

**ANEXO I**

**RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO**

## 1. NOME DO MEDICAMENTO

Victoza 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 3ml.

\* análogo do péptido-1 semelhante ao glucagom (GLP-1) humano produzido por tecnologia 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

Victoza é indicado no tratamento de adultos, adolescentes e crianças com 10 anos de idade ou mais com diabetes mellitus tipo 2 insuficientemente controlada, como adjuvante à dieta e exercício

- em monoterapia, quando a metformina é considerada inapropriada devido a intolerância ou contraindicações
- em adição a outros medicamentos para o tratamento da diabetes.

Para informação sobre os resultados de estudos relativamente às associações, efeitos sobre o controlo glicémico e acontecimentos cardiovasculares, e as populações estudadas, ver secções 4.4, 4.5 e 5.1.

### 4.2 Posologia e modo de administração

#### Posologia

Para melhorar a tolerabilidade gastrointestinal, a dose inicial é de 0,6 mg de liraglutido por dia. Após, pelo menos, uma semana, a dose deve ser aumentada para 1,2 mg. É esperado que alguns doentes beneficiem de um aumento da dose de 1,2 mg para 1,8 mg e, com base na resposta clínica, após, pelo menos, uma semana, a dose pode ser aumentada para 1,8 mg para melhorar o controlo glicémico. Não são recomendadas doses diárias superiores a 1,8 mg.

Quando Victoza é adicionado a uma sulfonilureia ou insulina, deve ser tida em consideração uma redução da dose de sulfonilureia ou de insulina, para reduzir o risco de hipoglicemia (ver secção 4.4). A terapêutica de associação com sulfonilureia só é válida para doentes adultos.

A automonitorização da glicose sanguínea não é necessária para ajustar a dose de Victoza. A automonitorização da glicemia é necessária para ajustar a dose da sulfonilureia e da insulina, em particular quando a terapêutica é iniciada com Victoza e a insulina é reduzida. Recomenda-se uma abordagem por etapas para a redução da dose de insulina.

### Populações especiais

#### *Doentes idosos (>65 anos de idade)*

Não é necessário qualquer ajuste da dose com base na idade (ver secção 5.2).

#### *Compromisso renal*

Não é necessário um ajuste de dose para doentes com compromisso renal ligeiro, moderado ou grave. Não existe experiência terapêutica em doentes com doença renal em estado terminal, pelo que Victoza não é recomendado para utilização nestes doentes (ver secções 5.1 e 5.2).

#### *Compromisso hepático*

Não é recomendado um ajuste de dose em doentes com compromisso hepático ligeiro ou moderado. Não é recomendada a utilização de Victoza em doentes com compromisso hepático grave (ver secção 5.2).

#### *População pediátrica*

Não é necessário um ajuste de dose em adolescentes e crianças com 10 anos de idade ou mais. Não existem dados disponíveis em crianças com menos de 10 anos de idade (ver secções 5.1 e 5.2).

### Modo de administração

Victoza não pode ser administrado por via intravenosa ou intramuscular.

Victoza é administrado uma vez por dia em qualquer altura, independentemente das refeições, e pode ser injetado por via subcutânea no abdómen, na coxa ou no braço. O local e a hora da injeção podem ser alterados sem ajuste da dose. Contudo, é preferível injetar Victoza sensivelmente à mesma hora do dia, após ter sido escolhida a hora mais conveniente. Para obter mais instruções sobre a administração, ver secção 6.6.

### **4.3 Contraindicações**

Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.

### **4.4 Advertências e precauções especiais de utilização**

O liraglutido não deve ser utilizado em doentes com diabetes mellitus tipo 1 ou no tratamento da cetoacidose diabética.

O liraglutido não é um substituto da insulina. Foram notificados casos de cetoacidose diabética em doentes insulino-dependentes após a rápida descontinuação ou diminuição da dose de insulina (ver secção 4.2).

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

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, vômitos e diarreia.

### Pancreatite aguda

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, a administração de liraglutido deverá ser interrompida; se se confirmar o diagnóstico de pancreatite aguda, o tratamento com liraglutido não deve ser reiniciado (ver secções 4.8 e 5.1).

## Doenças da tiroide

Foram comunicados acontecimentos adversos, tais como bócio, em ensaios clínicos e especialmente em doentes com doença pré-existente da tiroide. Liraglutido deve, assim, ser utilizado com precaução nestes doentes.

## Hipoglicemia

Os doentes a receber liraglutido em associação com uma sulfonilureia ou uma insulina poderão ter um risco acrescido de hipoglicemia (ver secção 4.8). O risco de hipoglicemia pode ser diminuído com uma redução da dose de sulfonilureia ou de insulina.

## Desidratação

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

## Excipientes

Victoza contém menos de 1 mmol de sódio (23 mg) por dose, ou seja, o medicamento é basicamente 'isento de sódio'.

## 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.

## **4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação**

*In vitro*, liraglutido apresentou um potencial muito reduzido para envolvimento em interações farmacocinéticas com outras substâncias ativas relacionadas com o citocromo P450 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. 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, é recomendada a monitorização mais frequente da RNI (Razão Normalizada Internacional).

### Paracetamol

O liraglutido não alterou a exposição geral do paracetamol na sequência de uma dose única de 1000 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 para um grau clinicamente relevante 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.

### Contraceptivos orais

O liraglutido reduziu a  $C_{max}$  de etiniloestradiol e levonorgestrel em 12 e 13%, respetivamente, após a administração de uma dose única de um contraceptivo 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 etiniloestradiol ou do levonorgestrel. O efeito contraceptivo não é assim afetado quando co-administrados com o liraglutido.

### Insulina

Não se observaram quaisquer interações farmacocinéticas ou farmacodinâmicas entre o liraglutido e a insulina detemir, aquando da administração de uma dose única de 0,5 U/kg de insulina detemir com 1,8 mg de liraglutido a doentes no estado estacionário com diabetes tipo 2.

### População pediátrica

Os estudos de interação só foram desenvolvidos em adultos.

## **4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento**

### Gravidez

Não existem dados suficientes sobre a utilização de liraglutido em mulheres grávidas. Os estudos em animais mostraram toxicidade reprodutiva (ver secção 5.3). Desconhece-se o risco potencial para o ser humano.

O liraglutido não deve ser utilizado durante a gravidez, sendo recomendada, em alternativa, a utilização de insulina. Se uma doente pretender ficar grávida, ou se ocorrer uma gravidez, o tratamento com Victoza deverá ser interrompido.

## Amamentação

Desconhece-se se o liraglutido é excretado no leite humano. Estudos em animais mostraram que é baixa a transferência 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 experiências, Victoza 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.

### **4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas**

Os efeitos de Victoza sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas são nulos ou desprezáveis. Os doentes devem ser aconselhados a tomar precauções para evitar a ocorrência de hipoglicemias enquanto conduzem e utilizam máquinas, em especial quando Victoza é utilizado em associação com uma sulfonilureia ou uma insulina.

### **4.8 Efeitos indesejáveis**

#### Resumo do perfil de segurança

Em cinco grandes ensaios clínicos de fase 3a a longo prazo, mais de 2.500 doentes adultos receberam tratamento apenas com Victoza ou em associação com metformina, uma sulfonilureia (com ou sem metformina) ou metformina mais rosiglitazona.

As reações adversas mais frequentes durante os ensaios clínicos foram os distúrbios gastrointestinais: náuseas e diarreia foram muito frequentes, enquanto vômitos, obstipação, dores abdominais e dispepsia foram frequentes. No início da terapêutica, estas reações adversas gastrointestinais podem ocorrer mais frequentemente. Estas reações diminuem, normalmente, ao fim de alguns dias ou semanas em tratamento contínuo. Também foram frequentes cefaleias e nasofaringite. Além disso, a hipoglicemia foi frequente e muito frequente quando o liraglutido foi utilizado em associação com uma sulfonilureia. A hipoglicemia grave foi observada principalmente quando combinado com uma sulfonilureia.

#### Lista tabelada de reações adversas

O Quadro 1 apresenta a lista das reações adversas notificadas em ensaios controlados de fase 3a a longo prazo, no ensaio LEADER (um ensaio de resultados cardiovasculares a longo prazo) e em notificações espontâneas (pós-comercialização).

As frequências de todos os acontecimentos foram calculadas com base na sua incidência nos ensaios clínicos de fase 3a.

As frequências 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 ( $< 1/10.000$ ); desconhecidas (não podem ser estimadas a partir dos dados disponíveis). As reações adversas são apresentadas por ordem decrescente de gravidade dentro de cada classe de frequência.

