Saxenda®
liraglutida

IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO
Saxenda®
liraglutida

APRESENTAÇÕES
Solução injetável de liraglutida 6 mg/mL, disponível em sistema de aplicação preenchido com 3 mL cada.
O sistema de aplicação Saxenda® pode dispensar doses de 0,6 mg, 1,2 mg, 1,8 mg, 2,4 mg ou 3,0 mg.

Cada embalagem contém: 3 sistemas de aplicação.

USO SUBCUTÂNEO

USO ADULTO E PEDIÁTRICO ACIMA DE 12 ANOS

COMPOSIÇÃO
Cada mL de solução injetável contém 6 mg de liraglutida.
Excipientes: fosfato de sódio dibásico di-hidratado, propilenoglicol, fenol, hidróxido de sódio (ajuste de pH), ácido clorídrico (ajuste de pH) e água para injetáveis.
A liraglutida é um agonista do receptor de GLP-1 (peptídeo símile ao glucagon humano 1) produzido por tecnologia de DNA recombinante em *Saccharomyces cerevisiae.*
Um sistema de aplicação preenchido contém 18 mg de liraglutida em 3 mL.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

- Adultos

Saxenda® é indicado em associação a uma dieta hipocalórica e aumento do exercício físico para controle crônico de peso em adultos com Índice de Massa Corporal (IMC) de:
• 30 kg/m^2 ou maior (obesidade) ou,
• 27 kg/m^2 ou maior (sobrepeso) na presença de pelo menos uma comorbidade relacionada ao peso, como disglicemia (pré-diabetes e diabetes *mellitus* tipo 2), hipertensão arterial, dislipidemia ou apneia obstrutiva do sono.

- Adolescentes (≥ 12 anos)

Saxenda® pode ser utilizado em associação a nutrição saudável e atividade física para controle de peso em adolescentes a partir de 12 anos com:
• peso corporal acima de 60 kg e
• obesidade (IMC correspondendo a ≥30 kg/m² para adultos por pontos de corte internacionais)*.

* Pontos de corte de IMC IOTF (do inglês, *International Obesity Task Force*) para obesidade por sexo e idade entre 12 – 18 anos (vide tabela 1):

Tabela 1. Pontos de corte de IMC IOTF para obesidade por sexo entre 12 – 18 anos

Idade (anos)	**IMC correspondente a 30 kg/m^2 para adultos de acordo com os pontos de corte internacional (IMC IOTF)**	
	Masculino	**Feminino**
12	26,02	26,67
12,5	26,43	27,24
13	26,84	27,76

13,5	27,25	28,20
14	27,63	28,57
14,5	27,98	28,87
15	28,30	29,11
15,5	28,60	29,29
16	28,88	29,43
16,5	29,14	29,56
17	29,41	29,69
17,5	29,70	29,84
18	30,00	30,00

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

A eficácia e segurança de Saxenda® para controle crônico de peso juntamente com o consumo calórico reduzido e aumento na atividade física foram estudadas em quatro estudos clínicos fase 3 randomizados, duplo-cegos, controlados por placebo, que incluíram um total de 5.358 pacientes adultos. Em todos os estudos indivíduos foram instruídos a seguir uma dieta com redução calórica (déficit de 500kcal/dia) e um programa de exercícios físicos durante a duração dos estudos.

Todos os estudos incluíram um período de quatro semanas de aumento da dose e avaliaram o efeito de Saxenda® uma vez ao dia. Os quatro estudos foram:

Estudo 1 (SCALE Obesidade & Pré-Diabetes – 1839): um total de 3.731 pacientes com obesidade (IMC ≥ 30 kg / m^2) ou sobrepeso (IMC ≥ 27 kg / m^2) com dislipidemia e/ou hipertensão foram estratificados de acordo com o estado pré-diabetes na triagem e IMC basal (≥ 30 kg/m^2 ou <30 kg/m^2). Todos os 3.731 pacientes foram randomizados para 56 semanas de tratamento e os 2.254 pacientes com pré-diabetes na triagem foram randomizados para 160 semanas de tratamento seguido de um período de acompanhamento observacional de 12 semanas sem medicamento/placebo. A intervenção no estilo de vida sob a forma de uma dieta de restrição energética e aconselhamento sobre exercício físico foi a terapia de base para todos os pacientes[1,2].

