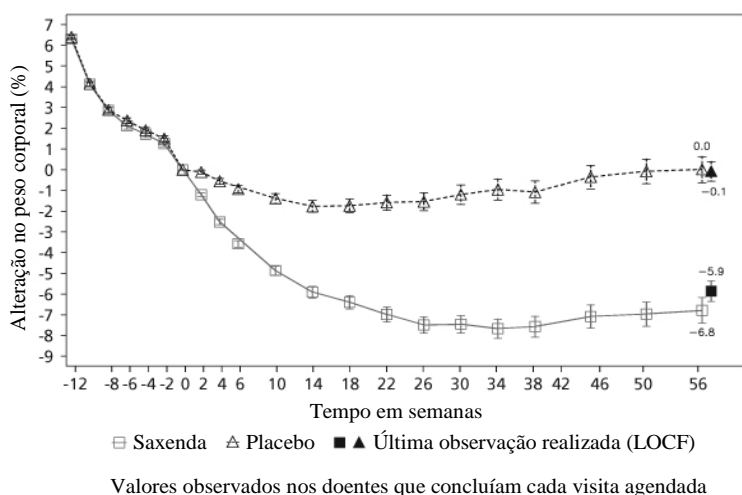


Figura 3 Alteração desde a aleatorização (semana 0) no peso corporal (%) por tempo no ensaio 4

Antes da semana 0, os doentes apenas foram tratados com uma dieta baixa em calorias e exercício. Na semana 0, os doentes foram distribuídos aleatoriamente para receber Saxenda ou placebo.

Imunogenicidade

De forma consistente com as potenciais propriedades imunogénicas dos medicamentos que contêm proteínas e péptidos, os doentes poderão desenvolver anticorpos anti-liraglutido na sequência do tratamento com liraglutido. Nos ensaios clínicos, 2,5% dos doentes tratados com liraglutido desenvolveram anticorpos anti-liraglutido. A formação de anticorpos não foi associada a uma redução da eficácia do liraglutido.

Avaliação cardiovascular

Foram adjudicados efeitos adversos cardiovasculares graves (EACG) por um grupo independente de especialistas externos, tendo sido definidos como enfarte do miocárdio não fatal, acidente vascular cerebral não fatal e morte cardiovascular. Em todos os ensaios clínicos de longo prazo com Saxenda, houve 6 EACG em doentes tratados com liraglutido e 10 EACG em doentes tratados com placebo. A razão de perigo e o IC de 95% são de 0,33 [0,12; 0,90] para o liraglutido *versus* placebo. Observou-se um aumento médio na frequência cardíaca do início do estudo de 2,5 batimentos por minuto (variando, nos diversos ensaios, entre 1,6 e 3,6 batimentos por minuto), em ensaios clínicos de fase 3 com liraglutido. A frequência cardíaca atingiu o seu ponto mais elevado após aproximadamente 6 semanas. O impacto clínico a longo prazo deste aumento médio na frequência cardíaca não foi estabelecido. A alteração na frequência cardíaca foi reversível após a interrupção de liraglutido (ver secção 4.4).

O ensaio *Liraglutide Effect and Action in Diabetes Evaluation of Cardiovascular Outcome Results* (LEADER) incluiu 9.340 doentes com diabetes tipo 2 insuficientemente controlada. A grande maioria destes tinha doença cardiovascular já diagnosticada. Os doentes foram distribuídos de forma aleatorizada para liraglutido, numa dose diária até 1,8 mg (4.668), ou para placebo (4.672), ambos os tratamentos adicionados ao tratamento padrão.

A duração da exposição foi entre 3,5 e 5 anos. A idade média foi de 64 anos e o IMC foi de 32,5 kg/m². A HbA_{1c} média no início do estudo foi de 8,7 e melhorou 1,2% após 3 anos nos doentes do grupo de liraglutido e em 0,8% nos doentes do grupo placebo.

O *endpoint* primário foi o tempo desde a aleatorização até à primeira ocorrência de quaisquer acontecimentos cardiovasculares *major* (MACE): morte cardiovascular, enfarte do miocárdio não fatal ou acidente vascular cerebral não fatal.

O liraglutido reduziu significativamente a taxa de acontecimentos adversos cardiovasculares *major* (acontecimentos *endpoint* primários, MACE) vs. placebo (3,41 vs 3,90 por 100 doentes ano de observação nos grupos de liraglutido e de placebo, respetivamente), com uma redução do risco de

13%, hazard ratio (HR) de 0,87, [0,78, 0,97] [IC 95%] (p=0,005) (ver figura 4).

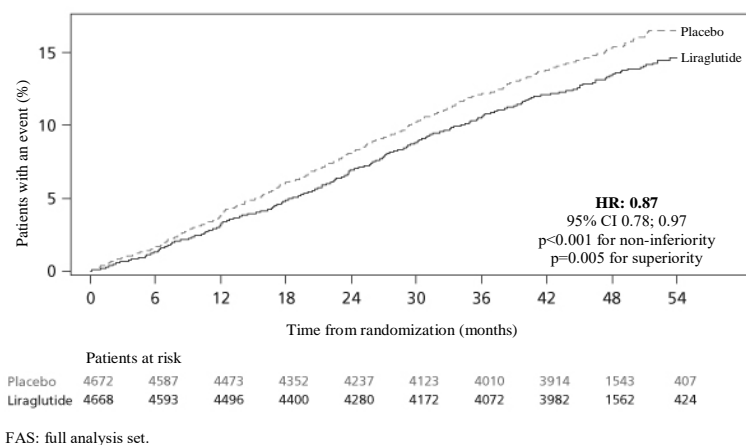


Figura 4: Gráfico de Kaplan Meier referente ao tempo decorrido até ao primeiro MACE – população FAS

População pediátrica

A Agência Europeia de Medicamentos diferiu a obrigação de apresentação dos resultados dos estudos com Saxenda em um ou mais subgrupos da população pediátrica no tratamento da obesidade (ver secção 4.2 para informação sobre utilização pediátrica).

Num ensaio em dupla ocultação, que comparou a eficácia e segurança de Saxenda *versus* placebo na perda de peso em doentes adolescentes com 12 ou mais anos de idade com obesidade, Saxenda foi superior ao placebo na redução de peso (avaliado como Valor de Desvio Padrão do IMC) após 56 semanas de tratamento (quadro 9).

Uma maior proporção de doentes atingiu reduções $\geq 5\%$ e $\geq 10\%$ do IMC com liraglutido em comparação com placebo, bem como uma maior redução do IMC médio e do peso corporal médio (quadro 9). Após um período de 26 semanas de acompanhamento sem o medicamento experimental, observou-se uma novo aumento de peso com liraglutido *vs* placebo (quadro 9).

