

ANEXO I

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

1. NOME DO MEDICAMENTO

Victoza 6 mg/ml, solução injectável numa caneta pré-cheia

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

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

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

Lista completa dos excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Solução injectável numa caneta pré-cheia (injecção).

Solução isotónica límpida e incolor; pH=8.15.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Victoza é indicado no tratamento de adultos com diabetes mellitus tipo 2 para alcançar o controlo glicémico:

Em combinação com:

- Metformina ou uma sulfonilureia, em doentes com um controlo glicémico insuficiente, apesar da dose máxima tolerada de monoterapia com metformina ou sulfonilureia.

Em combinação com:

- Metformina e uma sulfonilureia ou metformina e uma tiazolidinediona em doentes com um controlo glicémico insuficiente, apesar da terapia dual.

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.

Victoza pode ser adicionado à terapia já existente com metformina ou a uma terapia de combinação com metformina e tiazolidinediona. A dose de metformina e tiazolidinediona já a ser administrada pode continuar sem alterações.

Victoza pode ser adicionado à terapia já existente com sulfonilureia ou a uma terapia de combinação com metformina e sulfonilureia. Quando Victoza é adicionado à terapia com sulfonilureia, deve ser tida em consideração uma redução da dose de sulfonilureia para reduzir o risco de hipoglicemia (ver secção 4.4).

A auto-monitorização da glicose sanguínea não é necessária para ajustar a dose de Victoza. Contudo, no início do tratamento com Victoza em combinação com uma sulfonilureia, a auto-monitorização da glicose sanguínea poderá ser necessária para ajustar a dose de sulfonilureia.

Populações especiais

Idosos (> 65 anos de idade): Não é necessário qualquer ajuste da dose com base na idade. A experiência terapêutica em doentes com idades ≥ 75 anos é limitada (ver secção 5.2).

Compromisso renal: Não é necessário um ajuste de dose para doentes com compromisso renal ligeiro (depuração da creatinina 60-90 ml/min). Existe uma experiência terapêutica muito limitada em doentes com um compromisso renal moderado (depuração da creatinina de 30-59 ml/min) e não existe experiência terapêutica em doentes com compromisso renal grave (depuração da creatinina inferior a 30 ml/min). Victoza não pode, actualmente, ser recomendado para utilização em doentes com compromisso renal moderado e grave, incluindo doentes com doença renal em estado terminal (ver secção 5.2).

Compromisso hepático: A experiência terapêutica em doentes com todos os graus de compromisso hepático é, actualmente, demasiado limitada para recomendar a sua utilização em doentes com compromisso hepático ligeiro, moderado ou grave (ver secção 5.2).

População pediátrica: Victoza não é recomendado em crianças com idade inferior a 18 anos, devido à ausência de dados de segurança e eficácia.

Modo de administração

Victoza **não** deve ser administrado por via intravenosa ou intramuscular.

Victoza é administrado uma vez por dia em qualquer altura, independentemente das refeições, e pode ser injectado 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 injectar 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 Contra-indicações

Hipersensibilidade à substância activa ou a qualquer um dos excipientes.

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

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

Existe uma experiência limitada em doentes com insuficiência cardíaca congestiva New York Heart Association (NYHA) classe I-II. Não existe experiência em doentes com insuficiência cardíaca congestiva NYHA classe III-IV.

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

A utilização de análogos do GLP-1 foi associada a risco de pancreatite. Foram notificadas poucas ocorrências de pancreatite aguda. Os doentes devem ser informados sobre o sintoma característico da pancreatite aguda: dor abdominal persistente e grave. Se houver suspeita de pancreatite, deverá ser interrompida a administração de Victoza e de outros medicamentos potencialmente suspeitos.

Foram comunicados acontecimentos adversos, incluindo calcitonina no sangue, bócio e neoplasia da tiróide, em ensaios clínicos, especialmente em doentes com doença pré-existente da tiróide (ver secção 4.8).

Os doentes a receber Victoza em combinação com uma sulfonilureia 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.

Foram comunicados sinais e sintomas de desidratação, incluindo alteração da função renal, em doentes tratados com Victoza. Os doentes tratados com Victoza devem ser avisados do potencial risco de desidratação relacionado com efeitos secundários gastrointestinais e a tomarem precauções de modo a evitar a depleção de fluidos.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interacção

In vitro, liraglutido apresentou um potencial muito reduzido para envolvimento em interacções farmacocinéticas com outras substâncias activas 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 interacção não mostraram qualquer atraso clinicamente relevante da absorção. Alguns doentes tratados com liraglutido comunicaram pelo menos um episódio de diarreia aguda. A diarreia pode afectar a absorção de medicamentos administrados concomitantemente por via oral.

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 que 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%, respectivamente, 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 afectado quando co-administrados com o liraglutido.

Varfarina e outros derivados da cumarina

Não foi realizado qualquer estudo de interacção. Não é de excluir uma interacção clinicamente relevante com substâncias activas com baixa solubilidade ou com um índice terapêutico estreito como, por exemplo, a varfarina. No 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).