**Quadro 1 Reações adversas de ensaios de fase 3a controlados, do ensaio de resultados cardiovasculares a longo prazo (LEADER) e notificações espontâneas (pós-comercialização)**

<b>Classes de sistemas de órgãos segundo a base de dados MedDRA</b>	<b>Muito frequentes</b>	<b>Frequentes</b>	<b>Pouco frequentes</b>	<b>Raras</b>	<b>Muito raras</b>
Infeções e infestações		Nasofaringite Bronquite			
Doenças do sistema imunitário				Reações anafiláticas	
Doenças do metabolismo e da nutrição		Hipoglicemia Anorexia Diminuição do apetite	Desidratação		
Doenças do sistema nervoso		Cefaleia Tonturas	Disgeusia		
Cardiopatias		Aumento do ritmo cardíaco			
Doenças gastrointestinais	Náuseas Diarreia	Vômitos Dispépsia Dores no abdômen superior Obstipação Gastrite Flatulência Distensão abdominal Refluxo gastroesofágico Desconforto abdominal Dor de dentes	Esvaziamento gástrico retardado	Obstrução intestinal	Pancreatite (incluindo pancreatite necrosante)
Afeções hepatobiliares			Litíase Colecistite		
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos		Erupção cutânea	Urticária Prurido		
Doenças renais e urinárias			Compromisso renal Insuficiência renal aguda		
Perturbações gerais e alterações no local de administração		Fadiga Reações no local da injeção	Mal-estar		
Exames complementares de diagnóstico		Lipase aumentada* Amilase aumentada*			

\*Com base em ensaios clínicos controlados de fase 3b e 4, apenas nos ensaios em que foram medidas.

#### Descrição de reações adversas selecionadas

Num ensaio clínico com liraglutido em monoterapia, as taxas de hipoglicemia notificadas com liraglutido foram inferiores às taxas notificadas em doentes tratados com um comparador ativo (glimpirida). As reações adversas mais frequentes foram doenças gastrointestinais, infeções e infestações.

### *Hipoglicemia*

A maioria dos episódios de hipoglicemia confirmada em ensaios clínicos foi menor. Não foram observados episódios de hipoglicemia grave no ensaio com liraglutido utilizado em monoterapia. A hipoglicemia grave pode ocorrer pouco frequentemente e foi observada principalmente, quando liraglutido foi combinado com uma sulfonilureia (0,02 acontecimentos/doente ano). Muito poucos episódios (0,001 acontecimentos/doente ano) foram observados com a administração de liraglutido em associação com antidiabéticos orais diferentes das sulfonilureias. O risco de hipoglicemia na utilização combinada de insulina basal e liraglutido é baixo (1,0 caso por doente ano, ver secção 5.1). No ensaio LEADER, foi notificada uma taxa baixa de episódios hipoglicémicos graves com liraglutido *versus* placebo (1,0 vs. 1,5 acontecimentos por 100 doentes ano; razão da taxa estimada em 0,69 [0,51 to 0,93]) (ver secção 5.1). Para doentes tratados com insulinas de pré-mistura no início do estudo e, pelo menos, nas 26 semanas seguintes, a taxa de hipoglicemia grave para liraglutido e placebo foi de 2,2 acontecimentos por 100 doentes ano.

### *Reações adversas gastrointestinais*

Ao combinar liraglutido com metformina, 20,7% dos doentes comunicaram pelo menos um episódio de náuseas e 12,6% dos doentes comunicaram pelo menos um episódio de diarreia. Ao combinar liraglutido com uma sulfonilureia, 9,1% dos doentes comunicaram pelo menos um episódio de náusea e 7,9% dos doentes comunicaram pelo menos um episódio de diarreia. A maioria dos episódios foi ligeira a moderada, tendo ocorrido de uma forma dependente da dose. Com a continuação da terapêutica, diminuiu a frequência e a gravidade na maioria dos doentes que sentiram náuseas inicialmente.

Os doentes >70 anos poderão sentir mais efeitos gastrointestinais quando tratados com liraglutido. Os doentes com compromisso renal ligeiro e moderado (depuração da creatinina 60–90 ml/min e 30–59 ml/min, respetivamente) podem sentir mais efeitos gastrointestinais quando tratados com liraglutido.

### *Litíase e colecistite*

Foram comunicados poucos casos de litíase (0,4%) e colecistite (0,1%) durante os ensaios clínicos de fase 3a controlados, de longo prazo, com liraglutido. No ensaio LEADER, a frequência da litíase e da colecistite foi de 1,5% e 1,1% para o liraglutido e de 1,1% e 0,7% para o placebo, respetivamente (ver secção 5.1).

### *Interrupção*

A incidência da interrupção devido a reações adversas foi de 7,8% para os doentes tratados com liraglutido e 3,4% para os doentes tratados com o comparador nos ensaios controlados a longo prazo (26 semanas ou mais). As reações adversas mais frequentes que conduziram à interrupção em doentes tratados com liraglutido foram náuseas (2,8% dos doentes) e vômitos (1,5%).

### *Reações no local de injeção*

Foram comunicadas reações no local de injeção em aproximadamente 2% dos doentes que receberam Victoza em ensaios controlados de longo prazo (26 semanas ou mais). Estas reações foram geralmente ligeiras.

### *Pancreatite*

Foram comunicados poucos casos de pancreatite aguda (<0,2%) durante ensaios clínicos de fase 3 controlados, de longo prazo com Victoza. Casos de pancreatite foram, também, comunicados após a comercialização. No ensaio LEADER, a frequência de pancreatite aguda, confirmada por adjudicação, foi 0,4% para o liraglutido e 0,5% para o placebo, respetivamente (ver secções 4.4 e 5.1).

### *Reações alérgicas*

Após a utilização de Victoza na pós-comercialização, foram notificadas reações alérgicas que incluíram urticária, erupção cutânea e prurido.

Com a utilização de Victoza na pós-comercialização foram notificados alguns casos de reações anafiláticas com sintomas adicionais, tais como hipotensão, palpitações, dispneia e edema. Foram



comunicados poucos casos (0,05%) de angioedema durante todos os ensaios clínicos de longo prazo com Victoza.

#### *População pediátrica*

De um modo geral, a frequência, o tipo e a gravidade das reações adversas em adolescentes e crianças com 10 anos de idade ou mais foram comparáveis aos observados na população adulta. A taxa de episódios de hipoglicemia confirmada foi superior com liraglutido (0,58 acontecimentos/doente ano) em comparação com placebo (0,29 acontecimentos/doente ano). Em doentes tratados com insulina antes de um episódio de hipoglicemia confirmada, a taxa foi superior com liraglutido (1,82 acontecimentos/doente ano) em comparação com placebo (0,91 acontecimentos/doente anos). Não ocorreram episódios de hipoglicemia grave no grupo tratado com liraglutido.

#### 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 da utilização na pós-comercialização, foram notificadas sobredosagens até 40 vezes (72 mg) a dose de tratamento recomendada. Os casos notificados incluíram náuseas, vômitos e diarreia 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 GLP-1 com uma sequência 97% semelhante à do GLP-1 humano, que liga e ativa o recetor de GLP-1. O recetor de GLP-1 é o alvo para GLP-1 nativo, uma hormona incretina endógena que potencia a secreção de insulina dependente de glicose a partir das células beta pancreáticas. Ao contrário do que acontece com o GLP-1 nativo, o liraglutido apresenta um perfil farmacocinético e farmacodinâmico em seres humanos adequado a uma administração diária. Após a administração subcutânea, o perfil de ação prolongada baseia-se em três mecanismos: autoassociação, que resulta numa absorção lenta; ligação à albumina e maior estabilidade enzimática relativamente às enzimas dipeptidil peptidase-4 (DPP-4) e endopeptidase neutra (NEP), resultando numa longa semivida plasmática.

A ação do liraglutido é mediada por uma interação específica com recetores do GLP-1, conduzindo a um aumento da adenosina monofosfato cíclica (cAMP). O liraglutido estimula a secreção da insulina de uma forma dependente da glicose. Simultaneamente, o liraglutido diminui a secreção elevada inadequada de glucagom, também de uma forma dependente da glicose. Deste modo, quando a glicose sanguínea é elevada, a secreção de insulina é estimulada e a secreção de glucagom inibida. Inversamente, durante uma hipoglicemia o liraglutido diminui a secreção de insulina e não inviabiliza a secreção de glucagom. O mecanismo de redução da glicose sanguínea também envolve um ligeiro atraso do esvaziamento gástrico. O liraglutido reduz o peso corporal e a massa da gordura corporal através de mecanismos que envolvem a redução da sensação de fome e a diminuição da necessidade

de aporte de energia, O GLP-1 é um regulador fisiológico do apetite e da ingestão de comida, mas o mecanismo exato de ação não é completamente conhecido.