Quadro 9 Ensaio 4180: Variações desde o início do estudo no peso corporal e no IMC à semana 56 e variação no VDP do IMC da semana 56 à semana 82

	Saxenda (N=125)	Placebo (N=126)	Saxenda vs. placebo
VDP IMC			
Início do estudo, VDP IMC (DP)	3,14 (0,65)	3,20 (0,77)	
Varição média à semana 56 (IC 95%)	-0,23	0,00	-0,22* (-0,37; -0,08)
Semana 56, VDP IMC (DP)	2,88 (0,94)	3,14 (0,98)	
Varição média da semana 56 à semana 82, VDP IMC (IC 95%)	0,22	0,07	0,15** (0,07; 0,23)
Peso corporal			
Início do estudo, kg (DP)	99,3 (19,7)	102,2 (21,6)	-
Varição média à semana 56, % (IC 95%)	-2,65	2,37	-5,01** (-7,63; -2,39)
Varição média à semana 56, kg (IC 95%)	-2,26	2,25	-4,50** (-7,17; -1,84)

	Saxenda (N=125)	Placebo (N=126)	Saxenda vs. placebo
IMC			
Início do estudo, kg/m ² (DP)	35,3 (5,1)	35,8 (5,7)	-
Varição média à semana 56, kg/m ² (IC 95%)	-1,39	0,19	-1,58** (-2,47; -0,69)
Proporção de doentes com redução ≥5% do IMC do início do estudo à semana 56, % (IC 95%)	43,25	18,73	3,31** (1,78; 6,16)
Proporção de doentes com redução ≥10% do IMC do início do estudo à semana 56, % (IC 95%)	26,08	8,11	4,00** (1,81; 8,83)

Conjunto de Análise Completa. Para o VDP IMC, peso corporal e IMC, os valores do início do estudo são médias, as variações desde o início do estudo à semana 56 são médias estimadas (mínimos quadrados) e os contrastes de tratamento à semana 56 são diferenças de tratamento estimadas. Para o VDP IMC, o valor à semana 56 são médias, as variações da semana 56 à semana 82 são médias estimadas (mínimos quadrados) e os contrastes de tratamento à semana 82 são diferenças de tratamento estimadas. Para as proporções de doentes que perdem ≥5%/≥10% do IMC do início do estudo, são apresentadas as razões de probabilidades estimadas. As observações omissas foram imputadas a partir do braço placebo com base num salto para a abordagem de imputação de referência múltipla (x100).

*p<0,01, **p<0,001. IC=intervalo de confiança. DP=desvio padrão.

Com base na tolerabilidade, 103 doentes (82,4%) aumentaram e permaneceram na dose de 3,0 mg, 11 doentes (8,8%) aumentaram e permaneceram na dose de 2,4 mg, 4 doentes (3,2%) aumentaram e permaneceram na dose de 1,8 mg, 4 doentes (3,2%) aumentaram e permaneceram na dose de 1,2 mg e 3 doentes (2,4%) permaneceram na dose de 0,6 mg.

Não foram observados efeitos sobre o crescimento ou o desenvolvimento pubertário após 56 semanas de tratamento.

Foi realizado um estudo com a duração de 16 semanas em dupla ocultação e com a duração de 36 semanas em regime aberto para avaliar a eficácia e a segurança de Saxenda em doentes pediátricos com Síndrome de Prader-Willi e obesidade. O estudo incluiu 32 doentes entre os 12 e < 18 anos de idade (parte A) e 24 doentes entre os 6 e < 12 anos de idade (parte B). Os doentes foram aleatorizados numa razão de 2:1 para receber Saxenda ou placebo. Os doentes com um peso corporal inferior a 45 kg iniciaram a gradação da dose a partir de uma dose inferior, ou seja, 0,3 mg, em vez de 0,6 mg, e fizeram uma gradação até à dose máxima de 2,4 mg.

A diferença entre tratamentos estimada na média do VDP do IMC às 16 semanas (parte A: -0,20 vs. -0,13, parte B: -0,50 vs. -0,44) e às 52 semanas (parte A: -0,31 vs. -0,17; parte B: -0,73 vs. -0,67) foi semelhante entre Saxenda e placebo.

Não foram observadas preocupações adicionais relativas à segurança no decorrer do ensaio.

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Absorção

A absorção de liraglutido após a administração subcutânea foi lenta, atingindo uma concentração máxima cerca de 11 horas após a administração da dose. A concentração média de liraglutido no estado estacionário (AUC_{t/24}) atingiu aproximadamente 31 nmol/l em doentes obesos (IMC 30–40 kg/m²) após a administração de 3 mg de liraglutido. A exposição ao liraglutido aumentou proporcionalmente com a dose. A biodisponibilidade absoluta do liraglutido após a administração subcutânea é de aproximadamente 55%.

Distribuição

O volume de distribuição aparente médio após a administração subcutânea é de 20–25 l (para uma pessoa que pese aproximadamente 100 kg). O liraglutido liga-se extensamente à proteína plasmática (>98%).

Biotransformação

Nas 24 horas após a administração de uma dose única de [³H]-liraglutido a indivíduos saudáveis, o principal componente no plasma foi o liraglutido intacto. Foram detetados dois metabolitos plasmáticos menores ($\leq 9\%$ e $\leq 5\%$ da exposição total do plasma à radioatividade).

Eliminação

O liraglutido é metabolizado endogenamente de forma semelhante à das proteínas de grandes dimensões sem um órgão específico como a principal via de eliminação. Após uma dose de [³H]-liraglutido, não foi detetado liraglutido intacto na urina ou nas fezes. Apenas uma pequena parte da radioatividade administrada foi excretada na forma de metabolitos relacionados com o liraglutido na urina ou nas fezes (6% e 5%, respetivamente). A radioatividade na urina e nas fezes foi excretada principalmente durante os primeiros 6–8 dias e correspondeu a três metabolitos menores, respetivamente.

A depuração média após a administração subcutânea de liraglutido é de aproximadamente 0,9–1,4 l/h com uma semivida de eliminação de aproximadamente 13 horas.

Populações especiais

Idosos

A idade não teve qualquer efeito clinicamente relevante na farmacocinética do liraglutido com base nos resultados de uma análise de dados farmacocinéticos na população de doentes obesos ou com excesso de peso (18 a 82 anos). Não é necessário qualquer ajuste da posologia com base na idade.

Sexo

Com base nos resultados das análises farmacocinéticas na população, os doentes do sexo feminino têm uma depuração de liraglutido ajustada ao peso 24% mais baixa, em comparação com os doentes do sexo masculino. Com base nos dados da resposta à exposição, não é necessário qualquer ajuste da dose com base no sexo.

Origem étnica

A origem étnica não apresentou qualquer efeito clinicamente relevante na farmacocinética do liraglutido, com base nos resultados da análise dos dados farmacocinéticos na população que incluiu doentes obesos e com excesso de peso de etnia Branca, Africana, Asiática e Hispânica/Não Hispânica.

Peso corporal

A exposição de liraglutido diminui com o aumento do peso corporal no início do estudo. A dose diária de 3,0 mg de liraglutido proporcionou exposições sistémicas adequadas no intervalo de peso corporal de 60–234 kg, avaliado para resposta à exposição nos ensaios clínicos. A exposição de liraglutido não foi estudada em doentes com um peso corporal >234 kg.