Insulina

A combinação do liraglutido com a insulina não foi avaliada, não sendo, por isso, recomendada.

4.6 Gravidez e aleitamento

Gravidez

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

Victoza 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 excretada 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.

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Não foram realizados estudos relativos aos efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas. 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 combinação com uma sulfonilureia.

4.8 Efeitos indesejáveis

Em cinco grandes ensaios clínicos de longo prazo, mais de 2500 doentes receberam tratamento apenas com Victoza ou em combinação com metformina, uma sulfonilureia (com ou sem metformina) ou metformina mais rosiglitazona.

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). Os efeitos indesejáveis são apresentados por ordem decrescente de gravidade dentro de cada classe de frequência.

As reacções 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 terapia com Victoza, estas reacções adversas gastrointestinais podem ocorrer mais frequentemente. Estas reacções 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 Victoza foi utilizado em combinação com uma sulfonilureia. A hipoglicemia grave foi observada principalmente quando combinado com uma sulfonilureia.

O Quadro 1 apresenta a lista das reacções adversas relacionadas, identificadas a partir de estudos combinados da Fase III com Victoza. O quadro apresenta reacções adversas que ocorreram com uma frequência $> 5\%$, se a frequência foi superior entre os doentes tratados com Victoza em relação aos doentes tratados com o comparador. O quadro também inclui reacções adversas com uma frequência $\geq 2\%$ se a frequência foi > 2 vezes à frequência nos indivíduos tratados com o comparador.

Tabela 1 Reações adversas identificadas a partir de estudos de fase III controlados, a longo prazo

Reacção adversa	Frequência de reacções adversas por grupo de tratamento			
	Liraglutido com metformina	Liraglutido com glimepirida	Liraglutido com metformina e glimepirida	Liraglutido com metformina e rosiglitazona
Infecções e infestações				
Nasofaringite		Frequente		Frequente
Bronquite			Frequente	
Doenças do metabolismo e da nutrição				
Hipoglicemia		Frequente	Muito frequente	Frequente
Anorexia	Frequente	Frequente	Frequente	Frequente
Diminuição do apetite	Frequente			Frequente
Doença do sistema nervoso central				
Cefaleia	Muito frequente		Frequente	Frequente
Tonturas	Frequente			
Doenças gastrointestinais				
Náuseas	Muito frequente	Frequente	Muito frequente	Muito frequente
Diarreia	Muito frequente	Frequente	Muito frequente	Muito frequente
Vómitos	Frequente	Frequente	Frequente	Muito frequente
Dispepsia	Frequente	Frequente	Frequente	Frequente
Dores no abdómen superior			Frequente	
Obstipação		Frequente	Frequente	Frequente
Gastrite	Frequente			
Flatulência				Frequente
Distensão abdominal				Frequente
Refluxo gastroesofágico				Frequente
Desconforto abdominal		Frequente		
Dor de dentes			Frequente	
Gastroenterite viral				Frequente
Perturbações gerais e alterações no local de administração				
Fadiga				Frequente
Pirexia				Frequente

Num ensaio clínico com Victoza em monoterapia, as taxas de hipoglicemia notificadas com Victoza foram inferiores às taxas notificadas em doentes tratados com um comparador activo (glimepirida). As ocorrências adversas mais frequentes foram gastrointestinais, bem como infecções e infestações.

Hipoglicemia

A maioria dos episódios de hipoglicemia confirmada em estudos clínicos foi menor. Não foram observados episódios de hipoglicemia grave no estudo com Victoza utilizado em monoterapia. A hipoglicemia grave pode ocorrer pouco frequentemente e foi observada principalmente, quando Victoza foi combinado com uma sulfonilureia (0,02 acontecimentos/indivíduo ano). Muito poucos episódios (0,001 eventos/indivíduo ano) foram observados com a administração de Victoza em combinação com antidiabéticos orais diferentes das sulfonilureias.

Reacções adversas gastrointestinais

Ao combinar Victoza 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 Victoza 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 terapia, 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 (depuração da creatinina 60-90 ml/min) podem sentir mais efeitos gastrointestinais quando tratados com liraglutido.

Interrupção

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

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 Victoza. Em média, 8,6% dos doentes desenvolveram anticorpos. A formação de anticorpos não foi associada a uma redução da eficácia de Victoza.

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

Reacções no local de injeção

Foi comunicada reacção no local de injeção em aproximadamente 2% dos indivíduos que receberam Victoza em ensaios controlados de longo prazo (26 semanas ou mais). Estas reacções foram geralmente ligeiras e não conduziram à interrupção do tratamento com Victoza.

Pancreatite

Foram comunicados poucos casos (<0,2%) de pancreatite aguda durante ensaios clínicos de longo prazo com Victoza.

Efeitos na tiróide

As taxas gerais de acontecimentos adversos da tiróide em todos os ensaios de médio e longo prazo são de 33,5, 30,0 e 21,7 acontecimentos por 1.000 indivíduos anos de exposição para o total do liraglutido, placebo e o total dos comparadores; 5,4, 2,1 e 1,2 acontecimentos, respectivamente, dizem respeito a acontecimentos adversos graves da tiróide.