Nos estudos em animais, a administração periférica de liraglutido levou um aporte a áreas específicas do cérebro envolvidas na regulação do apetite, nas quais o liraglutido, através da ativação específica do recetor de GLP-1 (GLP-1R), aumentou os sinais chave de saciedade e diminuiu os da fome, conduzindo, assim, a um peso corporal mais baixo.

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 tem um efeito favorável nos lípidos plasmáticos.

O liraglutido não reduziu a dimensão das placas já formadas.

### Efeitos farmacodinâmicos

O liraglutido tem uma duração de ação de 24 horas e melhora o controlo glicémico reduzindo a glicose sanguínea em jejum e pós-prandial em doentes com diabetes mellitus tipo 2.

### Eficácia e segurança clínicas

Tanto a melhoria do controlo glicémico como a redução da morbidade e mortalidade cardiovascular são uma parte integrante do tratamento da diabetes tipo 2.

Foram realizados, em adultos, cinco ensaios clínicos de fase 3a controlados, duplamente cegos e aleatorizados para avaliar os efeitos de liraglutido sobre o controlo glicémico (Quadro 2). O tratamento com liraglutido produziu melhorias clínicas e estatisticamente significativas na hemoglobina glicosilada A<sub>1c</sub> (HbA<sub>1c</sub>), glicose plasmática em jejum e glicose pós-prandial quando comparado com o placebo.

Estes ensaios incluíram 3.978 doentes expostos com diabetes mellitus tipo 2 (2.501 doentes tratados com liraglutido), 53,7% homens e 46,3% mulheres, 797 doentes (508 tratados com liraglutido) com  $\geq 65$  anos de idade e 113 doentes (66 tratados com liraglutido) com  $\geq 75$  anos de idade.

Foram realizados ensaios adicionais com liraglutido que incluíram 1.901 doentes distribuídos por quatro ensaios clínicos controlados, abertos e aleatorizados (incluindo 464, 658, 323 e 177 doentes por ensaio) e um ensaio clínico controlado, duplamente cego e aleatorizado em doentes com diabetes mellitus tipo 2 e um compromisso renal moderado (279 doentes).

Foi também realizado um grande ensaio de resultados cardiovasculares (o ensaio LEADER) com liraglutido em 9.340 doentes com diabetes mellitus tipo 2 com elevado risco cardiovascular.

- Controlo glicémico

#### *Monoterapia*

O liraglutido em monoterapia durante 52 semanas resultou em reduções estatisticamente significativas e sustentadas da HbA<sub>1c</sub> quando comparado com 8 mg de glimepirida (-0,84% para 1,2 mg, -1,14% para 1,8 mg vs -0,51% para o comparador) em doentes anteriormente tratados tanto com dieta e exercício físico como em monoterapia com antidiabéticos orais numa dose não superior a metade da dose máxima (Quadro 2).

#### *Associação com antidiabéticos orais*

O liraglutido em terapêutica de associação, durante 26 semanas, com metformina, glimepirida ou metformina e rosiglitazona ou SGLT2i  $\pm$  metformina resultou em reduções estatisticamente significativas e sustentadas da HbA<sub>1c</sub> quando comparado com doentes que receberam o placebo (Quadro 2).

**Quadro 2 Ensaios clínicos de fase 3 com liraglutido em monoterapia (52 semanas) e em associação com antidiabéticos orais (26 semanas)**

	N	HbA <sub>1c</sub> média inicial (%)	Variação média da HbA <sub>1c</sub> vs valores iniciais (%)	Doentes (%) que alcançaram HbA <sub>1c</sub> <7%	Peso médio inicial (kg)	Variação média do peso vs valores iniciais (kg)
<b>Monoterapia</b>						
Liraglutido 1,2 mg	251	8,18	-0,84*	42,8 <sup>1</sup> , 58,3 <sup>3</sup>	92,1	-2,05**
Liraglutido 1,8 mg	246	8,19	-1,14**	50,9 <sup>1</sup> , 62,0 <sup>3</sup>	92,6	-2,45**
Glimepirida 8 mg/dia	248	8,23	-0,51	27,8 <sup>1</sup> , 30,8 <sup>3</sup>	93,3	1,12
<b>Terapêutica adjuvante com metformina (2.000 mg/dia)</b>						
Liraglutido 1,2 mg	240	8,3	-0,97 <sup>†</sup>	35,3 <sup>1</sup> , 52,8 <sup>2</sup>	88,5	-2,58**
Liraglutido 1,8 mg	242	8,4	-1,00 <sup>†</sup>	42,4 <sup>1</sup> , 66,3 <sup>2</sup>	88,0	-2,79**
Placebo	121	8,4	0,09	10,8 <sup>1</sup> , 22,5 <sup>2</sup>	91,0	-1,51
Glimepirida 4 mg/dia	242	8,4	-0,98	36,3 <sup>1</sup> , 56,0 <sup>2</sup>	89,0	0,95
<b>Terapêutica adjuvante com glimepirida (4 mg/dia)</b>						
Liraglutido 1,2 mg	228	8,5	-1,08**	34,5 <sup>1</sup> , 57,4 <sup>2</sup>	80,0	0,32**
Liraglutido 1,8 mg	234	8,5	-1,13**	41,6 <sup>1</sup> , 55,9 <sup>2</sup>	83,0	-0,23**
Placebo	114	8,4	0,23	7,5 <sup>1</sup> , 11,8 <sup>2</sup>	81,9	-0,10
Rosiglitazona 4 mg/dia	231	8,4	-0,44	21,9 <sup>1</sup> , 36,1 <sup>2</sup>	80,6	2,11
<b>Terapêutica adjuvante com metformina (2.000 mg/dia) + rosiglitazona (4 mg duas vezes por dia)</b>						
Liraglutido 1,2 mg	177	8,48	-1,48	57,5 <sup>1</sup>	95,3	-1,02
Liraglutido 1,8 mg	178	8,56	-1,48	53,7 <sup>1</sup>	94,9	-2,02
Placebo	175	8,42	-0,54	28,1 <sup>1</sup>	98,5	0,60
<b>Combinado com metformina (2.000 mg/dia) + glimepirida (4 mg/dia)</b>						
Liraglutido 1,8 mg	230	8,3	-1,33*	53,1 <sup>1</sup>	85,8	-1,81**
Placebo	114	8,3	-0,24	15,3 <sup>1</sup>	85,4	-0,42
Insulina glargina <sup>4</sup>	232	8,1	-1,09	45,8 <sup>1</sup>	85,2	1,62
<b>Terapêutica adjuvante com SGLT2i<sup>5</sup> ± metformina (≥1500 mg/dia)</b>						
Liraglutido 1,8 mg	203	8,00	-1,02***	54,8***	91,0	-2,92
Placebo	100	7,96	-0,28	13,9	91,4	-2,06

\*Superioridade (p<0,01) vs comparador ativo; \*\*Superioridade (p<0,0001) vs comparador ativo; \*\*\*Superioridade (p<0,001) vs comparador ativo, <sup>†</sup>Não-inferioridade (p<0,0001) vs comparador ativo

<sup>1</sup>todos os doentes; <sup>2</sup>monoterapia anterior com antidiabéticos orais; <sup>3</sup>Doentes anteriormente tratados com dieta

<sup>5</sup>A associação de Victoza com SGLT2i foi investigada com todas as doses aprovadas de SGLT2i

<sup>4</sup>A posologia da insulina glargina foi em tratamento aberto e aplicada de acordo com a norma orientadora de titulação de insulina que se segue. A titulação da dose de insulina glargina foi gerida pelo doente, seguindo as instruções do investigador:

### Norma orientadora para a titulação da insulina glargina

Automedição da GPJ*	Aumento da dose de insulina glargina (UI)
≤5,5 mmol/l (≤100 mg/dl) Alvo	Sem ajuste
>5,5 e <6,7 mmol/l (>100 e <120 mg/dl)	0 – 2 UI <sup>a</sup>
≥6,7 mmol/l (≥120 mg/dl)	2 UI

\* GPJ – Glicose Plasmática em Jejum.

<sup>a</sup> De acordo com a recomendação individual do investigador na visita anterior, dependendo, por exemplo, se o doente sofreu uma hipoglicemia.