A parte de 56 semanas do estudo 1 avaliou a perda de peso corporal em todos os 3.731 pacientes randomizados (2.590 concluintes)[1].

A parte de 160 semanas do estudo 1 avaliou o tempo até o início do diabetes tipo 2 em 2.254 pacientes randomizados com pré-diabetes (1.128 concluintes)[2].

Estudo 2 (SCALE Diabetes – 1922): estudo de 56 semanas avaliando a redução de peso em 846 pacientes randomizados (628 concluintes) com obesidade ou sobrepeso e diabetes *mellitus* tipo 2 insuficientemente controlada (HbA_{1c} na faixa de 7-10%). O tratamento de base no início do estudo foi dieta e exercício, metformina, uma sulfonilureia, uma glitazona como agente único ou em qualquer combinação destes[3].

Estudo 3 (SCALE Apneia do sono – 3970): estudo de 32 semanas avaliando a gravidade da apneia do sono e redução de peso em 359 pacientes randomizados (276 concluintes) com obesidade e apneia obstrutiva do sono moderada ou grave[4].

Estudo 4 (SCALE Manutenção - 1923): estudo de 56 semanas avaliando manutenção e perda de peso em 422 pacientes randomizados (305 concluintes) com obesidade ou sobrepeso com hipertensão e/ou dislipidemia após perda de peso inicial ≥ 5% com dieta hipocalórica[5].

Nos estudos 1, 3 e 4 os pacientes com diabetes *mellitus* tipo 2 foram excluídos[1,2,4,5].

Definição geral de pacientes com obesidade e sobrepeso adotada nos estudos:

- obesidade IMC ≥ 30 kg/m^2
- sobrepeso IMC ≥ 27kg/m² e <30 kg/m^2 com comorbidades (como dislipidemia ou hipertensão)

Peso corporal

Uma perda de peso superior foi obtida com Saxenda® em comparação ao placebo em pacientes com obesidade ou sobrepeso em todos os grupos estudados, incluindo aqueles com ou sem pré-diabetes, diabetes *mellitus* tipo 2 e apneia obstrutiva do sono moderada ou grave. Além disso, em todas as populações do estudo, proporções maiores de pacientes alcançaram uma perda de peso ≥ 5% e > 10% com Saxenda® do que com placebo (tabelas 2-9)[1,2,3,4,5].

Também foi observada uma redução significativa do peso corporal no estudo 4, onde os pacientes atingiram uma perda de peso média de 6,0%, em uma dieta de baixa caloria durante um período de 12 semanas antes do

tratamento com Saxenda®. No estudo 4, mais pacientes mantiveram a perda de peso obtida antes do início do tratamento utilizando Saxenda® em comparação com placebo (81,4% e 48,9%, respectivamente)[5].
Dados específicos sobre perda de peso, respondedores precoces, tempo e distribuição cumulativa da variação de peso (%) para os estudos 1-4 são apresentados nas tabelas 2-9 e figuras 1-5[1,2,3,4,5].
No estudo 1, os pacientes tratados com Saxenda® atingiram perda de peso maior em comparação ao placebo. A perda de peso ocorreu principalmente no primeiro ano e foi sustentada durante as 160 semanas[2].
No estudo 1, a porcentagem média de alteração no peso corporal e as proporções de pacientes atingindo uma perda de peso superior ou igual a 5% e superior a 10% a partir do basal até a semana 160 também foram significativas em comparação com placebo (vide tabela 4)[2].