As neoplasias da tiróide, o aumento da calcitonina no sangue e o bócio foram os acontecimentos adversos da tiróide mais frequentes.

As taxas por 1.000 indivíduos anos de exposição foram de 6,8, 10,9 e 5,4 dos doentes tratados com liraglutido, em comparação com 6,4, 10,7 e 2,1 dos doentes tratados com placebo e 2,4, 6,0 e 1,8 do total de doentes tratados com o comparador, respectivamente.

4.9 Sobredosagem

Num estudo clínico com Victoza, um doente com diabetes tipo 2 sofreu uma sobredosagem com uma dose única de 17,4 mg por via subcutânea (10 vezes a dose máxima de tratamento recomendada de 1,8 mg). Os efeitos da sobredosagem incluíram náuseas e vômitos graves, mas não hipoglicemia. O doente recuperou sem complicações.

Em caso de sobredosagem, deve ser iniciado um tratamento de apoio apropriado de acordo com os sinais e sintomas clínicos do doente.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: Outros medicamentos para redução da glicose sanguínea, excl. insulinas.
Código ATC: A10BX07

Modo de acção

O liraglutido é um análogo do GLP-1 com uma sequência 97% semelhante à do GLP-1 humano, que liga e activa o receptor de GLP-1. O receptor 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 acção prolongada baseia-se em três mecanismos: auto-associação, que resulta numa absorção lenta; ligação à albumina e maior estabilidade enzimática relativamente às enzimas dipeptidil peptidase IV (DPP-IV) e endopeptidase neutra (NEP), resultando numa longa semi-vida plasmática.

A acção do liraglutido é mediada por uma interacção específica com receptores 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 glucagon, 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 glucagon inibida. Inversamente, durante uma hipoglicemia o liraglutido diminui a secreção de insulina e não inviabiliza a secreção de glucagon. 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.

Efeitos farmacodinâmicos

O liraglutido tem uma duração de acção 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 clínica

Foram realizados cinco ensaios clínicos controlados, duplamente cegos e aleatórios para avaliar os efeitos de Victoza sobre o controlo glicémico. O tratamento com Victoza produziu melhorias clínica e estatisticamente significativas na hemoglobina glicosilada A_{1c} (HbA_{1c}), glicose plasmática em jejum e glicose pós-prandial quando comparado com o placebo.

Estes estudos incluíram 3978 doentes expostos com diabetes tipo 2 (2.501 indivíduos tratados com Victoza), 53,7% homens e 46,3% mulheres, 797 indivíduos (508 tratados com Victoza) com ≥ 65 anos de idade e 113 indivíduos (66 tratados com Victoza) com ≥ 75 anos de idade.

Foi realizado um estudo adicional, controlado, aleatório, em tratamento aberto, comparando o liraglutido com exenatido.

Controlo glicémico

Victoza em terapia de combinação, durante 26 semanas, com metformina, glimepirida ou metformina e rosiglitazona resultou em reduções estatisticamente significativas ($p < 0,0001$) e sustentadas da HbA_{1c} quando comparado com doentes que receberam o placebo (Quadros 2 e 3).

Quadro 2 Resultados de dois ensaios de 26 semanas. Victoza em combinação com metformina e Victoza em combinação com glimepirida.

Terapia adjuvante com metformina	1,8 mg de liraglutido + metformina ³	1,2 mg de liraglutido + metformina ³	placebo + metformina ³	glimepirida ² + metformina ³
N	242	240	121	242
HbA_{1c} Média (%)				
Linha de base	8,4	8,3	8,4	8,4
Alteração da linha de base	-1,00	-0,97	0,09	-0,98
Doentes (%) que atingiram				
HbA_{1c} <7%	42,4	35,3	10,8	36,3
Todos os doentes	66,3	52,8	22,5	56,0
Monoterapia anterior com Antidiabéticos orais				
Peso corporal médio (kg)				
Linha de base	88,0	88,5	91,0	89,0
Alteração da linha de base	-2,79	-2,58	-1,51	0,95

Terapia adjuvante com glimepirida	1,8 mg de liraglutido + glimepirida ²	1,2 mg de liraglutido + glimepirida ²	placebo + glimepirida ²	rosiglitazona ¹ + glimepirida ²
N	234	228	114	231
HbA_{1c} Média (%)				
Linha de base	8,5	8,5	8,4	8,4
Alteração da linha de base	-1,13	-1,08	0,23	-0,44
Doentes (%) que atingiram				
HbA_{1c} <7%	41,6	34,5	7,5	21,9
Todos os doentes	55,9	57,4	11,8	36,1
Monoterapia anterior com Antidiabéticos orais				
Peso corporal médio (kg)				
Linha de base	83,0	80,0	81,9	80,6
Alteração da linha de base	-0,23	0,32	-0,10	2,11

¹ Rosiglitazona, 4 mg/dia; ² glimepirida 4 mg/dia; ³ metformina 2.000 mg/dia

Quadro 3 Resultados de dois ensaios de 26 semanas. Victoza em combinação com metformina + rosiglitazona e Victoza em combinação com glimepirida + metformina.