#### Associação com insulina

Num ensaio clínico de 104 semanas, 57% dos doentes com diabetes tipo 2 tratados com insulina degludec em associação com metformina, alcançaram uma HbA<sub>1c</sub> alvo <7% e os restantes doentes continuaram num ensaio aberto de 26 semanas e foram aleatorizados para adicionar liraglutido ou uma dose única de insulina aspártico (com a refeição principal). No braço da insulina degludec + liraglutido, a dose de insulina foi reduzida em 20% para minimizar o risco de hipoglicemia. A adição de liraglutido resultou numa maior redução estatisticamente significativa da HbA<sub>1c</sub> (-0,73% para o liraglutido vs -0,40% para o comparador) e peso corporal (-3,03 vs 0,72 kg). A taxa de episódios de hipoglicemia (por doente ano de exposição) foi significativamente mais baixa do ponto de vista estatístico com a adição de liraglutido, quando comparada com a adição de uma dose única de insulina aspártico (1,0 vs 8,15; razão: 0,13; IC 95%: 0,08 a 0,21).

Num estudo clínico de 52 semanas, a adição de insulina detemir a 1,8 mg de liraglutido e metformina em doentes que não alcançaram os alvos glicémicos apenas com liraglutido e metformina, resultou numa diminuição de 0,54% da HbA<sub>1c</sub> desde o início do estudo, comparativamente a 0,20% no grupo de controlo a receber 1,8 mg de liraglutido e metformina. A perda de peso foi consistente. Houve um pequeno aumento na taxa de episódios de hipoglicemia ligeira (0,23 versus 0,03 ocorrências por doente anos).

No ensaio LEADER (ver subsecção Avaliação cardiovascular), 873 doentes foram tratados com insulina de pré-mistura (com ou sem medicamentos antidiabéticos orais) no início do estudo e, pelo menos, nas 26 semanas seguintes. A HbA<sub>1c</sub> média no início do estudo era de 8,7% para o liraglutido e placebo. À 26<sup>a</sup> semana a variação média estimada da HbA<sub>1c</sub> foi -1,4% e -0,5% para o liraglutido e placebo, respetivamente, com uma diferença entre tratamentos estimada em -0,9 [-1,00; -0,70]<sub>IC 95%</sub>. O perfil de segurança de liraglutido em associação com insulina de pré-mistura foi, de uma forma geral, comparável ao observado com o placebo em associação com insulina de pré-mistura (ver secção 4.8).

#### Utilização em doentes com compromisso renal

Num ensaio duplamente cego que comparou a eficácia e a segurança de 1,8 mg de liraglutido versus placebo, como adjuvante da insulina e/ou dos medicamentos antidiabéticos orais em doentes com diabetes tipo 2 e um compromisso renal moderado, o liraglutido foi superior ao tratamento com placebo na redução da HbA<sub>1c</sub> após 26 semanas (-1,05% vs -0,38%).

Um número significativamente mais elevado de doentes alcançou uma HbA<sub>1c</sub> abaixo de 7% com liraglutido comparativamente ao placebo (52,8% vs 19,5%). Observou-se uma diminuição do peso corporal em ambos os grupos: -2,4 kg com liraglutido vs -1,09 kg com placebo. Houve um risco comparável de episódios de hipoglicemia entre os dois grupos de tratamento. O perfil de segurança do liraglutido foi, de uma forma geral, semelhante ao observado noutros estudos com liraglutido.

- Proporção de doentes que alcançaram reduções da HbA<sub>1c</sub>

O liraglutido em monoterapia resultou numa proporção maior, estatisticamente significativa, de doentes que alcançaram HbA<sub>1c</sub> ≤6,5% após 52 semanas, quando comparado com doentes que receberam glicemipirida (37,6% para 1,8 mg e 28,0% para 1,2 mg vs 16,2% para o comparador).

O liraglutido em associação com metformina, glicemipirida, metformina e rosiglitazona, ou SGLT2i ± metformina resultou numa proporção maior, estatisticamente significativa, de doentes que alcançaram uma HbA<sub>1c</sub> ≤6,5% após 26 semanas, quando comparado com doentes que receberam estes fármacos isoladamente.

- Glicose plasmática em jejum

O tratamento com liraglutido isolado e em associação com um ou dois medicamentos antidiabéticos orais resultou numa redução da glicose plasmática em jejum de 13–43,5 mg/dl (0,72–2,42 mmol/l). Esta redução foi observada nas primeiras duas semanas de tratamento.

- Glicose pós-prandial

O liraglutido reduziu a glicose pós-prandial nas três refeições diárias em 31–49 mg/dl (1,68–2,71 mmol/l).

- Função das células beta

Os ensaios clínicos com liraglutido indicam uma melhoria da função das células beta com base em medições como, por exemplo, a avaliação do modelo de homeostase para a função das células beta (HOMA-B) e o rácio entre pró-insulina e insulina. Uma secreção de primeira e segunda fase melhorada da insulina, após 52 semanas de tratamento com liraglutido, foi demonstrada num subconjunto de doentes com diabetes tipo 2 (n=29).

- Peso corporal

O tratamento com liraglutido em associação com metformina, metformina e glimepirida, metformina e rosiglitazona ou SGLT2i com ou sem metformina foi associado a uma redução de peso sustentada no intervalo entre 0,86 kg e 2,62 kg em comparação com placebo.

Foi observada uma maior redução de peso com aumento do índice de massa corporal (IMC) no início do estudo.

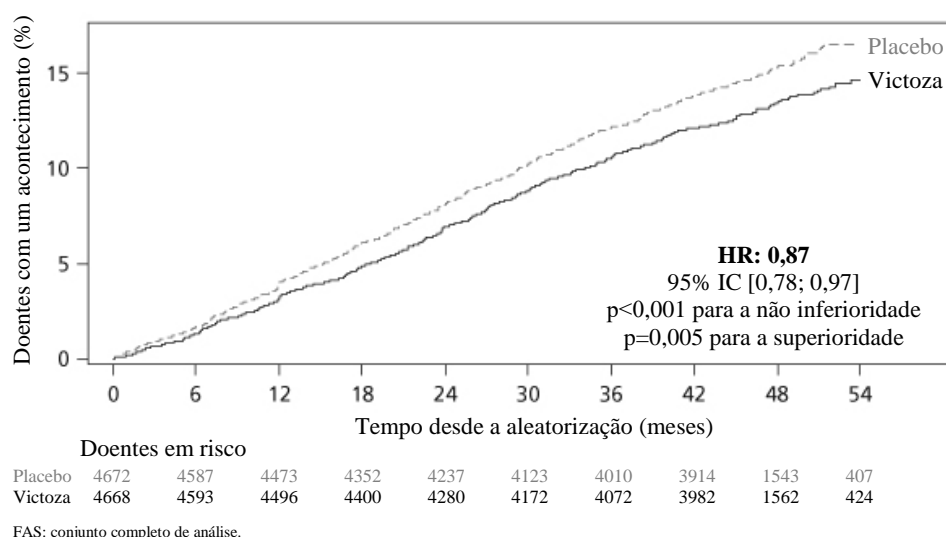
- Avaliação cardiovascular

A análise posterior dos efeitos adversos cardiovasculares graves (morte cardiovascular, enfarte do miocárdio, acidente vascular cerebral) de todos os ensaios de médio e longo prazo de fase 2 e 3 (de 26 até 100 semanas de duração), que incluíram 5.607 doentes (3.651 expostos a liraglutido), não mostrou qualquer aumento do risco cardiovascular (razão de incidência de 0,75 (IC 95% 0,35; 1,63) de liraglutido *versus* todos os comparadores.