Compromisso hepático

A farmacocinética do liraglutido foi avaliada em doentes com um grau variável de compromisso hepático, num ensaio de dose única (0,75 mg). A exposição ao liraglutido foi reduzida em 13–23% em doentes com compromisso hepático ligeiro a moderado quando comparados com indivíduos saudáveis. A exposição foi significativamente mais baixa (44%) em doentes com compromisso hepático grave (classificação de Child Pugh >9).

Compromisso renal

A exposição ao liraglutido foi reduzida em doentes com compromisso renal, quando comparados com indivíduos com uma função renal normal, num ensaio de dose única (0,75 mg). A exposição ao liraglutido foi reduzida em 33%, 14%, 27% e 26%, respetivamente, em doentes com compromisso renal ligeiro (depuração da creatinina, CrCl 50–80 ml/min), moderado (CrCl 30–50 ml/min) e grave (CrCl <30 ml/min) e com doença renal terminal que necessite de diálise.

População pediátrica

As propriedades farmacocinéticas para o liraglutido 3,0 mg foram avaliadas em estudos clínicos para doentes adolescentes com obesidade, dos 12 até idade inferior aos 18 anos (134 doentes, peso corporal 62-178 kg). A exposição ao liraglutido em adolescentes (dos 12 até idade inferior aos 18 anos) foi semelhante à dos adultos com obesidade.

As propriedades farmacocinéticas foram também avaliadas num estudo clínico farmacológico na população pediátrica com obesidade, com 7-11 anos de idade (13 doentes, peso corporal 54-87 kg), respetivamente.

A exposição associada à dose de 3,0 mg de liraglutido foi comparável entre crianças com 7 a 11 anos de idade, adolescentes e adultos com obesidade, após correção para o peso corporal.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Os dados não clínicos não revelam riscos especiais para o ser humano, segundo estudos convencionais de farmacologia de segurança, toxicidade de dose repetida ou genotoxicidade.

Foram observados tumores não mortais das células C da tiroide em estudos de carcinogenicidade de dois anos em ratos e ratinhos. Nos ratos, não se observou um nível sem efeitos adversos observáveis (NOAEL). Estes tumores não foram observados em macacos tratados durante 20 meses. Estes dados verificados em roedores são causados por um mecanismo mediado pelo recetor GLP-1 específico e não genotóxico ao qual os roedores são particularmente sensíveis. A importância para o ser humano é provavelmente baixa, mas não pode ser completamente excluída. Não foram identificados quaisquer outros tumores relacionados com o tratamento.

Os estudos em animais não indicam efeitos nefastos diretos no que respeita à fertilidade, mas indicaram um aumento ligeiro das mortes precoces de embriões com a dose mais elevada. O tratamento com liraglutido a meio da gestação causou uma redução do peso materno e do crescimento fetal, com efeitos ambíguos nas costelas dos ratos e variações no esqueleto dos coelhos. O crescimento neonatal foi reduzido nos ratos enquanto expostos ao liraglutido e esta tendência persistiu no período pós-desmame no grupo de dose elevada. Desconhece-se se o crescimento reduzido das crias é causado pela reduzida ingestão de leite, devido a um efeito direto do GLP-1, ou uma reduzida produção de leite materno, devido a diminuição da ingestão de calorías.

Nos ratos juvenis, o liraglutido causou um atraso na maturação sexual dos machos e fêmeas em exposições clinicamente relevantes. Estes atrasos não tiveram impacto na fertilidade e capacidade reprodutiva de qualquer um dos sexos, ou na capacidade das fêmeas manterem a gravidez.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Fosfato dissódico di-hidratado

Propilenoglicol

Fenol

Ácido clorídrico (para ajuste do pH)

Hidróxido de sódio (para ajuste do pH)

Água para preparações injetáveis

6.2 Incompatibilidades

As substâncias adicionadas ao Saxenda podem causar degradação do liraglutido. Na ausência de estudos de compatibilidade, este medicamento não deve ser misturado com outros medicamentos.

6.3 Prazo de validade

30 meses

Após a primeira utilização: 1 mês

6.4 Precauções especiais de conservação

Conservar no frigorífico (2°C–8°C).

Não congelar.

Conservar afastado do compartimento congelador.

Após a primeira utilização: Conservar a temperatura inferior a 30°C ou conservar no frigorífico (2°C–8°C).

Manter a tampa da caneta colocada para proteger da luz.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Cartucho (vidro tipo 1) com um êmbolo (bromobutilo) e uma membrana de borracha laminada (bromobutilo/poliisopreno) contido numa caneta descartável multidose pré-cheia, em polipropileno, poliacetal, policarbonato e acrilonitrilo-butadieno-estireno.

Cada caneta contém 3 ml de solução e pode administrar doses de 0,6 mg, 1,2 mg, 1,8 mg, 2,4 mg e 3,0 mg.

Apresentações: 1, 3 ou 5 canetas pré-cheias.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

A solução não deve ser utilizada se não tiver um aspeto límpido e incolor ou quase incolor.

Saxenda não deve ser utilizado se tiver sido congelado.

A caneta foi concebida para ser utilizada com as agulhas descartáveis NovoFine ou NovoTwist até um comprimento de 8 mm e com uma espessura de 32G.

As agulhas não estão incluídas.

O doente deve ser aconselhado a rejeitar a agulha para injeção após cada injeção e a guardar a caneta sem a agulha para injeção colocada. Tal impede contaminações, infeções e fugas. Também garante que a dose seja precisa.

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

8. NÚMEROS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/15/992/001-003

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização: 23 de março de 2015
Data da última renovação: 09 de dezembro de 2019

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>.

ANEXO II

- A. FABRICANTES DA SUBSTÂNCIA ATIVA DE ORIGEM BIOLÓGICA E FABRICANTE RESPONSÁVEL PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE**
- B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO**
- C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**
- D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO**

A. FABRICANTES DA SUBSTÂNCIA ATIVA DE ORIGEM BIOLÓGICA E FABRICANTE RESPONSÁVEL PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE

Nome e endereço dos fabricantes da substância ativa de origem biológica

Novo Nordisk A/S
Hallas Allé
4400 Kalundborg
Dinamarca

Novo Nordisk A/S
Novo Allé
2880 Bagsværd
Dinamarca

Nome e endereço do fabricante responsável pela libertação do lote

Novo Nordisk A/S
Novo Allé
2880 Bagsværd
Dinamarca

B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO

Medicamento sujeito a receita médica.

C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

- **Relatórios periódicos de segurança (RPS)**

Os requisitos para a apresentação de RPS para este medicamento estão estabelecidos na lista Europeia de datas de referência (lista EURD), tal como previsto nos termos do nº 7 do artigo 107º-C da Diretiva 2001/83/CE e quaisquer atualizações subsequentes publicadas no portal europeu de medicamentos.

D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO

- **Plano de gestão do risco (PGR)**

O Titular da AIM deve efetuar as atividades e as intervenções de farmacovigilância requeridas e detalhadas no PGR apresentado no Módulo 1.8.2. da autorização de introdução no mercado, e quaisquer atualizações subsequentes do PGR que sejam acordadas.