Terapia adjuvante com metformina + rosiglitazona	1,8 mg de liraglutido + metformina ² + rosiglitazona ³	1,2 mg de liraglutido + metformina ² + rosiglitazona ³	placebo + metformina ² + rosiglitazona ³	N/A
N	178	177	175	
HbA_{1c} Média (%)				
Linha de base	8,56	8,48	8,42	

Alteração da linha de base	-1,48	-1,48	-0,54
Doentes (%) que atingiram			
HbA_{1c} <7%	53,7	57,5	28,1
Todos os doentes			
Peso corporal médio (kg)			
Linha de base	94,9	95,3	98,5
Alteração da linha de base	-2,02	-1,02	0,60
Terapia adjuvante com metformina + glimepirida	1,8 mg de liraglutido + metformina² + glimepirida⁴	N/A	Placebo + metformina² + glimepirida⁴
			insulina glargina¹ + metformina² + glimepirida⁴
N	230		114
HbA_{1c} Média (%)			
Linha de base	8,3		8,3
Alteração da linha de base	-1,33		-0,24
Doentes (%) que atingem			
HbA_{1c} <7%			
Todos os doentes	53,1		15,3
Peso corporal médio (kg)			45,8
Linha de base	85,8		85,4
Alteração da linha de base	-1,81		-0,42

¹ A posologia da insulina glargina foi em tratamento aberto e aplicada de acordo com a norma orientadora de titulação 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

Auto-medição 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 ^a
≥6.7 mmol/l (≥120 mg/dl)	2 UI

* GPJ – Glicose Plasmática em Jejum.

^a De acordo com a recomendação individual do investigador na visita anterior, dependendo, por exemplo, se o indivíduo sofreu uma hipoglicemia.

² Metformina 2.000 mg/dia; ³ rosiglitazona 4 mg duas vezes ao dia; ⁴ glimepirida 4 mg/dia.

Proporção de doentes que alcançaram reduções da HbA_{1c}

Victoza em combinação com metformina, glimepirida ou metformina e rosiglitazona, resultou numa proporção maior, estatisticamente significativa, de doentes ($p < 0,0001$) que alcançaram uma $HbA_{1c} \leq 6,5\%$ após 26 semanas, quando comparado com doentes que receberam estes fármacos.

Glicose plasmática em jejum

O tratamento com Victoza isolado ou em combinação 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

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

Função das células beta

Os estudos clínicos com Victoza 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 Victoza, foi demonstrada num subconjunto de doentes com diabetes tipo 2 (N=29).

Peso corporal

Victoza em monoterapia ou em combinação com metformina, e glimepirida ou metformina e rosiglitazona foi associado a uma redução de peso sustentada durante os estudos, num intervalo entre 1,0 kg e 2,8 kg.

Foi observada uma maior redução de peso com aumento do índice de massa corporal (IMC) na linha de base.

Pressão arterial

Ao longo dos estudos, Victoza diminuiu a pressão arterial sistólica numa média de 2,3 a 6,7 mmHg a partir da linha de base e, comparativamente ao comparador, a diminuição foi de 1,9 a 4,5 mmHg.

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 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 ($AUC_{t/24}$) atingiu aproximadamente 34 nmol/l. A exposição ao liraglutido aumentou proporcionalmente com a dose. O coeficiente de variação intra-indivíduo 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%).

Metabolismo

Nas 24 horas após a administração de uma dose única de liraglutido marcada radioactivamente [³H] a indivíduos saudáveis, o principal componente no plasma foi o liraglutido intacta. Foram detectados dois metabolitos plasmáticos menores ($\leq 9\%$ e $\leq 5\%$ da exposição total do plasma à radioactividade). 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 [³H]-liraglutido, não foi detectado liraglutido intacta na urina ou nas fezes. Apenas uma pequena parte da radioactividade administrada foi excretada na forma de metabolitos relacionados com o liraglutido na urina ou nas fezes (6% e 5%, respectivamente). A radioactividade na urina e nas fezes foi excretada principalmente durante os primeiros 6-8 dias, e correspondeu a três metabolitos menores, respectivamente.

A depuração média após a administração subcutânea de uma dose única de liraglutido é de aproximadamente 1,2 l/h com uma semi-vida 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 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 indivíduos 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 da função hepática: A farmacocinética do liraglutido foi avaliada em indivíduos com um grau variável de compromisso hepático, num ensaio de dose única. A exposição ao liraglutido foi reduzida em 13-23% em indivíduos com compromisso hepático ligeiro a moderado quando comparados com indivíduos saudáveis.

A exposição foi significativamente mais baixa (44%) em indivíduos com compromisso hepático grave (classificação de Child Pugh >9).

Compromisso da função renal: A exposição ao liraglutido foi reduzida em indivíduos com compromisso renal, quando comparados com indivíduos com uma função renal normal. A exposição ao liraglutido foi reduzida em 33%, 14%, 27% e 28%, respectivamente, em indivíduos 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.