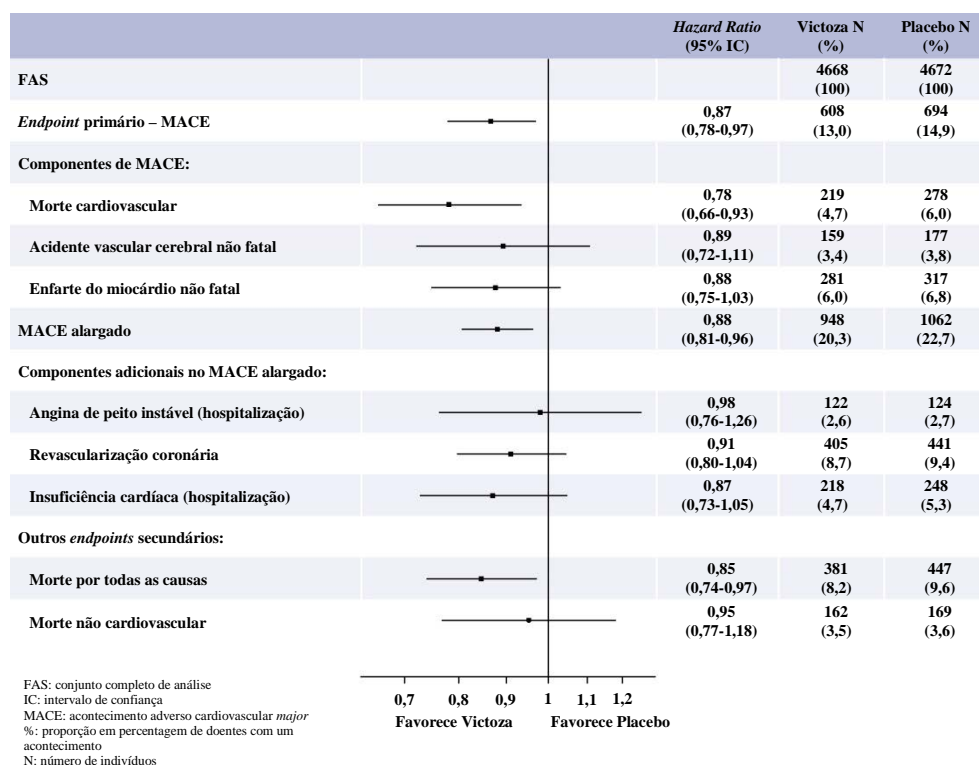
O ensaio *Liraglutide Effect and Action in Diabetes Evaluation of Cardiovascular Outcome Results* (LEADER), foi um ensaio clínico multicêntrico, em dupla ocultação, controlado com placebo. 9.340 doentes foram distribuídos de forma aleatorizada para liraglutido (4.668) ou para placebo (4.672), ambos em adição à terapêutica padrão para a HbA<sub>1c</sub> e para os fatores de risco cardiovascular (CV). O resultado principal ou estado vital no fim do ensaio esteve disponível para 99,7% e 99,6% dos participantes aleatorizados para liraglutido e placebo, respetivamente. A duração da observação foi de um mínimo de 3,5 anos e até um máximo de 5 anos. A população do estudo incluiu doentes com  $\geq 65$  anos (n=4.329) e  $\geq 75$  anos (n=836), e doentes com compromisso renal ligeiro (n=3.907), moderado (n= 1.934) ou grave (n=224). A idade média foi de 64 anos e o IMC médio foi de 32,5 kg/m<sup>2</sup>. A duração média da diabetes era de 12,8 anos.

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 foi superior na prevenção de MACE vs placebo (Figura 1). O *hazard ratio* estimado foi consistentemente inferior a 1 para todos os 3 componentes MACE.

O liraglutido também reduziu significativamente o risco de MACE alargado (MACE principal, angina de peito instável que levou a hospitalização, revascularização coronária ou hospitalização devido a insuficiência cardíaca) e outros *endpoints* secundários (Figura 2).



**Figura 1: Gráfico de Kaplan Meier referente ao tempo decorrido até ao primeiro MACE – população FAS**



**Figura 2: Gráfico de Forest, referente à análise dos tipos de acontecimentos cardiovasculares individuais – população FAS**

Foi observada uma redução significativa e sustentada da HbA<sub>1c</sub> desde o início do estudo até ao mês 36 com liraglutido vs placebo em adição à terapêutica padrão (-1,16% vs -0,77%; diferença entre tratamentos estimada (DTE) em -0,40% [-0,45; -0,34]). A necessidade de intensificação do tratamento com insulina foi reduzida em 48% com liraglutido vs placebo nos doentes sem tratamento anterior com insulina no início do estudo (*hazard ratio* (HR) 0,52 [0,48; 0,57]).

- Pressão arterial e frequência cardíaca

Ao longo dos ensaios de fase 3a, o liraglutido diminuiu a pressão arterial sistólica numa média de 2,3 a 6,7 mmHg desde o início do estudo e, comparativamente ao comparador, a diminuição foi de 1,9 a 4,5 mmHg. Foi observado um aumento médio da frequência cardíaca de 2 a 3 batimentos por minuto, desde o início do estudo, com liraglutido em ensaios clínicos a longo prazo, incluindo o LEADER. No ensaio LEADER não foi observado qualquer impacto clínico a longo prazo do aumento da frequência cardíaca no risco de acontecimentos cardiovasculares.

- **Avaliação microvascular**

No ensaio LEADER, os acontecimentos microvasculares incluíram resultados de nefropatia e retinopatia. A análise do tempo até ao primeiro acontecimento microvascular para liraglutido vs placebo teve um *HR* de 0,84 [0,73, 0,97]. O *HR* para liraglutido vs placebo foi de 0,78 [0,67, 0,92] para o tempo até ao primeiro acontecimento de nefropatia e de 1,15 [0,87, 1,52] para o tempo até ao primeiro acontecimento de retinopatia.

- **Imunogenicidade**

De forma consistente com as potenciais propriedades imunogénicas dos medicamentos que contêm proteínas ou péptidos, os doentes poderão desenvolver anticorpos anti-liraglutido na sequência do tratamento com liraglutido. Em média, 8,6% dos doentes desenvolveram anticorpos. A formação de anticorpos não foi associada a uma redução da eficácia do liraglutido.

### População pediátrica

Num ensaio duplamente cego que comparou a eficácia e segurança de Victoza 1,8 mg versus placebo, associado a metformina ± insulina, em adolescentes e crianças com 10 anos de idade ou mais com diabetes tipo 2, Victoza foi superior ao tratamento com placebo na redução da HbA<sub>1c</sub> após 26 semanas (-1,06, [-1,65, 0,46]). A diferença do tratamento na HbA<sub>1c</sub> foi de 1,3% após 26 semanas adicionais de extensão aberta do ensaio, confirmando o controlo glicémico sustentado de Victoza.

O perfil de eficácia e segurança de Victoza foi comparável ao observado na população adulta tratada com Victoza. Com base no controlo glicémico adequado ou na tolerabilidade, em 30% dos indivíduos do ensaio foi mantida uma dose de 0,6 mg, em 17% a dose foi escalada para 1,2 mg e em 53% a dose foi escalada para 1,8 mg.

### Outros dados clínicos

Num ensaio aberto que comparou a eficácia e segurança de liraglutido (1,2 mg e 1,8 mg) e sitagliptina (um inibidor da DPP-4, a 100 mg) em doentes inadequadamente controlados com uma terapêutica com metformina (HbA<sub>1c</sub> média 8,5%), liraglutido foi estatisticamente superior, em ambas as doses, ao tratamento com sitagliptina na redução da HbA<sub>1c</sub> após 26 semanas (-1,24%, -1,50% vs -0,90%, p<0,0001). Os doentes tratados com liraglutido tiveram uma diminuição significativa do peso corporal, comparativamente aos doentes tratados com sitagliptina (-2,9 kg e -3,4 kg vs -1,0 kg, p<0,0001). Uma maior proporção de doentes tratados com liraglutido sentiram temporariamente náuseas vs os doentes tratados com sitagliptina (20,8% e 27,1% para o liraglutido vs 4,6% para a sitagliptina). As reduções da HbA<sub>1c</sub> e superioridade vs a sitagliptina, observadas após 26 semanas de tratamento com liraglutido (1,2 mg e 1,8 mg), mantiveram-se após 52 semanas de tratamento (-1,29% e -1,51% vs -0,88%, p<0,0001). A transferência de doentes da sitagliptina para liraglutido após 52 semanas de tratamento, resultou numa redução adicional e estatisticamente significativa da HbA<sub>1c</sub> (-0,24% e -0,45%, IC 95%: -0,41 a -0,07 e -0,67 a -0,23) na semana 78, mas não houve um grupo de controlo formal.

Num ensaio aberto que comparou a eficácia e segurança de 1,8 mg de liraglutido uma vez ao dia e 10 mcg de exenatido duas vezes ao dia em doentes inadequadamente controlados com uma terapêutica com metformina e/ou sulfonilureia (HbA<sub>1c</sub> média de 8,3%), liraglutido foi estatisticamente superior ao tratamento com exenatido na redução da HbA<sub>1c</sub> após 26 semanas (-1,12% vs -0,79%; diferença entre tratamentos estimada em: -0,33; IC 95%: -0,47 a -0,18). Um número significativamente maior de doentes alcançou uma HbA<sub>1c</sub> inferior a 7% com liraglutido comparativamente ao exenatido (54,2% vs 43,4%, p=0,0015). Ambos os tratamentos resultaram numa perda média de peso corporal de aproximadamente 3 kg. A transferência de doentes de exenatido para liraglutido resultou, após 26 semanas de tratamento, numa redução adicional e estatisticamente significativa da HbA<sub>1c</sub> (-0,32%, IC 95%: -0,41 a -0,24) na semana 40, mas não houve um grupo de controlo formal. Durante as 26 semanas, ocorreram 12 acontecimentos graves em 235 doentes (5,1%) a utilizar liraglutido, face a 6 acontecimentos adversos graves em 232 doentes (2,6) a utilizar exenatido. Não se verificou um padrão consistente no que respeita a acontecimentos nas classes de sistemas de órgãos.