Deve ser apresentado um PGR atualizado:

- A pedido da Agência Europeia de Medicamentos;
- Sempre que o sistema de gestão do risco for modificado, especialmente como resultado da receção de nova informação que possa levar a alterações significativas no perfil benefício-risco ou como resultado de ter sido atingido um objetivo importante (farmacovigilância ou minimização do risco).

ANEXO III
ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO

A. ROTULAGEM

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

EMBALAGEM EXTERIOR

1. NOME DO MEDICAMENTO

Saxenda 6 mg/ml, solução injetável em caneta pré-cheia
liraglutido

2. DESCRIÇÃO DA SUBSTÂNCIA ATIVA

1 ml contém 6 mg de liraglutido. Uma caneta pré-cheia contém 18 mg de liraglutido

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Excipientes: fosfato dissódico di-hidratado, propilenoglicol, fenol, ácido clorídrico e hidróxido de sódio (para ajuste do pH), água para preparações injetáveis

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Solução injetável

1 caneta
3 canetas
5 canetas

Cada caneta contém 3 ml de solução e pode administrar doses de 0,6 mg, 1,2 mg, 1,8 mg, 2,4 mg e 3,0 mg

5. MODO E VIA DE ADMINISTRAÇÃO

A caneta foi concebida para ser utilizada com agulhas descartáveis NovoFine ou NovoTwist

As agulhas não estão incluídas

Consultar o folheto informativo antes de utilizar

Via subcutânea

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

Não guardar a caneta com a agulha colocada

Para ser utilizado apenas por uma pessoa

8. PRAZO DE VALIDADE

VAL

Eliminar a caneta 1 mês após a primeira utilização

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar no frigorífico

Não congelar

Após a primeira utilização da caneta, conservar a temperatura inferior a 30°C ou no frigorífico

Manter a tampa da caneta colocada para proteger da luz

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL**11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

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

12. NÚMERO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/15/992/001 1 x 3 ml
EU/1/15/992/002 3 x 3 ml
EU/1/15/992/003 5 x 3 ml

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO****16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

Saxenda

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO – DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC
SN
NN

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE
ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**

RÓTULO DE CANETA PRÉ-CHEIA

1. NOME DO MEDICAMENTO E VIA DE ADMINISTRAÇÃO

Saxenda 6 mg/ml injetável
liraglutido
Via SC

2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO

3. PRAZO DE VALIDADE

VAL

4. NÚMERO DO LOTE

Lote

5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE

3 ml

6. OUTRAS

Novo Nordisk A/S

B. FOLHETO INFORMATIVO

Folheto informativo: Informação para o doente

Saxenda 6 mg/ml, solução injetável em caneta pré-cheia liraglutido

Leia com atenção todo este folheto antes de começar a utilizar este medicamento, pois contém informação importante para si.

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro.
- Este medicamento foi receitado apenas para si. Não deve dá-lo a outros. O medicamento pode ser-lhes prejudicial mesmo que apresentem os mesmos sinais de doença.
- Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro. Ver secção 4.

O que contém este folheto:

1. O que é Saxenda e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de utilizar Saxenda
3. Como utilizar Saxenda
4. Efeitos indesejáveis possíveis
5. Como conservar Saxenda
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

1. O que é Saxenda e para que é utilizado

O que é Saxenda

Saxenda é um medicamento para perda de peso que contém a substância ativa liraglutido. É semelhante a uma hormona que ocorre naturalmente, denominada péptido-1 semelhante ao glucagom (GLP-1), que é libertada do intestino após uma refeição. Saxenda atua nos recetores do cérebro que controlam o apetite, causando a sensação de mais saciedade e menos fome. Tal poderá ajudá-lo a ingerir menos alimentos e a reduzir o seu peso corporal.

Para que é utilizado Saxenda

Saxenda é utilizado para a perda de peso, além da dieta e do exercício, em adultos com idade igual ou acima de 18 anos que tenham

- um IMC de 30 kg/m^2 ou superior (obesidade) ou
- um IMC de 27 kg/m^2 e menos de 30 kg/m^2 (com excesso de peso) e problemas de saúde relacionados com o peso (como diabetes, tensão arterial alta, níveis anormais de gordura no sangue ou problemas respiratórios durante o sono, ou seja, ‘apneia obstrutiva do sono’).

O IMC (índice de massa corporal) é a medida do seu peso em relação à sua altura.

Só deve continuar a utilizar Saxenda se tiver perdido, pelo menos, 5% do seu peso corporal inicial após 12 semanas de tratamento com uma dose de 3,0 mg/dia (ver secção 3). Consulte o seu médico antes de continuar.

Saxenda pode ser utilizado como complemento de uma alimentação saudável e de um aumento da atividade física para o controlo do peso em adolescentes com 12 anos de idade ou mais, com:

- obesidade (diagnosticada pelo seu médico)
- peso corporal acima dos 60 kg

Só deve continuar a utilizar Saxenda se tiver perdido, pelo menos, 4% do seu IMC após 12 semanas com a dose de 3,0 mg/dia ou a dose máxima tolerada (ver secção 3). Fale com o seu médico antes de continuar.

Dieta e exercício

O seu médico recomendará que comece um programa de dieta e exercício. Siga esse programa enquanto estiver a utilizar Saxenda.

2. O que precisa de saber antes de utilizar Saxenda

Não utilize Saxenda

- se tem alergia ao liraglutido ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6).

Advertências e precauções

Fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro antes de utilizar Saxenda.

A utilização de Saxenda não é recomendada se tem insuficiência grave do coração.

Existe pouca experiência com este medicamento em doentes com 75 anos de idade ou mais. O medicamento não é recomendado se tem 75 anos de idade ou mais.

Existe pouca experiência com este medicamento em doentes com problemas nos rins. Se tiver uma doença nos rins ou se fizer diálise, consulte o seu médico.

Existe pouca experiência com este medicamento em doentes com problemas no fígado. Se tiver problemas no fígado, consulte o seu médico.

Este medicamento não é recomendado se tiver um problema grave no estômago ou no intestino, de que resulte um atraso no esvaziamento do estômago (chamado gastroparesia), ou se tiver uma doença inflamatória do intestino.

Pessoas com diabetes

Se tiver diabetes, não utilize Saxenda como um substituto da insulina.

Inflamação do pâncreas

Fale com o seu médico se tem ou teve uma doença do pâncreas.

Vesícula biliar inflamada e cálculos biliares

Se perder muito peso, corre o risco de ter cálculos biliares e, conseqüentemente, a vesícula biliar inflamada. Pare de utilizar Saxenda e contacte imediatamente o médico, caso sinta uma dor aguda na parte de cima do abdómen, geralmente mais forte do lado direito por baixo das costelas. A dor pode alastrar até às costas ou ao ombro direito. Ver secção 4.

Doença da tiroide

Se tem doença da tiroide, incluindo nódulos na tiroide e aumento da tiroide, consulte o seu médico.