Perda de peso após 12 semanas de tratamento com Saxenda®
Paciente respondedores precoces foram definidos como aqueles que atingiram perda de peso ≥ 5% após 12 semanas de tratamento na dose de manutenção com Saxenda® (4 semanas na dose de titulação e 12 semanas na dose de manutenção). Na parte de 56 semanas do estudo 1, 67,5% dos pacientes atingiram uma perda de peso ≥ 5% após 12 semanas. No estudo 2, 50,4% dos pacientes atingiram uma perda de peso ≥ 5% após 12 semanas. Com o tratamento contínuo com Saxenda®, 86,2% destes respondedores precoces atingiram uma perda de peso ≥ 5% e 51% atingiram uma perda de peso ≥ 10% após um ano de tratamento. A média da perda de peso em pacientes respondedores precoces que completaram um ano de tratamento foi de 11,2% do peso corporal inicial. Para pacientes que atingiram uma perda de peso < 5% após 12 semanas de tratamento na dose de manutenção e completaram um ano de tratamento, a média da perda de peso foi de 3,8% após um ano.

Controle glicêmico
O tratamento com liraglutida melhorou significativamente os parâmetros glicêmicos nas sub-populações com normoglicemia, pré-diabetes e diabetes *mellitus* tipo 2 (tabelas 2-6)[1,2,3].
Na parte de 56 semanas do estudo 1, menos pacientes tratados com Saxenda® desenvolveram diabetes *mellitus* tipo 2 em comparação com os pacientes tratados com placebo (0,2% vs. 1,1%). Mais pacientes com pré-diabetes no início tiveram o pré-diabetes revertido em comparação com os pacientes tratados com placebo (69,2% vs. 32,7%)[1].
Na parte de 160 semanas do estudo 1, o desfecho de eficácia primário foi a proporção de pacientes com início de diabetes *mellitus* tipo 2 avaliados no início. Na semana 160, durante o tratamento, 3% dos pacientes tratados com Saxenda® e 11% dos pacientes tratados com placebo foram diagnosticados com diabetes *mellitus* tipo 2. O tempo estimado para início do diabetes *mellitus* tipo 2 nos pacientes tratados com liraglutida 3,0 mg foi 2,7 vezes maior (com um intervalo de confiança de 95% [1,9; 3,9]), e a razão de risco para desenvolver diabetes *mellitus* tipo 2 foi de 0,2 para liraglutida *versus* placebo. Mais pacientes no grupo tratado com liraglutida 3,0 mg (65,9%) do que no grupo placebo (36,3%) regrediram seu pré-diabetes para normoglicemia na semana 160 (*odds ratio* 3,6 [IC95%, 3,0 a 4,4], P < 0,001)[2].
No estudo 2, 69,2% dos pacientes com obesidade e diabetes *mellitus* tipo 2 tratados com Saxenda® atingiram uma meta de HbA_{1c} <7% (ADA) comparados a 27,2% para placebo, e 56,5% dos pacientes com obesidade e diabetes *mellitus* tipo 2 tratados com Saxenda® atingiram uma meta de HbA_{1c} ≤ 6,5% (IDF) em comparação com 15,0% para placebo[3].

Fatores de risco cardiometabólicos
Saxenda® melhorou significativamente a pressão arterial sistólica, a circunferência abdominal e os lipídios em jejum em comparação com o placebo (tabelas 2-6)[1,2,3].

Índice de Apneia-Hipopneia (IAH)
O tratamento com Saxenda® reduziu significativamente a gravidade da apneia obstrutiva do sono, avaliada pela mudança em relação ao valor basal no Índice de Apneia-Hipopneia (IAH) comparado ao placebo (tabela 8)[4].

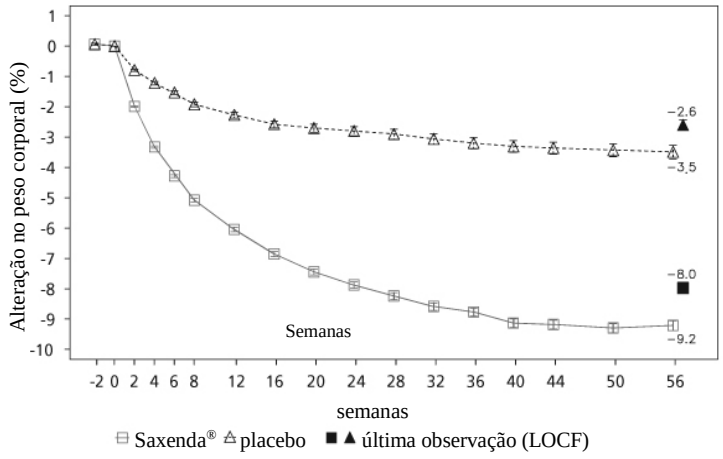
Estudo 1
• Controle do peso em pacientes com obesidade ou sobrepeso com ou sem pré-diabetes
O efeito sobre o peso em um ano é apresentado na tabela 2. Foi atingida maior redução de peso com Saxenda® em comparação com placebo na semana 56. Uma proporção maior dos pacientes randomizados para Saxenda® do que para placebo atingiram perda de peso ≥ 5% e >10% por volta da semana 56. O efeito na perda de peso foi semelhante nos pacientes com pré-diabetes em comparação com os pacientes sem pré-diabetes no basal[1].