Num ensaio aberto que comparou a eficácia e segurança de 1,8 mg de liraglutido com 20 mcg de lixisenatido em 404 doentes inadequadamente controlados com uma terapêutica com metformina (HbA<sub>1c</sub> média de 8,4%), liraglutido foi superior ao lixisenatido na redução da HbA<sub>1c</sub> após 26 semanas de tratamento (-1,83% vs -1,21%, p<0,0001). Um número significativamente maior de doentes alcançou uma HbA<sub>1c</sub> inferior a 7% com liraglutido comparativamente a lixisenatido (74,2% vs 45,5%, p=0,0001), bem como uma HbA<sub>1c</sub> alvo inferior ou igual a 6,5% (54,6% vs 26,2%, p<0,0001). A perda de peso corporal foi observada em ambos os braços do tratamento (-4,3 kg com liraglutido e -3,7 kg com lixisenatido). Os acontecimentos adversos gastrointestinais foram notificados mais frequentemente no tratamento com liraglutido (43,6% vs 37,1%).

## **5.2 Propriedades farmacocinéticas**

### Absorção

A absorção de liraglutido após a administração subcutânea é lenta, atingindo uma concentração máxima 8–12 horas após a administração da dose. A concentração máxima de liraglutido estimada foi de 9,4 nmol/l (peso corporal médio de aproximadamente 73 kg) para uma única dose subcutânea de 0,6 mg de liraglutido. Com 1,8 mg de liraglutido, a concentração média de liraglutido no estado estacionário (AUC<sub>τ/24</sub>) atingiu aproximadamente 34 nmol/l (peso corporal médio de aproximadamente 76 kg). A exposição ao liraglutido diminuiu com o aumento do peso corporal. A exposição ao liraglutido aumentou proporcionalmente com a dose. O coeficiente de variação intraindivíduo do liraglutido AUC foi de 11% após a administração de uma dose única. A biodisponibilidade absoluta do liraglutido após a administração subcutânea é de aproximadamente 55%.

### Distribuição

O volume de distribuição aparente após a administração subcutânea é de 11–17 l. O volume médio de distribuição após a administração intravenosa de liraglutido é de 0,07 l/kg. O liraglutido liga-se extensamente às proteínas plasmáticas (>98%).

### Biotransformação

Nas 24 horas após a administração de uma dose única de liraglutido marcada radioativamente [<sup>3</sup>H] a indivíduos saudáveis, o principal componente no plasma foi o liraglutido intacta. Foram detetados dois metabolitos plasmáticos menores (≤9% e ≤5% da exposição total do plasma à radioatividade). O liraglutido é metabolizado de forma semelhante à das proteínas de grandes dimensões sem que um órgão específico tenha sido identificado como a principal via de eliminação.

### Eliminação

Após uma dose de [<sup>3</sup>H]-liraglutido, não foi detetado liraglutido intacta 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 uma dose única de liraglutido é de aproximadamente 1,2 l/h com uma semivida de eliminação de aproximadamente 13 horas.

### Populações especiais

#### *Doentes idosos*

A idade não teve qualquer efeito clinicamente relevante na farmacocinética do liraglutido com base nos resultados de um estudo de farmacocinética em indivíduos saudáveis e análise de dados farmacocinéticos na população de doentes (18 a 80 anos).



### *Género*

O género não apresentou qualquer efeito clinicamente significativo na farmacocinética do liraglutido com base nos resultados da análise dos dados farmacocinéticos na população de doentes do sexo masculino e do sexo feminino e de um estudo de farmacocinética em indivíduos saudáveis.

### *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 de etnia Branca, Africana, Asiática e Hispânica.

### *Obesidade*

A análise farmacocinética da população sugere que o índice de massa corporal (IMC) não tem qualquer efeito significativo na farmacocinética do liraglutido.

### *Compromisso hepático*

A farmacocinética do liraglutido foi avaliada em doentes com um grau variável de compromisso hepático, num ensaio de dose única. 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. A exposição ao liraglutido foi reduzida em 33%, 14%, 27% e 26% 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, respetivamente.

De igual forma, num ensaio clínico de 26 semanas, os doentes com diabetes tipo 2 e um compromisso renal moderado (CrCl 30–59 ml/min, ver secção 5.1) tiveram uma exposição ao liraglutido 26% mais baixa, comparativamente a um ensaio separado que incluiu doentes com diabetes tipo 2 com função renal normal ou compromisso renal ligeiro.

### *População pediátrica*

As propriedades farmacocinéticas foram avaliadas em ensaios clínicos na população pediátrica com diabetes tipo 2 com 10 anos de idade ou mais. A exposição ao liraglutido em adolescentes e crianças foi comparável à observada na população adulta.

## **5.3 Dados de segurança pré-clínica**

Os dados não clínicos não revelam quaisquer perigos 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 2 anos em ratos e ratinhos. Nos ratos não se observou um nível de acontecimentos adversos não observados (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 Victoza 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 em coelhos. O crescimento neonatal foi reduzido em ratas enquanto foram expostas a Victoza, 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 calorias.

## **6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS**

### **6.1 Lista dos excipientes**

Fosfato dissódico di-hidratado  
Propilenoglicol  
Fenol  
Água para preparações injetáveis

### **6.2 Incompatibilidades**

As substâncias adicionadas ao Victoza podem causar degradação do liraglutido. Na ausência de estudos de compatibilidade, este medicamento não pode 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.  
Armazenar afastado do congelador.

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

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 multidoso pré-cheia, em polipropileno e poliacetal.

Cada caneta contém 3 ml de solução, administrando 30 doses de 0,6 mg, 15 doses de 1,2 mg ou 10 doses de 1,8 mg.

Tamanhos de embalagem: 1, 2, 3, 5 ou 10 canetas pré-cheias.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

### **6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento**

Victoza não deve ser utilizado se não tiver um aspeto límpido e incolor ou quase incolor.  
Victoza não deve ser utilizado se tiver sido congelado.

Victoza pode ser administrado com agulhas até um comprimento de 8 mm e com uma espessura de 32G. A caneta foi concebida para ser utilizada com agulhas descartáveis NovoFine ou NovoTwist. O doente deve ser aconselhado a rejeitar a agulha de acordo com as exigências locais após cada injeção e a guardar a caneta sem a agulha colocada. Tal impede contaminações, infeções e fugas. Também garante que a dose seja precisa.

**7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

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

**8. NÚMERO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

EU/1/09/529/001-005

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

Data da primeira autorização: 30 de junho de 2009  
Data da última renovação: 11 de abril de 2014

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

Nome e endereço do fabricante da substância ativa de origem biológica

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

Nome e endereço do fabricante responsável pela libertação do lote

Novo Nordisk A/S  
Novo Allé  
DK-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 n.º 7 do artigo 107.º-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**

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

**2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)**

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

**3. LISTA DOS EXCIPIENTES**

Fosfato dissódico di-hidratado, propilenoglicol, fenol, água para preparações injetáveis

**4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

Solução injetável

1 caneta  
2 canetas  
3 canetas  
5 canetas  
10 canetas

Cada caneta contém 3 ml de solução, administrando 30 doses de 0,6 mg, 15 doses de 1,2 mg ou 10 doses de 1,8 mg.

**5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.  
Via subcutânea

A caneta de Victoza foi concebida para ser utilizada com agulhas descartáveis NovoFine ou NovoTwist.  
As agulhas não estão incluídas.

**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. Não congelar.

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(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

EU/1/09/529/001 1 x 3 ml  
EU/1/09/529/002 2 x 3 ml  
EU/1/09/529/003 3 x 3 ml  
EU/1/09/529/004 5 x 3 ml  
EU/1/09/529/005 10 x 3 ml

**13. NÚMERO DO LOTE**

Lote

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

Victoza

**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**

Victoza 6 mg/ml injetável  
liraglutido  
Via subcutânea

**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 utilizador**

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

#### **1. O que é Victoza e para que é utilizado**

Victoza contém a substância ativa liraglutido. Ajuda o seu corpo a reduzir o seu nível de açúcar no sangue apenas quando este nível é demasiado elevado. Também abranda a passagem dos alimentos através do estômago e pode ajudar a prevenir doenças do coração.

Victoza é utilizado sem outros medicamentos para a diabetes se os seus níveis de açúcar no sangue não estiverem apropriadamente controlados apenas com a dieta e o exercício físico, e se não puder utilizar metformina (outro medicamento para a diabetes).