Frequência cardíaca

Fale com o seu médico se tiver palpitações (se consegue sentir o batimento do seu coração) ou se tiver a sensação de batimento acelerado do coração quando em repouso, durante o tratamento com Saxenda.

Perda de líquidos e desidratação

Quando iniciar o tratamento com Saxenda, poderá perder líquidos do organismo ou ficar desidratado. Tal pode dever-se à sensação de má disposição (náuseas), sensação de enjojo (vómitos) e diarreia. É

importante evitar a desidratação bebendo bastantes líquidos. Fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro se tiver quaisquer dúvidas ou preocupações. Ver secção 4.

Crianças e adolescentes

A segurança e a eficácia de Saxenda em crianças com menos de 12 anos de idade não foram estudadas.

Outros medicamentos e Saxenda

Informe o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro se estiver a tomar, tiver tomado recentemente ou se vier a tomar outros medicamentos.

Em especial, informe o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro se:

- estiver a tomar medicamentos para a diabetes com o nome ‘sulfonilureia’ (como glibemipirida ou glibenclamida) ou se estiver a utilizar insulina – os níveis de açúcar no sangue podem diminuir (hipoglicemia) se tomar estes medicamentos com Saxenda. O seu médico poderá ajustar a dose do medicamento para a diabetes, de modo a prevenir os baixos níveis de açúcar no sangue. Veja na secção 4 os sinais de aviso de baixo nível de açúcar no sangue. Se ajustar a dose da sua insulina, o seu médico poderá recomendar-lhe que monitorize o seu açúcar no sangue mais frequentemente.
- estiver a tomar varfarina ou outros medicamentos por via oral que reduzam a coagulação do sangue (anticoagulantes). Poderá ser necessário fazer análises ao sangue mais frequentemente para determinar a capacidade de coagulação do seu sangue.

Gravidez e amamentação

Não utilize Saxenda se estiver grávida, se pensa estar grávida ou se planeia engravidar, uma vez que não se sabe se Saxenda poderá afetar o bebé.

Não amamente se estiver a utilizar Saxenda, uma vez que se desconhece se Saxenda passa para o leite materno.

Condução de veículos e utilização de máquinas

É pouco provável que Saxenda afete a capacidade de conduzir e utilizar máquinas.

Alguns doentes podem sentir tonturas quando utilizam Saxenda, principalmente nos primeiros 3 meses de tratamento (ver secção ‘**Efeitos indesejáveis possíveis**’). Se sentir tonturas, tenha cuidado redobrado quando estiver a conduzir ou a utilizar máquinas. Se precisar de mais informações, fale com o seu médico.

Informações importantes sobre alguns componentes de Saxenda

Este medicamento contém menos de 1 mmol de sódio (23 mg) por dose, ou seja, é basicamente ‘isento de sódio’.

3. Como utilizar Saxenda

Utilize este medicamento exatamente como indicado pelo seu médico. Fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro se tiver dúvidas.

O seu médico recomendará que comece um programa de dieta e exercício. Siga esse programa enquanto estiver a utilizar Saxenda.

Quantidade a injetar

Adultos

O seu tratamento começará com uma dose baixa, que aumentará gradualmente ao longo das primeiras cinco semanas de tratamento.

- Quando começar a utilizar Saxenda, a dose inicial é de 0,6 mg uma vez por dia, durante, pelo menos, uma semana.

- O seu médico irá ensiná-lo a aumentar gradualmente a dose em 0,6 mg, normalmente a cada semana, até chegar à dose recomendada de 3,0 mg uma vez por dia.

O seu médico irá informá-lo sobre a quantidade de Saxenda que deve utilizar a cada semana.

Geralmente, ser-lhe-á dito que siga a tabela abaixo.

Semana	Dose injetada
Semana 1	0,6 mg uma vez por dia
Semana 2	1,2 mg uma vez por dia
Semana 3	1,8 mg uma vez por dia
Semana 4	2,4 mg uma vez por dia
Semana 5 e seguintes	3,0 mg uma vez por dia

Assim que chegar à dose recomendada de 3,0 mg na semana 5 de tratamento, continue a tomar esta dose até terminar o período de tratamento. Não aumente ainda mais a dose.

O seu médico irá avaliar o tratamento regularmente.

Adolescentes (≥ 12 anos)

Para adolescentes com idade a partir dos 12 até idade inferior a 18 anos, deve aplicar-se um esquema de aumento de dose igual ao dos adultos (ver acima o quadro para os adultos). A dose deve ser aumentada até 3,0 mg (dose de manutenção) ou até a dose máxima tolerada ter sido atingida. Não são recomendadas doses diárias superiores a 3,0 mg.

Como e quando utilizar Saxenda

- Antes de utilizar a caneta pela primeira vez, o seu médico ou enfermeiro irá mostrar-lhe como utilizá-la.
- Pode utilizar Saxenda a qualquer altura do dia, com ou sem ingestão de alimentos e bebidas.
- Utilize Saxenda por volta da mesma altura todos os dias – escolha uma hora do dia que seja melhor para si.

Onde administrar a injeção

Saxenda é administrado através de uma injeção sob a pele (injeção subcutânea).

- Os melhores pontos para se autoinjetar são a parte da frente da cintura (abdómen), a parte da frente das coxas ou a parte superior do braço.
- Não administre a injeção numa veia ou num músculo.

São fornecidas instruções pormenorizadas no verso deste folheto.

Pessoas com diabetes

Fale com o seu médico se tiver diabetes. O seu médico poderá ajustar a dose dos medicamentos para a diabetes, de modo a prevenir os baixos níveis de açúcar no sangue.

- Não misture Saxenda com outros medicamentos injetáveis (por exemplo, insulinas).
- Não utilize Saxenda em combinação com outros medicamentos que contêm agonistas dos recetores GLP-1 (como exenatido ou lixisenatido).

Se utilizar mais Saxenda do que deveria

Se utilizar mais Saxenda do que deveria, deve informar um médico ou ir ao hospital imediatamente. Leve a embalagem do medicamento consigo. Poderá necessitar de tratamento médico. Podem ocorrer os seguintes efeitos:

- sensação de má disposição (náuseas)
- sensação de enjoo (vómitos)

- nível baixo de açúcar no sangue (hipoglicemia). Consulte os ‘Efeitos indesejáveis frequentes’ para conhecer os sinais de aviso de um nível baixo de açúcar no sangue.

Caso se tenha esquecido de utilizar Saxenda

- Caso se tenha esquecido de tomar uma dose e se lembre dentro do período de 12 horas após a hora habitual, injete-a assim que se lembrar.
- Contudo, se tiverem passado mais de 12 horas desde a hora em que deveria ter utilizado Saxenda, ignore a dose não administrada e injete a próxima dose no dia seguinte, à hora habitual.
- Não tome uma dose a dobrar nem aumente a dose no dia seguinte para compensar a dose que se esqueceu de tomar.

Se parar de utilizar Saxenda

Não pare a utilização de Saxenda sem falar com o seu médico.

Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro.