A evolução da perda de peso (%) ao longo do tempo com Saxenda® e placebo até a semana 56 é ilustrada na figura 1 e a distribuição cumulativa empírica das alterações no peso corporal (%) após um ano de tratamento é apresentada na figura 2. A redução na HbA_{1c} em um ano foi maior nos pacientes com pré-diabetes tratados com Saxenda® em comparação com placebo. Após um ano em Saxenda®, 69,2% dos pacientes com pré-diabetes no início do tratamento reverteram o pré-diabetes em comparação a 32,7% para os pacientes tratados com placebo. A proporção de pacientes que desenvolveram diabetes *mellitus* tipo 2 durante o período de um ano foi de 0,2% para pacientes com Saxenda®, comparado com 1,1% com placebo[1].

Tabela 2. Estudo 1: Mudanças a partir do basal no peso corporal na semana 56

	Saxenda® **N =2437**	**Placebo** **N = 1225**
Perda de peso (kg) Média basal (DP) Alteração em relação ao valor basal (média ajustada) Diferença do placebo (média ajustada) (IC 95%)	 106,3 (21,2) -8,4 -5,6* (-6,0; -5,1)	 106,3 (21,7) -2,8
Perda de peso (%) Alteração percentual em relação ao valor basal (média ajustada) Diferença do placebo (média ajustada) (IC 95%)	 -8,0 -5,4* (-5,8; -5,0)	 -2,6
% de Pacientes com perda de peso corporal ≥ 5% Razão de probabilidade (de perder ≥ 5% do PC com Saxenda®) (IC 95%)	63,5% 4,8* (4,1; 5,6)	26,6%
% de Pacientes com >10% de peso corporal Razão de probabilidade (de perder >10% do PC com Saxenda®) (IC 95%)	32,8% 4,3* (3,5; 5,3)	10,1%

Análise completa. Para peso corporal, os valores basais são médias, as mudanças a partir do basal na semana 56 são médias estimadas (mínimos quadrados) e os contrastes de tratamento na semana 56 são diferenças estimadas de tratamento. Para as proporções de pacientes perdendo ≥5 /> 10% do peso corporal, os *odds ratios* estimados são apresentados. Os valores pós-basais ausentes foram imputados utilizando a última observação realizada. * p <0,0001 IC = intervalo de confiança. DP = desvio padrão.



Valores observados para pacientes que completaram cada visita agendada

Figura 1 - Alteração no peso corporal (%) por tempo em relação ao valor basal no Estudo 1 (0-56 semanas)

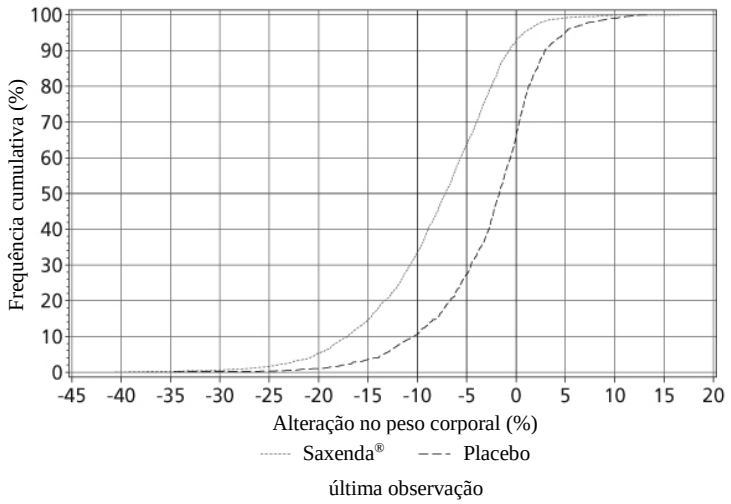


Figura 2 - Distribuição cumulativa de alteração no peso corporal (%) após 56 semanas no estudo 1