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 tiróide 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 receptor 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 directos 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 ratazanas 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 directo 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 injectáveis

6.2 Incompatibilidades

As substâncias adicionadas ao Victoza 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.

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 (bromobutil) e uma tampa (bromobutil/poli-isopreno) contido numa caneta descartável multi-dose 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 aspecto límpido e 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. As agulhas não estão incluídas.

O doente deve ser aconselhado a rejeitar a agulha de acordo com as exigências locais após cada injeção e a guardar a caneta de Victoza sem a agulha colocada. Tal impede contaminações, infecções 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(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/09/529/001-005

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

30/06/2009

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

Informação pormenorizada sobre este medicamento está disponível na Internet no *site* da Agência Europeia de Medicamentos (EMA) <http://www.emea.europa.eu/>.

ANEXO II

- A. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE FABRICO RESPONSÁVEL PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE**
- B. CONDIÇÕES DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

A. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE FABRICO RESPONSÁVEL PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE

Nome e endereço do fabricante responsável pela libertação do lote

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

B. CONDIÇÕES DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

• CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO IMPOSTAS AO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Medicamento sujeito a receita médica.

• CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO

Não aplicável.

• OUTRAS CONDIÇÕES

Sistema de farmacovigilância

O Titular da Autorização de Introdução no Mercado deve assegurar que o sistema de farmacovigilância, tal como descrito na versão 7.0 apresentada no Módulo 1.8.1. do Pedido da Autorização de Introdução no Mercado, está implementado e em funcionamento antes e enquanto o produto estiver no mercado.

Plano de Gestão do Risco

O Titular da Autorização de Introdução no Mercado compromete-se a efectuar os estudos e as actividades de farmacovigilância adicionais detalhadas no Plano de Farmacovigilância, tal como acordado na versão 5.0 do Plano de Gestão do Risco (PGR) apresentado no Módulo 1.8.2. do Pedido da Autorização de Introdução no Mercado, assim como todas as actualizações subsequentes do PGR acordadas pelo CHMP.

De acordo com a Norma Orientadora do CHMP sobre Sistemas de Gestão do Risco para medicamentos de uso humano, qualquer actualização do PGR deve ser submetida ao mesmo tempo que o Relatório Periódico de Segurança (RPS) seguinte.

Além disso, deve ser submetido um PGR actualizado

- Quando for recebida nova informação que possa ter impacto nas actuais Especificações de Segurança, no Plano de Farmacovigilância ou nas actividades de minimização do risco
- No período de 60 dias após ter sido atingido um objectivo importante (farmacovigilância ou minimização do risco)
- A pedido da EMEA.

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 injectável numa caneta pré-cheia
Liraglutido

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ACTIVA(S)

Um 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 injectáveis

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Solução injectável numa caneta pré-cheia

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 e NovoTwist. As agulhas não estão incluídas

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

Manter fora do alcance e da vista das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

Não guardar a caneta com a agulha colocada.

8. PRAZO DE VALIDADE

VAL.

Elimine 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

Medicamento sujeito a receita médica

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO**16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

Victoza

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

RÓTULO DE CANETA PRÉ-CHEIA

1. NOME DO MEDICAMENTO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Victoza 6 mg/ml injectável
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

B. FOLHETO INFORMATIVO

FOLHETO INFORMATIVO: INFORMAÇÃO PARA O UTILIZADOR

Victoza 6 mg/ml, solução injectável numa caneta pré-cheia Liraglutido

Leia atentamente este folheto antes de utilizar este medicamento.

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o reler.
- Caso ainda tenha dúvidas fale com o seu médico, enfermeiro ou farmacêutico.
- Este medicamento foi receitado para si. Não deve dá-lo a outros: o medicamento pode ser-lhes prejudicial mesmo que apresentem os mesmos sintomas.
- Se algum dos efeitos secundários se agravar, ou se detectar quaisquer efeitos secundários não mencionados neste folheto, informe o seu médico, enfermeiro ou farmacêutico.

Neste folheto:

1. O que é Victoza e para que é utilizado
2. Antes de utilizar Victoza
3. Como utilizar Victoza
4. Efeitos secundários possíveis
5. Como conservar Victoza
6. Outras informações

1. O QUE É VICTOZA E PARA QUE É UTILIZADO

Victoza contém a substância activa liraglutido. Ajuda o seu corpo a reduzir o nível de açúcar no sangue apenas quando este nível é demasiado elevado. Também abranda a passagem dos alimentos através do estômago.

Victoza é utilizada para tratar a diabetes mellitus tipo 2 quando:

- a metformina ou uma sulfonilureia isoladamente (tal como a glimepirida ou a glibenclamida) não são suficientes para controlar os seus níveis de açúcar no sangue, apesar da dose máxima tolerada.
- a metformina em combinação com uma sulfonilureia (tal como a glimepirida ou a glibenclamida) ou a metformina em combinação com uma glitazona (tal como a rosiglitazona ou a pioglitazona) não são suficientes para controlar os seus níveis de açúcar no sangue.