4. Efeitos indesejáveis possíveis

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos indesejáveis, embora estes não se manifestem em todas as pessoas.

Efeitos indesejáveis graves

Em casos raros, foram notificadas algumas reações alérgicas graves (anafilaxia) em doentes a utilizar Saxenda. Consulte o seu médico imediatamente se tiver sintomas como problemas respiratórios, inchaço da cara e garganta e batimento rápido do coração.

Foram notificados pouco frequentemente casos de inflamação do pâncreas (pancreatite) em doentes a utilizar Saxenda. A pancreatite é uma condição médica grave, potencialmente fatal.

Pare de tomar Saxenda e contacte imediatamente um médico, caso sinta algum dos seguintes efeitos indesejáveis graves:

- Dor grave e persistente no abdómen (na zona do estômago), que possa alastrar até às costas, bem como náuseas e vômitos, uma vez que esta situação pode ser sinal de um pâncreas inflamado (pancreatite).

Outros efeitos indesejáveis

Muito frequentes: podem afetar mais de 1 em 10 pessoas

- Sensação de má disposição (náuseas), sensação de enjoo (vômitos), diarreia, obstipação, dor de cabeça – estes costumam desaparecer após alguns dias ou semanas

Frequentes: podem afetar até 1 em 10 pessoas

- Problemas que afetam o estômago e os intestinos, como indigestão (dispepsia), inflamação do revestimento do estômago (gastrite), desconforto no estômago, dor na parte superior do abdómen, azia, sensação de inchaço, gases (flatulência), eructação e boca seca
- Sensação de fraqueza ou cansaço
- Mudança no sentido do paladar
- Tonturas
- Dificuldade em adormecer (insónia). Esta situação ocorre geralmente durante os primeiros 3 meses de tratamento
- Cálculos biliares
- Erupção na pele
- Reações no local da injeção (tais como nódoa negra, dor, irritação, comichão e erupção na pele)

- Nível baixo de açúcar no sangue (hipoglicemia). Os sinais de aviso de um nível baixo de açúcar no sangue podem surgir subitamente e podem incluir: suores frios, pele pálida e fria, dor de cabeça, batimento rápido do coração, sensação de má disposição, sensação de muita fome, alterações na visão, sonolência (sentir sono), sensação de fraqueza, nervosismo, ansiedade, desorientação, dificuldade de concentração e tremores. O seu médico irá informá-lo sobre como tratar o nível baixo de açúcar no sangue e o que deve fazer quando sentir estes sinais de aviso
- Aumento de enzimas pancreáticas, como a lipase e a amilase.

Pouco frequentes: podem afetar até 1 em 100 pessoas

- Perda de líquidos (desidratação). É mais provável que ocorra no início do tratamento e pode dever-se à sensação de enjojo (vômitos), sensação de má disposição (náuseas) e diarreia
- Atraso no esvaziamento do estômago
- Vesícula biliar inflamada
- Reações alérgicas, incluindo erupção na pele
- Sensação de indisposição geral
- Pulsações mais rápidas.

Raros: podem afetar até 1 em 1.000 pessoas

- Redução da função dos rins
- Insuficiência renal aguda. Os sinais podem incluir redução do volume de urina, gosto metálico na boca e formação de nódos negros.

Comunicação de efeitos indesejáveis

Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro. Também poderá comunicar efeitos indesejáveis diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#). Ao comunicar efeitos indesejáveis, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

5. Como conservar Saxenda

Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.

Não utilize Saxenda após o prazo de validade impresso no rótulo da caneta e na embalagem exterior após 'VAL'. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

Antes da primeira utilização:

Conservar no frigorífico (2°C a 8°C). Não congelar. Manter afastado do congelador.

Quando começar a utilizar a caneta:

Pode guardar a caneta durante 1 mês, quando conservada a uma temperatura inferior a 30°C ou no frigorífico (2°C a 8°C). Não congelar. Manter afastado do congelador.

Quando não estiver a utilizar a caneta, mantenha a tampa da caneta colocada, para proteger da luz.

Não utilize este medicamento se a solução não estiver transparente e incolor ou quase incolor.

Não deite fora quaisquer medicamentos na canalização ou no lixo doméstico. Pergunte ao seu farmacêutico como deitar fora os medicamentos que já não utiliza. Estas medidas ajudarão a proteger o ambiente.

6. Conteúdo da embalagem e outras informações

Qual a composição de Saxenda

- A substância ativa é o liraglutido. 1 ml de solução injetável contém 6 mg de liraglutido. Uma caneta pré-cheia contém 18 mg de liraglutido.
- Os outros componentes são fosfato dissódico di-hidratado, propilenoglicol, fenol, ácido clorídrico e hidróxido de sódio (para ajuste do pH) e água para preparações injetáveis.

Qual o aspeto de Saxenda e conteúdo da embalagem

Saxenda é fornecido como uma solução injetável transparente e incolor ou quase incolor, em caneta pré-cheia. Cada caneta contém 3 ml de solução e pode administrar doses de 0,6 mg, 1,2 mg, 1,8 mg, 2,4 mg e 3,0 mg.

Saxenda está disponível em embalagens com 1, 3 ou 5 canetas. É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

As agulhas não estão incluídas.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado e Fabricante

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

Este folheto foi revisto pela última vez em

Outras fontes de informação

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>.

Instruções sobre como utilizar Saxenda 6 mg/ml solução injetável em caneta pré-cheia

Leia atentamente as instruções que se seguem antes de utilizar a caneta pré-cheia de Saxenda.

Não utilize a caneta sem que tenha recebido formação adequada por parte do seu médico ou enfermeiro.

Comece por se certificar de que a caneta **contém Saxenda 6 mg/ml** e, em seguida, observe as ilustrações abaixo para ficar a conhecer os diferentes elementos que fazem parte da caneta e da agulha.

Se for invisual ou tiver alterações da visão e não puder ver o marcador de doses na caneta, não utilize esta caneta sem ajuda.

Obtenha ajuda junto de uma pessoa com boa visão, com formação para utilizar a caneta pré-cheia de Saxenda.

A sua caneta é uma caneta pré-cheia com um sistema de marcação de dose. Contém 18 mg de liraglutido e administra doses de 0,6 mg, 1,2 mg, 1,8 mg, 2,4 mg e 3,0 mg. A caneta foi concebida para ser utilizada com as agulhas descartáveis NovoFine ou NovoTwist com um comprimento até 8 mm e com uma espessura de 32 G.

As agulhas não estão incluídas na embalagem.

△ Informações importantes

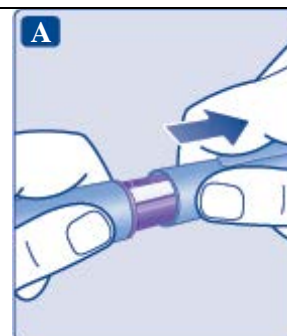
Tenha em especial atenção as seguintes notas, uma vez que são importantes para a utilização em segurança da caneta.