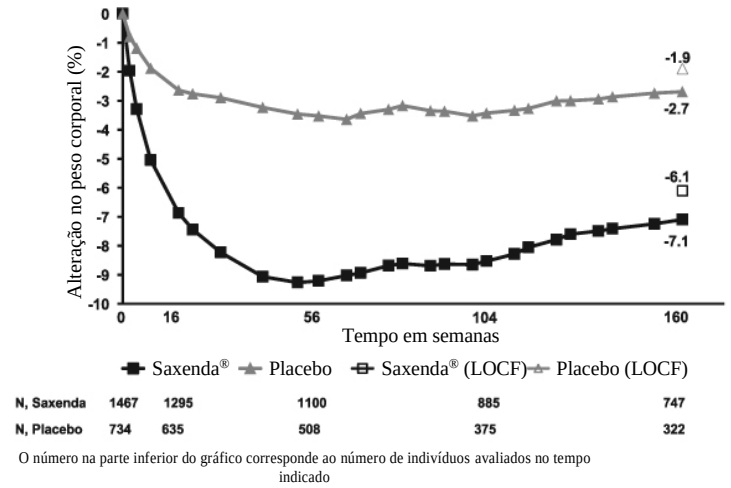


Figura 3 - Alteração no peso corporal (%) em relação ao valor basal por tempo no estudo 1 (0-160 semanas)

• Efeito de Saxenda® nos parâmetros cardiometabólicos e antropométricos

As alterações na HbA_{1c}, glicemia de jejum, pressão arterial, frequência cardíaca e lipídios no tratamento com Saxenda® são demonstradas nas tabelas 3 e 4[1].

Tabela 3. Estudo 1: Alterações a partir do basal nos parâmetros glicêmicos e cardiometabólicos na semana 56

	Saxenda® N=2437 (pacientes com pré-diabetes no valor basal N=1495)		**Placebo N=1225 (pacientes com pré-diabetes no valor basal N=746)**		**Saxenda® menos placebo** (LSMean)
	Valor basal	**Alteração em relação ao valor basal** (LSMean)	**Valor basal**	**Alteração em relação ao valor basal** (LSMean)	
HbA_{1c} (%)	5,6	-0,3	5,6	-0,1	-0,23** (-0,25; -0,21)

HbA_{1c} (%) em pacientes com pré-diabetes no valor basal	5,8	-0,3	5,8	-0,1	-0,3*
Glicemia de jejum (mg/dL)	95,9	-7,0	95,5	-0,1	-6,9*
Glicemia de jejum (mg/dL) em pacientes com pré-diabetes no valor basal	99,1	-8,2	98,4	-0,1	-8,1*
Pressão arterial sistólica (mmHg)	123,0	-4,3	123,3	-1,5	-2,8** (-3,6; -2,1)
Pressão arterial diastólica (mmHg)	78,7	-2,7	78,9	-1,8	-0,9* (-1,4; -0,4)
Frequência cardíaca (bpm)	71,4	2,6	71,3	0,1	2,5*
Circunferência abdominal (cm)	115,0	-8,2	114,5	-4,0	-4,2** (-4,7; -3,7)
	Valor basal	**% de Alteração em relação ao valor basal** (LSMean)	**Valor basal**	**% de Alteração em relação ao valor basal** (LSMean)	**Diferença relativa de Saxenda®/placebo** (LSMean) **(%)**
Colesterol total (mg/dL)	193,8	-3,2	194,4	-0,9	-2,3* (-3,3; -1,3)
Colesterol LDL (mg/dL)	111,8	-3,1	112,3	-0,7	-2,4* (-4,0; -0,9)
Colesterol HDL (mg/dL)	51,4	2,3	50,9	0,5	1,9* (0,7; 3,0)
Triglicerídeos (mg/dL)	126,3	-13,6	129,3	-4,8	-9,3* (-11,5; -7,0)