2. ANTES DE UTILIZAR VICTOZA

Não utilize Victoza

- se tem alergia (hipersensibilidade) ao liraglutido ou a qualquer outro componente de Victoza (listados na secção 6, 'Qual a composição de Victoza').

Tome especial cuidado com Victoza

- se também estiver a tomar uma sulfonilureia (como, por exemplo, glimepirida ou glibenclamida), o seu médico poderá pedir-lhe que meça os níveis de açúcar no sangue. Esta medição ajudará o seu médico a decidir se a dose de sulfonilureia precisa de ser alterada.

Victoza não deverá ser utilizado se tiver diabetes tipo 1 ou cetoacidose diabética. Victoza não deverá ser utilizado em crianças e adolescentes com menos de 18 anos.

A utilização de Victoza não é recomendada em doentes com doença inflamatória do intestino e/ou gastroparesia diabética.

Caso tenha sintomas de pancreatite aguda, tais como uma dor abdominal persistente e grave, deverá consultar o seu médico.

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. Contacte o seu médico se tiver quaisquer perguntas ou preocupações.

Ao utilizar Victoza com outros medicamentos

Informe o seu médico, enfermeiro ou farmacêutico se estiver a tomar ou tiver tomado recentemente outros medicamentos, incluindo medicamentos obtidos sem uma receita médica.

Em especial, informe o seu médico, enfermeiro ou farmacêutico se estiver a utilizar medicamentos para a diabetes contendo qualquer uma das seguintes substâncias activas:

- insulina. Victoza não é recomendada se estiver a utilizar insulina.
- uma sulfonilureia (como, por exemplo, glimepirida ou glibenclamida). Poderá ter uma hipoglicemia (nível baixo de açúcar no sangue) se utilizar Victoza com uma sulfonilureia, já que a sulfonilureia aumenta o risco de hipoglicemia. Quando utilizar estes medicamentos em conjunto pela primeira vez, o seu médico poderá dizer-lhe que diminua a dose do medicamento com sulfonilureia. Consulte a secção 4 para conhecer os sinais de aviso de um nível baixo de açúcar no sangue.

Ao utilizar Victoza com alimentos e bebidas

Pode utilizar Victoza independentemente das refeições.

Gravidez e aleitamento

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

Desconhece-se se Victoza passa para o leite materno. Não utilize Victoza se estiver a amamentar.

Se estiver grávida ou a amamentar, consulte o seu médico ou farmacêutico antes de tomar qualquer medicamento.

Condução de veículos e utilização de máquinas

Enquanto conduz ou utiliza ferramentas ou máquinas, deve evitar ficar com um nível de açúcar baixo no sangue (hipoglicemia), uma vez que esta ocorrência pode reduzir a sua capacidade de concentração. O seu médico irá dizer-lhe como deverá proceder.

3. COMO UTILIZAR VICTOZA

Utilize sempre Victoza de acordo com as indicações do seu médico. Fale com o seu médico, enfermeiro ou farmacêutico 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 (subcutânea). Não injecte a solução numa veia ou num músculo. Os melhores pontos para se auto-injectar 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 injectar 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. Se exceder a dose estabelecida de Victoza, poderá sentir náuseas ou vômitos.

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, enfermeiro ou farmacêutico.

4. EFEITOS SECUNDÁRIOS POSSÍVEIS

Como todos os medicamentos, Victoza pode causar efeitos secundários, no entanto estes não se manifestam em todas as pessoas.

Os efeitos secundários podem ocorrer com determinadas frequências, definidas da seguinte forma:

- muito frequentes: afectam mais de 1 utilizador em cada 10
- frequentes afectam 1 a 10 utilizadores em cada 100
- pouco frequentes afectam 1 a 10 utilizadores em cada 1.000
- raros: afectam 1 a 10 utilizadores em cada 10.000
- muito raros: afectam menos de 1 utilizador em cada 10.000
- desconhecida: a frequência não pode ser calculada a partir dos dados disponíveis

Efeitos secundários muito frequentes

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

Efeitos secundários frequentes

- 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 cardíaco rápido, sensação de má disposição, sensação de fome excessiva, alterações temporárias 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 a hipoglicemia e o que deve fazer quando sentir estes sinais de aviso. Se já estiver a tomar um medicamento com sulfonilureia quando iniciar a utilização de Victoza, o seu médico poderá dizer-lhe que deve reduzir a dose da sulfonilureia.
- Dor de cabeça
- Vômitos
- 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
- Infecção viral do estômago
- Prisão de ventre
- Gases (flatulência)
- Diminuição do apetite

- Bronquite
- Constipação
- Tonturas
- Fadiga
- Febre
- Dor de dentes
- Reacções no local da injeção (tais como nódoa negra, dor, irritação, comichão e erupção na pele)

Efeitos secundários pouco frequentes

- Pancreatite
- Doenças da tiróide – tais como nódulos, aumento da calcitonina no sangue e bócio

Efeitos secundários raros

- Angioedema

Se algum dos efeitos secundários se agravar, ou se detectar quaisquer efeitos secundários não mencionados neste folheto, informe o seu médico, enfermeiro ou farmacêutico.