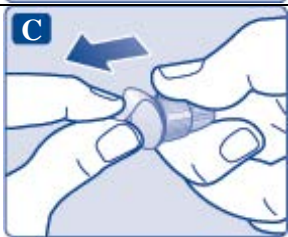
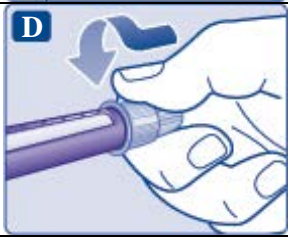
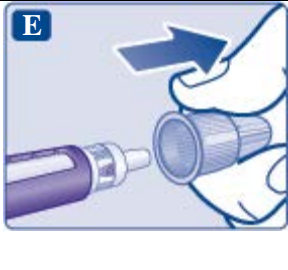
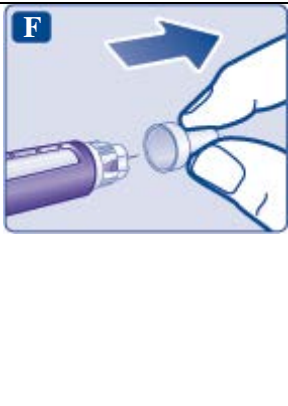


Saxenda caneta pré-cheia e agulha (exemplo)



1 Prepare a sua caneta com uma agulha nova

- **Verifique o nome e o rótulo colorido** da sua caneta para se certificar de que contém Saxenda. Esta verificação é particularmente importante se utilizar mais de um medicamento injetável. A toma do medicamento errado poderá ser prejudicial para a sua saúde.
- **Retire a tampa da caneta.**



<ul style="list-style-type: none"> • Verifique se a solução da caneta tem um aspeto límpido e incolor. Observe através da janela da caneta. Se a solução tiver um aspeto turvo, não utilize a caneta. 	
<ul style="list-style-type: none"> • Pegue numa agulha nova e retire o selo de proteção. 	
<p>Certifique-se de que coloca a agulha corretamente.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Coloque a agulha a direito na caneta. • Enrosque até apertar. 	
<p>A agulha está coberta com duas proteções. Tem de retirar ambas as proteções. Se se esquecer de retirar as duas proteções, não injetará qualquer solução.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Retire a proteção exterior da agulha e guarde-a para a usar posteriormente. Será necessária após a injeção para retirar a agulha da caneta em segurança. 	
<ul style="list-style-type: none"> • Retire a proteção interior da agulha e deite-a fora. Se tentar colocá-la de novo, poderá picar-se acidentalmente com a agulha. Pode aparecer uma gota de solução na ponta da agulha. É normal que isto aconteça, mas continua a ser necessário verificar o fluxo se utilizar uma caneta nova pela primeira vez. Coloque uma agulha nova na caneta somente quando estiver preparado para administrar a injeção. <p>△ Utilize sempre uma agulha nova em cada injeção. Deste modo, pode evitar o entupimento das agulhas, contaminação, infeções e administração de doses incorretas.</p> <p>△ Nunca utilize uma agulha dobrada ou danificada.</p>	
<p>2 Verifique o fluxo com cada caneta nova</p> <ul style="list-style-type: none"> • Se a sua caneta já estiver a ser utilizada, avance para o passo 3 'Selecione a sua dose'. Verifique o fluxo somente antes da sua primeira injeção com uma caneta nova. • Rode o seletor de dose até ao símbolo de verificação do fluxo () logo após o 0. Certifique-se de que o símbolo de verificação do fluxo está alinhado com o indicador de dose. 	 <p>Símbolo de verificação do fluxo selecionado</p>

- Mantenha a caneta com a agulha a apontar para cima.
Pressione e mantenha pressionado o botão injetor até o marcador de doses voltar a 0. O número 0 tem de ficar alinhado com o indicador de dose.
Deve aparecer uma gota de solução na ponta da agulha.

Poderá permanecer uma pequena gota na ponta da agulha, mas não será injetada.

Se não aparecer qualquer gota, repita o passo 2 ‘Verifique o fluxo com cada caneta nova’ até ao máximo de 6 vezes. Se continuar a não aparecer qualquer gota, troque a agulha e repita o passo 2 ‘Verifique o fluxo com cada caneta nova’ uma vez mais.
Se mesmo assim continuar a não aparecer uma gota, deite a caneta fora e utilize uma nova.

- △ **Certifique-se sempre de que aparece uma gota** na ponta da agulha antes de utilizar uma caneta nova pela primeira vez. Isto garante que a solução está a fluir.
Se não aparecer qualquer gota, **não** injetará qualquer medicamento, mesmo que o marcador de doses se mova. **Isto poderá indicar que a agulha está entupida ou danificada.**
Se não verificar o fluxo antes da primeira injeção com uma caneta nova, poderá não obter a dose prescrita nem o efeito previsto de Saxenda.



3 Seleccione a sua dose

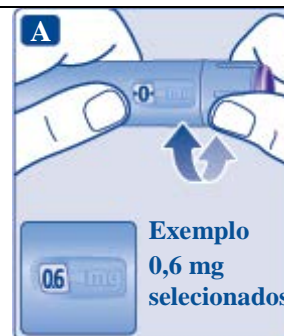
- **Rode o seletor de dose até o marcador de doses mostrar a sua dose (0,6 mg, 1,2 mg, 1,8 mg, 2,4 mg ou 3,0 mg).**
Se seleccionar a dose incorreta, pode rodar o seletor de dose para a frente ou para trás para seleccionar a dose correcta.
A caneta pode marcar um máximo de 3,0 mg.

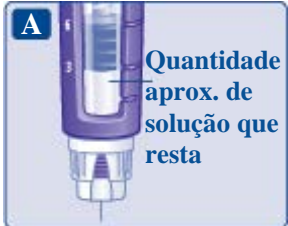


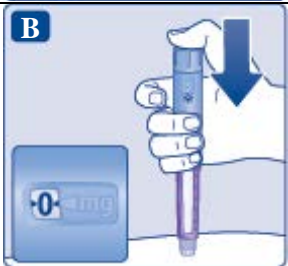

O seletor de dose altera a dose. Apenas o marcador de doses e o indicador de dose mostram a quantidade de mg que selecciona por dose.

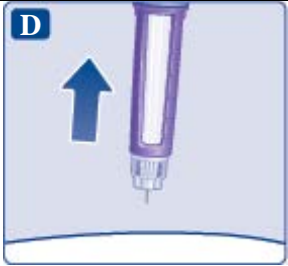
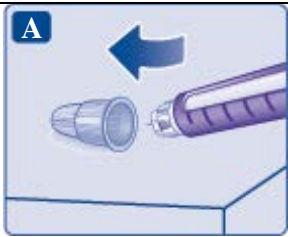
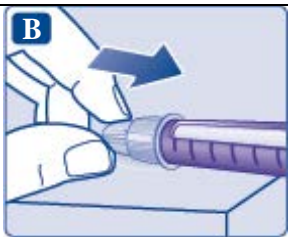
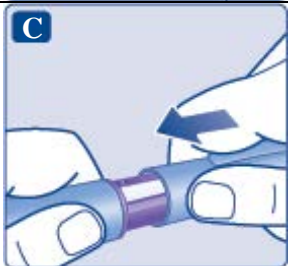
Pode seleccionar até 3,0 mg por dose. Quando a caneta contém menos de 3,0 mg, o marcador de doses pára antes de aparecer a indicação de 3,0.