Análise completa. Para HbA1c, GPJ, pressão sanguínea e circunferência abdominal, os valores basais são médias, as mudanças a partir do basal na semana 56 são médias estimadas (mínimos quadrados) e os contrastes de tratamento na semana 56 são diferenças estimadas de tratamento. Para lipídeos, os valores basais são médias geométricas, as alterações a partir do basal na semana 56 são alterações relativas e os contrastes de tratamento na semana 56 são diferenças relativas de tratamento. Os valores pós-basais ausentes foram imputados utilizando a última observação realizada. * p <0,05. **p<0,0001 IC = intervalo de confiança. DP = desvio padrão.

Tabela 4 Alterações médias no peso corporal, parâmetros glicêmicos e cardiometabólicos em 160 semanas no Estudo 1

	Saxenda® (N=1472)		**Placebo (N=738)**		**Saxenda® vs placebo**
Perda de peso					
Basal Kg (DP)	107,6 (21,6)		108,0 (21,8)		
Alteração média na semana 160, % (95% IC)	-6,2		-1,8		-4,3** (-4,9; -3,7)
Alteração média na semana 160, Kg (95% IC)	-6,5		-2,0		-4,6** (-5,3; -3,9)
Proporção de pacientes com perda de peso corporal ≥ 5% na semana 160, % (95% IC)	49,6		23,4		3,2** (2,6; 3,9)
Proporção de pacientes com perda de peso corporal ≥ 10% na semana 160, % (95% IC)	24,4		9,5		3,1** (2,3; 4,1)
Fatores glicêmicos e cardiometabólicos	Basal	Alteração	Basal	Alteração	
HbA1c, %	5,8	-0,4	5,7	-0,1	-0,21** (-0,24; -0,18)
GPJ, mg/dL	99,0	-7,2	99,0	0,72	-7,2** (-9,0; -7,2)
Pressão arterial sistólica , mmHg	124,8	-3,2	125,0	-0,4	-2,8** (-3,8; -1,8)
Pressão arterial diastólica , mmHg	79,4	-2,4	79,8	-1,7	-0,6 (-1,3; 0,1)

Circunferência abdominal (cm)	116,6	-6,9	116,7	-3,4	-3,5** (-4,2; -2,8)
Lipídeos					
Colesterol total, mg/dL	193,3	-2,9%	197,2	-1,2%	-69,6* (-127,6; -7,7)
LDL colesterol, mg/dL	112,1	-4,6%	116,0	-2,6%	-77,3 (-166,3; 15,5)
HDL colesterol, mg/dL	50,3	4,9%	50,3	3,9%	38,7 (-23,2; 104,4)
Triglicerídeos, mg/dL	132,9	-11,7%	132,9	-5,91	549,2** (-832,6; -256,9)

Análise completa para peso corporal, HbA_{1c}, GPJ, pressão sanguínea e circunferência abdominal, os valores basais são médias, as mudanças a partir do basal na semana 160 são médias estimadas (mínimos quadrados) e os contrastes de tratamento na semana 160 são diferenças estimadas de tratamento. Para as proporções de pacientes perdendo ≥ 5 /> 10% de peso corporal, *odds ratios* estimados são apresentados. Para lipídeos, os valores basais são médias geométricas, as alterações a partir do basal na semana 160 são alterações relativas e os contrastes de tratamento na semana 160 são diferenças relativas de tratamento. Os valores pós-basais ausentes foram imputados utilizando a última observação realizada. * p <0,05. ** p <0,0001 IC = intervalo de confiança. GPJ = glicose plasmática de jejum. DP = desvio padrão.

Estudo 2

• Controle do peso em pacientes com diabetes *mellitus* tipo 2, com obesidade ou sobrepeso

Redução de peso estatisticamente superior foi atingida nos pacientes com diabetes *mellitus* tipo 2 tratados com Saxenda® em comparação com placebo após 56 semanas de tratamento, vide tabela 5. Uma proporção superior e estatisticamente significante dos pacientes randomizados para Saxenda® atingiu perda de peso ≥5% e >10% após um ano em comparação ao grupo placebo. A evolução da perda de peso ao longo do tempo com Saxenda® e placebo em um ano é ilustrada na figura 4[3].