5. COMO CONSERVAR VICTOZA

Manter fora do alcance e da vista das crianças.

Não utilize Victoza após o prazo de validade impresso no rótulo da caneta e na embalagem 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 conservado a uma temperatura inferior a 30°C ou no frigorífico (2°C - 8°C), afastado do congelador. Não congelar.

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

Não utilize Victoza se a solução não estiver límpida e incolor.

6. OUTRAS INFORMAÇÕES

Qual a composição de Victoza

- A substância activa é o liraglutido. Um ml de solução injectável 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 injectáveis.

Qual o aspecto de Victoza e conteúdo da embalagem

Victoza é fornecido como uma solução injectável límpida e 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.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado e Fabricante

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

Este folheto foi aprovado pela última vez em

Informação pormenorizada sobre este medicamento está disponível na Internet no *site* da Agência Europeia de Medicamentos (EMA) <http://www.emea.europa.eu>.

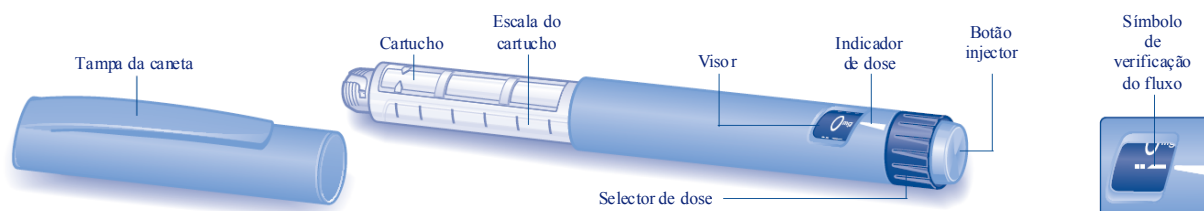
Instruções para a utilização da caneta de Victoza

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

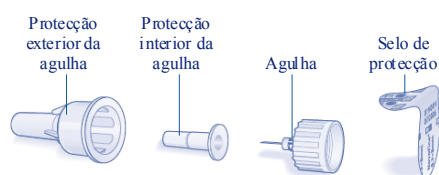
A caneta de Victoza é fornecida com 18 mg de liraglutido. Pode seleccionar doses de 0,6 mg, 1,2 mg e 1,8 mg.

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

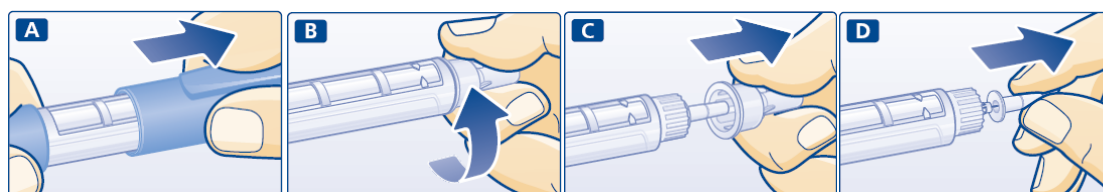
Caneta Victoza®



Agulha (exemplo)



Preparação da caneta de Victoza

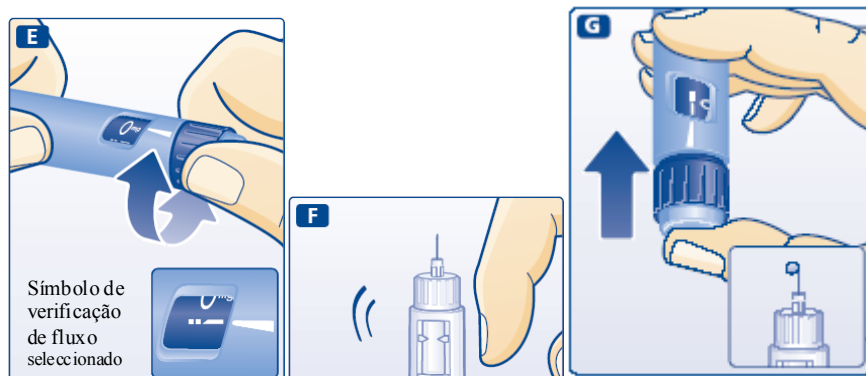


- Retire a tampa da caneta.
- Retire o selo de protecção de uma nova agulha descartável. Enrosque a agulha firmemente e a direito na caneta.
- Retire a protecção exterior da agulha e guarde-a para a usar posteriormente.
- Retire a protecção interior da agulha e deite-a fora.

- ⚠ Utilize sempre uma agulha nova em cada injeção para impedir a contaminação.
- ⚠ Tenha o cuidado de não dobrar nem danificar a agulha.
- ⚠ Nunca volte a colocar a protecção interior da agulha depois de a remover. Este procedimento reduzirá o risco de se ferir com a agulha.