O seletor de dose emite um clique diferente ao rodar para a frente, para trás ou ao ultrapassar o número de mg restante. Não conte os cliques da caneta.

- △ **Utilize sempre o marcador de doses e o indicador de dose para verificar a quantidade de mg que seleccionou, antes de injetar este medicamento.**
Não conte os cliques da caneta.
Não utilize a escala da caneta. Esta mostra apenas a quantidade aproximada de solução que resta na caneta.
Apenas as doses de 0,6 mg, 1,2 mg, 1,8 mg, 2,4 mg ou 3,0 mg devem ser seleccionadas com o seletor de dose. A dose seleccionada deve alinhar rigorosamente com o indicador de dose, para garantir que obtém a dose correcta.



<p>Qual a quantidade de solução que resta?</p> <ul style="list-style-type: none"> A escala da caneta mostra a quantidade aproximada de solução que resta na caneta. 	 <p>A Quantidade aprox. de solução que resta</p>
<ul style="list-style-type: none"> Para verificar com precisão a quantidade de solução que resta, utilize o marcador de doses: Rode o seletor de dose até o marcador de doses parar. Se mostrar 3,0, sobram pelo menos 3,0 mg na caneta. Se o marcador de doses parar antes de 3,0 mg, significa que a caneta já não contém solução suficiente para uma dose completa de 3,0 mg. <p>Se necessitar de uma quantidade de medicamento superior ao que resta na caneta Apenas pode dividir a dose entre a caneta atual e a caneta nova se tiver recebido formação ou tiver sido aconselhado pelo seu médico ou enfermeiro. Utilize uma calculadora para planear as doses, de acordo com as instruções do seu médico ou enfermeiro.</p> <p>⚠ Tenha cuidado para efetuar o cálculo corretamente. Se tiver dúvidas sobre como dividir a dose utilizando duas canetas, selecione e injete a dose de que necessita com uma caneta nova.</p>	 <p>B</p> <p>Exemplo Marcador de doses parou: sobram 2,4 mg</p>
<p>4 Injete a sua dose</p> <ul style="list-style-type: none"> Introduza a agulha sob a pele tal como o seu médico ou enfermeiro lhe mostrou. Certifique-se de que consegue ver o marcador de doses. Não o tape com os dedos. Poderia interromper a injeção. 	 <p>A</p>
<ul style="list-style-type: none"> Pressione e mantenha pressionado o botão injetor. Observe à medida que o marcador de doses volta a 0. O número 0 tem de ficar alinhado com o indicador de dose. Nesse momento, poderá ouvir ou sentir um clique. Continue a pressionar o botão injetor enquanto mantém a agulha na sua pele. 	 <p>B</p>
<ul style="list-style-type: none"> Conte lentamente até 6, enquanto mantém o botão injetor pressionado. Se a agulha for retirada mais cedo, poderá observar um fluxo de solução a sair pela ponta da agulha. Se for esse o caso, não será administrada a dose completa. 	 <p>C Conte lentamente: 1-2-3-4-5-6</p>

<ul style="list-style-type: none"> • Retire a agulha da pele. Neste momento já pode libertar o botão injetor. Se surgir sangue no local da injeção, pressione ligeiramente. Poderá ver uma gota de solução na ponta da agulha após a injeção. Isto é normal e não afeta a sua dose. <p>△ Verifique sempre o marcador de doses para saber a quantidade de mg que injeta. Pressione o botão injetor até o marcador de doses mostrar 0.</p> <p>Como identificar uma agulha entupida ou danificada?</p> <ul style="list-style-type: none"> • Se 0 não aparecer no marcador de doses depois de pressionar continuamente o botão injetor, poderá estar a utilizar uma agulha entupida ou danificada. • Neste caso – não recebeu qualquer medicamento – apesar de o marcador de doses se ter movido da dose original que marcou. <p>Como agir caso uma agulha esteja entupida? Substitua a agulha, conforme descrito no passo 5 ‘Após a injeção’ e repita todos os passos desde o passo 1 ‘Prepare a sua caneta com uma agulha nova’. Certifique-se de que seleciona a dose completa de que necessita.</p> <p>Nunca toque no marcador de doses quando injetar. Isto pode interromper a injeção.</p>	
<p>5 Após a injeção</p> <ul style="list-style-type: none"> • Deite sempre a agulha fora após cada injeção para assegurar a administração correta das injeções e evitar o entupimento das agulhas. Se a agulha estiver entupida, não irá injetar o medicamento. • Insira a ponta da agulha na respetiva proteção exterior da agulha sobre uma superfície plana, sem tocar na agulha nem na respetiva proteção exterior. 	
<ul style="list-style-type: none"> • Quando a agulha estiver tapada, empurre completamente e com cuidado a proteção exterior da agulha. • Desenrosque a agulha e deite-a fora com cuidado, de acordo com as instruções do seu médico, enfermeiro, farmacêutico ou autoridades locais. 	
<ul style="list-style-type: none"> • Coloque a tampa na caneta após cada utilização para proteger a solução da luz. Quando a caneta estiver vazia, deite-a fora sem a agulha colocada, conforme as instruções do seu médico, enfermeiro, farmacêutico ou das autoridades locais. <p>△ Nunca tente voltar a colocar a proteção interior da agulha. Poderá picar-se com a agulha.</p> <p>△ Retire sempre a agulha da caneta após cada injeção. Deste modo, pode evitar o entupimento das agulhas, a sua contaminação, infeções, o risco de verter solução e a administração de doses incorretas.</p>	

<p>△ Informações importantes adicionais</p> <ul style="list-style-type: none"> • Mantenha sempre a caneta e as agulhas fora da vista e do alcance de terceiros, especialmente de crianças. • Nunca partilhe a caneta ou as agulhas com outras pessoas. • Os profissionais de saúde têm de ter muito cuidado ao manusear agulhas já utilizadas - para evitar ferimentos provocados pela agulha e infeções cruzadas. 	
<p>Cuidados a ter com a sua caneta</p> <ul style="list-style-type: none"> • Não deixe a caneta no carro nem noutra local onde possa aquecer ou arrefecer demasiado. • Não injete Saxenda que tenha sido congelado. Se o fizer, poderá não obter o efeito previsto deste medicamento. • Não exponha a sua caneta ao pó, sujidade ou líquidos. • Não lave, molhe nem lubrifique a sua caneta. Esta pode ser limpa com um detergente suave num pano húmido. • Não deixe cair a caneta nem bata com a mesma contra superfícies duras. Se a deixar cair ou suspeitar que existe algum problema, coloque uma nova agulha e verifique o fluxo antes de administrar a injeção. • Não tente voltar a encher a caneta. Quando estiver vazia, terá de ser eliminada. • Não tente reparar a caneta ou desmontá-la. 	