Tabela 5. Estudo 2: Mudanças a partir do basal no peso corporal na semana 56

	Saxenda® N = 412	**Placebo N = 211**
Perda de peso (kg) Média no valor basal (DP) Alteração em relação ao valor basal (média ajustada) Diferença do placebo (média ajustada) (IC 95%)	 105,6 (21,9) -6,2 -4,1* (-5,0; -3,1)	 106,7 (21,2) -2,2
Perda de peso (%) Alteração percentual em relação ao valor basal (média ajustada) Diferença do placebo (média ajustada) (IC 95%)	 -5,9 -4,0* (-4,8; -3,1)	 -2,0
% de pacientes com perda de peso corporal ≥ 5% Razão de probabilidade (de perder ≥5% do PC com Saxenda®) (IC 95%)	49,8% 6,4* (4,1; 10,0)	13,5%
% de pacientes com peso corporal >10% Razão de probabilidade (de perder >10% do PC com Saxenda®) (IC 95%)	22,9% 6,8* (3,4; 13,8)	4,2%

Análise completa. Para peso corporal, os valores basais são médias, as mudanças a partir do basal na semana 56 são médias estimadas (mínimos quadrados) e os contrastes de tratamento na semana 56 são diferenças estimadas no tratamento. Para as proporções de pacientes que perdem ≥5 /> 10% do peso corporal, os *odds ratios* estimados são apresentados. Os valores pós-basais ausentes foram imputados utilizando a última observação realizada. * p <0,0001. IC = intervalo de confiança. DP = desvio padrão.

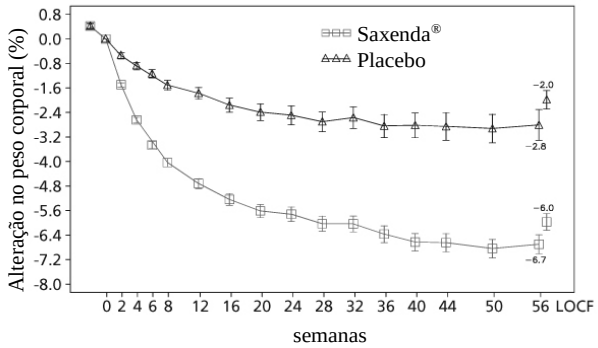


Figura 4 - Alteração em relação ao valor basal (%) no peso corporal durante o estudo 2

• Efeito de Saxenda® nos parâmetros cardiometabólicos e antropométricos em pacientes com diabetes *mellitus* tipo 2

As alterações na HbA_{1c}, glicemia de jejum, pressão arterial, frequência cardíaca e lipídios no tratamento com Saxenda® são apresentadas na tabela 6[3].

Tabela 6. Alterações médias nos parâmetros glicêmicos e cardiometabólicos na semana 56 no Estudo 2

	Saxenda® N=412		**Placebo N=211**		**Saxenda® /placebo (LSMean)**
	Valor basal	**Alteração em relação ao valor basal** (LSMean)	**Valor basal**	**Alteração em relação ao valor basal** (LSMean)	
HbA1c (%)	7,9	-1,3	7,9	-0,4	-0,9** (-1,1; -0,8)
Glicemia de jejum (mg/dL)	158,5	-34,1	155,5	-2,2	-31,9* (-2,1; -1,4)
Pressão arterial sistólica (mmHg)	128,9	-3,0	129,2	-0,4	-2,6* (-4,6; -0,6)
Pressão arterial diastólica (mmHg)	79,0	-1,0	79,3	-0,6	-0,4 (-1,7; 1,0)
Frequência cardíaca (bpm)	74,0	2,0	74,0	-1,5	3,4*
Circunferência abdominal (cm)	118,1	-6,0	117,3	-2,8	-3,2** (-4,2; -2,2)
	Valor basal	**% de Alteração em relação ao valor basal** (LSMean)	**Valor basal**	**% de Alteração em relação ao valor basal** (LSMean)	**Diferença relativa Saxenda® /placebo** (LSMean) **(%)**
Colesterol total (mg/dL)	171,0	-1,4	169,4	2,3	-3,6* (-6,3; -0,8)
Colesterol LDL (mg/dL)	86,4	0,8	85,2	3,1	-2,2 (-7,0; 2,8)
Colesterol HDL (mg/dL)	45,2	4,8	45,4	2,0	2,8* (0,2; 5,3)
Triglicerídeos (mg/dL)	162,0	-14,6	158,0	-1,1	-13,7** (-19,5; -7,4)