Victoza é utilizado com outros medicamentos para a diabetes, quando os mesmos não são suficientes para controlar os seus níveis de açúcar no sangue. Estes podem incluir:

- antidiabéticos orais (tais como metformina, pioglitazona, sulfonilureia, inibidores do co-transportador de sódio e glicose 2 (SGLT2i)) e/ou insulina.

#### **2. O que precisa de saber antes de utilizar Victoza**

##### **Não utilize Victoza**

- 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 Victoza.
- se tem ou teve uma doença do pâncreas.

Este medicamento não deverá ser utilizado se tiver diabetes tipo 1 (o seu corpo não produz qualquer insulina) ou cetoacidose diabética (uma complicação da diabetes com um nível alto de açúcar no sangue e aumento do esforço para respirar). O medicamento não é uma insulina, pelo que não deve ser usado para substituir a insulina.

A utilização de Victoza não é recomendada se está a fazer diálise.

A utilização de Victoza não é recomendada se tem uma doença grave do fígado.

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

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

Caso tenha sintomas de pancreatite aguda, tais como uma dor de estômago persistente e grave, deverá consultar imediatamente o seu médico (ver secção 4).

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

Ao iniciar o tratamento com Victoza pode, em alguns casos, sofrer perda de fluidos/desidratação, como por exemplo em caso de vômitos, náuseas e diarreia. É importante evitar a desidratação bebendo bastantes líquidos. Contacte o seu médico se tiver quaisquer perguntas ou preocupações.

### **Crianças e adolescentes**

Victoza pode ser utilizado em adolescentes e crianças com 10 anos de idade ou mais. Não estão disponíveis dados em crianças com menos de 10 anos de idade.

### **Outros medicamentos e Victoza**

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 utilizar medicamentos contendo qualquer uma das seguintes substâncias ativas:

- Sulfonilureia (como, por exemplo, glimepirida ou glibenclamida) ou insulina. Poderá ter uma hipoglicemia (nível baixo de açúcar no sangue) se utilizar Victoza com uma sulfonilureia ou insulina, já que as sulfonilureias e a insulina aumentam o risco de hipoglicemia. Quando utilizar estes medicamentos em conjunto pela primeira vez, o seu médico poderá dizer-lhe que diminua a dose da sulfonilureia ou da insulina. Consulte a secção 4 para conhecer os sinais de aviso de um nível baixo de açúcar no sangue. Se também estiver a tomar uma sulfonilureia (como, por exemplo, glimepirida ou glibenclamida) ou insulina, o seu médico poderá pedir-lhe para medir os níveis de açúcar no sangue. Esta medição ajudará o seu médico a decidir se a dose de sulfonilureia ou de insulina precisa de ser alterada.
- Se estiver a utilizar insulina, o seu médico informá-lo-á de como reduzir a dose de insulina e recomendar-lhe-á que monitorize mais frequentemente a sua glicemia, de modo a evitar hiperglicemia (nível elevado de açúcar no sangue) e cetoacidose diabética (uma complicação da diabetes que ocorre quando o organismo não é capaz de quebrar a glicose, devido a insuficiência em insulina).
- Varfarina ou outro medicamento anticoagulante oral. Poderá ser necessário fazer análises ao sangue mais frequentemente para determinar a capacidade de coagulação do seu sangue.

### **Gravidez e amamentação**

Informe o seu médico se está, pensa que poderá estar ou estiver a planear ficar grávida. Victoza não deve ser utilizado durante a gravidez, dado desconhecer-se se pode prejudicar o feto.

Desconhece-se se Victoza passa para o leite materno; assim, não utilize este medicamento se estiver a amamentar.

### **Condução de veículos e utilização de máquinas**

O nível baixo de açúcar no sangue (hipoglicemia) pode reduzir a sua capacidade de concentração. Evite conduzir ou utilizar máquinas se sentir sintomas de hipoglicemia. Veja a secção 4 para os sinais de aviso de nível baixo de açúcar no sangue. Para mais informações sobre este assunto consulte o seu médico.

### **Informação importante sobre alguns dos componentes de Victoza**

Este medicamento contém menos de 1 mmol de sódio (23 mg) por dose. Isto significa que é basicamente 'isento de sódio'.

### **3. Como utilizar Victoza**

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

- A dose inicial é de 0,6 mg uma vez por dia, durante, pelo menos, uma semana.
- O seu médico irá informá-lo quando deverá aumentar a dose para 1,2 mg uma vez por dia.
- O seu médico poderá dizer-lhe para aumentar ainda mais a dose para 1,8 mg uma vez por dia, se a glicose sanguínea não estiver adequadamente controlada com uma dose de 1,2 mg.

Não altere a dose a menos que o seu médico lhe diga para o fazer.

Victoza é administrado na forma de uma injeção sob a pele (via subcutânea). Não injete a solução numa veia ou num músculo. Os melhores pontos para se autoinjetar são a parte da frente das coxas, a barriga ao nível da cintura (abdómen) ou o braço.

Pode administrar a injeção a qualquer hora do dia, independentemente das refeições. Quando tiver escolhido a hora mais conveniente, é preferível injetar Victoza sensivelmente à mesma hora do dia.

Antes de utilizar a caneta pela primeira vez, o seu médico ou enfermeiro irá mostrar-lhe como utilizá-la.

São fornecidas instruções pormenorizadas no verso deste folheto.

#### **Se utilizar mais Victoza do que deveria**

Se utilizar mais Victoza do que deveria, deve informar o seu médico imediatamente. Poderá necessitar de tratamento médico. Poderá sentir náuseas, vômitos, diarreia ou níveis baixos de açúcar no sangue (hipoglicemia). Consulte a secção 4 para conhecer os sinais de aviso de um nível baixo de açúcar no sangue.

#### **Caso se tenha esquecido de utilizar Victoza**

Caso se tenha esquecido de tomar uma dose, utilize Victoza assim que se lembrar.

Contudo, se tiverem passado mais de 12 horas desde a hora em que deveria ter utilizado Victoza, ignore a dose não administrada. Tome a próxima dose como é normal no dia seguinte.

Não tome uma dose adicional nem aumente a dose no dia seguinte para compensar a dose que se esqueceu de tomar.

#### **Se parar de utilizar Victoza**

Não interrompa a utilização de Victoza sem falar com o seu médico. Se interromper a utilização, os níveis de açúcar no sangue poderão aumentar.

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**

Frequentes: podem afetar até 1 em 10 pessoas

- Hipoglicemia (nível baixo de açúcar no sangue). 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, sensação de desorientação, dificuldade de concentração, 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. Esta situação é mais provável de acontecer se também estiver a tomar uma sulfonilureia ou insulina. O seu médico poderá reduzir a dose destes medicamentos antes de começar a utilizar Victoza.

Raros: podem afetar até 1 em 1.000 pessoas

- Uma reação alérgica grave (reação anafilática) com sintomas adicionais, tais como problemas respiratórios, inchaço da garganta e da cara, batimento rápido do coração, etc. Se sentir estes sintomas, deve procurar ajuda médica imediatamente e informar o seu médico o mais rapidamente possível.
- Obstrução intestinal. Uma forma grave de prisão de ventre com sintomas adicionais, tais como dor de estômago, barriga inchada, vômitos, etc.

Muito raros: podem afetar até 1 em 10.000 pessoas

- Casos de inflamação do pâncreas (pancreatite). A pancreatite pode ser uma situação médica grave, potencialmente ameaçadora para a vida. Pare de tomar Victoza 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

- Náuseas (sensação de má disposição). Este sintoma normalmente desaparece com o tempo.
- Diarreia: Este sintoma normalmente desaparece com o tempo.

Frequentes

- Vômitos.

Ao iniciar o tratamento com Victoza pode, em alguns casos, sofrer perda de fluidos/desidratação, por exemplo em caso de vômitos, náuseas e diarreia. É importante evitar a desidratação bebendo bastantes líquidos.

- Dor de cabeça
- Indigestão
- Estômago inflamado (gastrite). Os sinais incluem dor de estômago, náuseas e vômitos.
- Refluxo gastroesofágico (RGE). Os sinais incluem azia.
- Barriga (abdómen) dorida ou inchada
- Desconforto abdominal
- Prisão de ventre
- Gases (flatulência)
- Diminuição do apetite
- Bronquite
- Constipação
- Tonturas
- Aumento da pulsação
- Cansaço
- Dor de dentes
- Reações no local da injeção (tais como nódoa negra, dor, irritação, comichão e erupção na pele)
- Aumento de enzimas pancreáticas (como a lipase e a amilase).