Verificação do fluxo

Verifique sempre o fluxo como é apresentado abaixo antes de se injectar com uma nova caneta.



- E.** Rode o selector de dose até o símbolo de verificação do fluxo estar alinhado com o indicador de dose.
- F.** Mantenha a caneta com a agulha virada para cima. Bata levemente algumas vezes no cartucho com o dedo. Isto fará com que quaisquer bolhas de ar se acumulem na parte de cima do cartucho.
- G.** Mantenha a agulha virada para cima e pressione o botão injector até 0 mg ficar alinhado com o indicador de dose. Repita os passos **E** a **G** até uma gota de liraglutido aparecer na ponta da agulha. Se não aparecer qualquer gota após seis tentativas, troque a agulha e repita os passos **E** a **G** outras seis vezes. Se continuar a não aparecer qualquer gota de liraglutido, a caneta está avariada e é necessário utilizar uma nova.
- ⚠ 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 injectar.

Seleção da dose

Verifique sempre se o indicador de dose está alinhado com 0 mg.



- H.** Rode o selector de dose a dose necessária ficar alinhada com o indicador de dose (0,6 mg, 1,2 mg ou 1,8 mg).
Se tiver seleccionado uma dose errada por engano, basta alterá-la rodando o selector de dose para trás ou para a frente até a dose correcta ficar alinhada com o indicador de dose. Tenha o

cuidado de não carregar no botão injector quando rodar o selector de dose para trás, pois o liraglutido poderá sair.

Se o selector 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:

Dividir a dose por duas injeções:

Rode o selector de dose em qualquer direcção até 0,6 mg ou 1,2 mg ficarem alinhados com o indicador de dose. Injecte a dose. Prepare uma nova caneta para a injeção e injecte o restante número de mg para completar a dose.

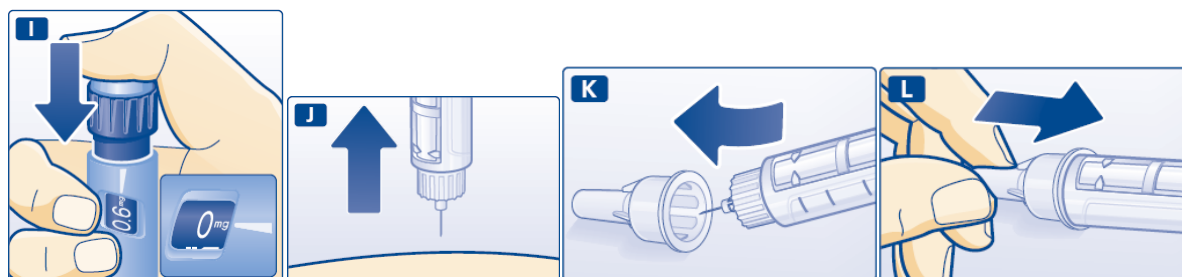
Injecte a dose completa com uma nova caneta:

Se o selector de dose parar antes de 0,6 mg ficarem alinhados com o indicador de dose, prepare uma nova caneta e injecte a dose completa com a nova caneta.

- △ O selector de dose emite um clique quando é rodado. Não deve utilizar estes cliques para seleccionar a quantidade de liraglutido a injectar.
- △ Não utilize a escala do cartucho para medir a quantidade de liraglutido a injectar, já que a mesma não é suficientemente precisa.
- △ Não tente seleccionar 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 uma dose correcta.

Administração da injeção

Insira a agulha sob a pele utilizando a técnica de injeção indicada pelo seu médico ou enfermeiro. Depois, siga as instruções abaixo:



- I.** Pressione o botão injector para injectar 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 selector de dose para os lados quando se injectar, dado que pode bloquear a injeção. Mantenha o botão injector pressionado e deixe a agulha sob a pele durante, pelo menos, seis segundos. Isto é para assegurar a administração da dose completa.
 - J.** Retire a agulha.
Em seguida, poderá ver uma gota de liraglutido na ponta da agulha.
Isto é normal e não tem qualquer efeito na dose que acabou de administrar.
 - K.** Coloque a ponta da agulha na protecção exterior sem tocar na protecção exterior.
 - L.** Quando a agulha estiver tapada, empurre cuidadosamente a protecção 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 estar colocada. Deite a caneta e a agulha fora de acordo com as exigências locais.
- △ Retire sempre a agulha após cada injeção e guarde a caneta de Victoza sem a agulha colocada.
 - △ Isto impede a contaminação ou infecção ou fugas de liraglutido. Também garante que a dose seja rigorosa.

- △ Os profissionais de saúde devem ter muito cuidado ao manusear agulhas já usadas, para evitar ferirem-se com as mesmas.

Cuidados a ter com a caneta de Victoza

A sua caneta de Victoza é precisa e de utilização segura. Mas há alguns cuidados a ter:

- 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 ou lubrificá-la, pois isto poderá danificar a caneta.
- △ Informações importantes
- Não partilhe a sua caneta de Victoza com outras pessoas.
 - Mantenha a sua caneta de Victoza longe do alcance de outras pessoas, especialmente de crianças.