Pouco frequentes: podem afetar até 1 em 100 pessoas

- Reações alérgicas, tais como prurido (comichão) e urticária (um tipo de erupção na pele)
- Desidratação, por vezes com uma diminuição da função dos rins
- Mal-estar (sensação de indisposição)
- Pedras na vesícula



- Inflamação da vesícula biliar
- Alteração do paladar
- Um atraso no esvaziamento do estômago.

### **Comunicação de efeitos indesejáveis**

Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico, enfermeiro ou farmacêutico. 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 Victoza**

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

Não utilize este medicamento 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 de abrir:

Conservar no frigorífico (2°C–8°C). Não congelar. Mantenha afastado do congelador.

### Durante a utilização:

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

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 Victoza**

- 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 o fosfato dissódico di-hidratado, propilenoglicol, fenol, água para preparações injetáveis.

### **Qual o aspeto de Victoza e conteúdo da embalagem**

Victoza é fornecido como uma solução injetável transparente e incolor ou quase incolor, numa caneta pré-cheia. Cada caneta contém 3 ml de solução, administrando 30 doses de 0,6 mg, 15 doses de 1,2 mg ou 10 doses de 1,8 mg.

Victoza está disponível em embalagens com 1, 2, 3, 5 ou 10 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 PARA A UTILIZAÇÃO DA CANETA DE VICTOZA

**Leia atentamente as instruções que se seguem antes de utilizar a sua caneta.**

A sua caneta é fornecida com 18 mg de liraglutido. Pode selecionar doses de 0,6 mg, 1,2 mg e 1,8 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 32G (0,25/0,23 mm).

### Agulha (exemplo)



### Caneta de Victoza



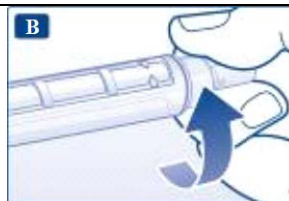
### Prepare a sua caneta

**Verifique o nome e a cor do rótulo** da sua caneta, para se certificar de que contém liraglutido. A utilização do medicamento errado pode causar danos graves.

Retire a tampa da caneta.



Retire o selo de proteção de uma nova agulha descartável. Enrosque a agulha firmemente e a direito na caneta.



Retire a proteção exterior da agulha e guarde-a para a usar posteriormente.



Retire a proteção interior da agulha e deite-a fora.



⚠ Utilize sempre uma agulha nova em cada injeção. Este procedimento reduz o risco de contaminação, infeção, fugas de liraglutido, entupimento das agulhas e doses incorretas.

⚠ Tenha o cuidado de não dobrar nem danificar a agulha.





⚠ Nunca tente voltar a colocar a proteção interior da agulha. Pode picar-se com a agulha.





### Cuidados a ter com a sua caneta

- Não tente reparar a caneta ou desmontá-la.
- Mantenha a caneta longe do pó, sujidade e todo o tipo de líquidos.
- Limpe a caneta com um pano humedecido com um detergente suave.
- Não tente lavá-la, mergulhá-la em água ou lubrificá-la – isto poderá danificar a caneta.

### ⚠ Informações importantes

- Não partilhe a sua caneta ou as agulhas com outras pessoas.
- Mantenha a sua caneta longe do alcance de outras pessoas, especialmente de crianças.

<p><b>Verifique o fluxo com cada caneta nova</b></p> <p><b>Verifique o fluxo antes da sua primeira injeção com cada caneta nova. Se a sua caneta já está a ser utilizada, veja a secção ‘Selecione a sua dose’, passo H.</b></p> <p>Rode o seletor de dose até o símbolo de verificação do fluxo ficar alinhado com o indicador de dose.</p>	<p><b>E</b></p>  <p>Símbolo de verificação de dose selecionado</p>
<p>Mantenha a caneta com a agulha virada para cima. Bata levemente algumas vezes no cartucho com o dedo. Isto fará com que as bolhas de ar se acumulem na parte de cima do cartucho.</p>	<p><b>F</b></p> 
<p>Mantenha a agulha virada para cima e pressione o botão injetor até 0 mg ficar alinhado com o indicador de dose.</p> <p>Deverá aparecer uma gota de liraglutido na ponta da agulha. Se não aparecer qualquer gota, repita os passos <b>E</b> a <b>G</b> até ao máximo de quatro vezes.</p> <p>Se continuar a não aparecer qualquer gota de liraglutido, mude a agulha e repita, mais uma vez, os passos <b>E</b> a <b>G</b>.</p> <p>Se mesmo assim continuar a não aparecer uma gota de liraglutido, não utilize a caneta. Isto indica que a caneta está avariada e é necessário utilizar uma nova.</p>	<p><b>G</b></p> 
<p>⚠ Se tiver deixado cair a caneta sobre uma superfície dura ou suspeitar de que há algo de errado com a mesma, coloque sempre uma nova agulha descartável e verifique o fluxo antes de se injetar.</p>	
<p><b>Selecione a sua dose</b></p> <p><b>Verifique sempre se o indicador de dose está alinhado com 0 mg.</b></p> <p>Rode o seletor de dose até a dose necessária ficar alinhada com o indicador de dose (0,6 mg, 1,2 mg ou 1,8 mg).</p> <p>Se tiver selecionado uma dose errada por engano, basta alterá-la rodando o seletor de dose para trás ou para a frente até a dose correta ficar alinhada com o indicador de dose.</p> <p>Tenha o cuidado de não carregar no botão injetor quando rodar o seletor de dose para trás, pois o liraglutido poderá sair.</p> <p>Se o seletor de dose parar antes da dose necessária ficar alinhada com o indicador de dose, significa que a caneta já não contém liraglutido suficiente para uma dose completa. Nesse caso, poderá:</p>	<p><b>H</b></p>  <p>0,6 mg selecionados</p> <p>1,2 mg selecionados</p> <p>1,8 mg selecionados</p>

<p><b>Dividir a dose por duas injeções:</b> Rode o seletor de dose em qualquer direção até 0,6 mg ou 1,2 mg ficarem alinhados com o indicador de dose. Injete a dose. Depois, prepare uma nova caneta para a injeção e injete o restante número de mg para completar a sua dose.</p> <p>Só pode dividir a dose entre a caneta que está a utilizar e uma caneta nova se receber formação ou for aconselhado pelo seu profissional de saúde. Use uma calculadora para planear as doses. Se dividir mal as doses, pode injetar liraglutido a mais ou a menos.</p> <p><b>Injetar a dose completa com uma caneta nova:</b> Se o seletor de dose parar antes de 0,6 mg ficarem alinhados com o indicador de dose, prepare uma nova caneta e injete a dose completa com a nova caneta.</p>	
<p>⚠ Não tente selecionar doses diferentes de 0,6 mg, 1,2 mg ou 1,8 mg. Os números apresentados no visor devem alinhar rigorosamente com o indicador de dose, para garantir que obtém a dose correta.</p> <p>O seletor de dose emite um clique quando é rodado. Não utilize estes cliques para selecionar a sua dose.</p> <p>Não utilize a escala do cartucho para medir a quantidade de liraglutido a injetar – a escala não é suficientemente precisa.</p>	
<p><b>Injete a sua dose</b></p> <p><b>Insira a agulha sob a pele utilizando a técnica de injeção indicada pelo seu médico ou enfermeiro. Depois, siga as instruções abaixo:</b></p> <p>Pressione o botão injetor para injetar, até 0 mg ficar alinhado com o indicador de dose. Tenha o cuidado de não tocar no visor com os outros dedos ou pressionar o seletor de dose para os lados quando se injetar, dado que pode bloquear a injeção. Mantenha o botão injetor pressionado e deixe a agulha sob a pele durante, pelo menos, 6 segundos. Isto é para assegurar a administração da dose completa.</p>	
<p>Retire a agulha. Em seguida, poderá ver uma gota de liraglutido na ponta da agulha. Isto é normal e não afeta a sua dose.</p>	
<p>Coloque a ponta da agulha na proteção exterior sem tocar na agulha ou na proteção exterior da agulha.</p>	
<p>Quando a agulha estiver tapada, empurre cuidadosamente a proteção exterior até estar totalmente colocada. Em seguida, desenrosque a agulha. Deite a agulha fora com cuidado e volte a colocar a tampa da caneta. Quando a caneta estiver vazia, deite-a fora sem a agulha colocada. Deite a caneta e a agulha fora de acordo com as exigências locais.</p>	

- ⚠ Retire sempre a agulha após cada injeção e guarde a sua caneta sem a agulha colocada.
- ⚠ Este procedimento reduz o risco de contaminação, infecção, fugas de liraglutido, entupimento das agulhas e doses incorretas.
- ⚠ Os profissionais de saúde têm de ter muito cuidado ao manusear agulhas já usadas – para evitar ferimentos provocados pelas agulhas e infecções cruzadas.