Análise completa. Para HbA1c, GPJ, pressão arterial e circunferência abdominal, os valores basais são médias, as mudanças a partir do basal na semana 56 são médias estimadas (mínimos quadrados) e os contrastes de tratamento na semana 56 são diferenças estimadas no tratamento. Para lipídeos, os valores iniciais são geométricos, as alterações da linha de base na semana 56 são mudanças relativas e os contrastes do tratamento na semana 56 são diferenças relativas de tratamento. Os valores pós-basais ausentes foram imputados usando a última observação realizada. * p <0,05. ** p <0,0001. GPJ = glicose plasmática em jejum.

Estudo 3

• Controle do peso em pacientes com obesidade e apneia obstrutiva do sono moderada ou grave

A tabela 7 fornece os resultados para a perda de peso em seis meses no Estudo 3. Perda de peso estatisticamente maior em pacientes com obesidade e apneia obstrutiva do sono moderada ou grave foi atingida com Saxenda®

em comparação ao placebo após seis meses. Uma porção estatística e significativamente maior dos pacientes randomizados para Saxenda® do que para placebo atingiram perda de peso ≥5% e >10% após seis meses[4].
Saxenda® reduziu a gravidade da apneia obstrutiva do sono conforme avaliado pela alteração em relação ao valor basal no índice de apneia-hipopneia em comparação com placebo, vide tabela 8[4].

Tabela 7. Estudo 3: Mudanças no peso corporal a partir do basal na semana 32

	Saxenda® **N = 180**	**Placebo** **N = 179**
Perda de peso (kg) Média basal (DP) Alteração em relação ao valor basal (média ajustada) Diferença do placebo (média ajustada) (IC 95%)	 116,5 (23,0) -6,8 -4,9* (-6,2; -3,7)	 118,7 (25,4) -1,8
Perda de peso (%) Alteração percentual em relação ao valor basal (média ajustada) Diferença do placebo (média ajustada) (IC 95%)	 -5,7 -4,2* (-5,2; -3,1)	 -1,6
% de pacientes com perda de peso corporal ≥5% Razão de probabilidade (de perder ≥5% do PC com Saxenda®) (IC 95%)	46,4% 3,9* (2,4; 6,4)	18,1%
% de Pacientes com >10% de peso corporal Razão de probabilidade (de perder >10% do PC com Saxenda®) (IC 95%)	22,4% 19,0* (5,7; 63,1)	1,5%

Análise completa. Os valores basais são médias, as mudanças a partir do basal na semana 32 são médias estimadas (mínimos quadrados) e os contrastes de tratamento na semana 32 são diferenças estimadas no tratamento (IC 95%). Para as proporções de pacientes que perdem ≥5 /> 10% do peso corporal, os *odds ratios* estimados são apresentados. Os valores pós-basais foram imputados utilizando a última observação realizada. * p <0,0001. IC = intervalo de confiança. DP = desvio padrão.

Tabela 8. Estudo 3: Mudanças no Índice de Apneia Hipopneia (IAH) a partir do basal na semana 32

	Saxenda® **N = 180**	**Placebo** **N = 179**
Índice de apneia-hipopneia (IAH) (eventos/hora) Média basal (DP) Alteração em relação ao valor basal (média ajustada) (EP) Diferença do placebo (média ajustada) (IC 95%)	 49,0 -12,2 -6,1* (-11,0; -1,2)	 49,3 -6,1

Análise completa. Os valores basais são médias, as mudanças a partir do basal na semana 32 são médias estimadas (mínimos quadrados) e os contrastes de tratamento na semana 32 são diferenças estimadas no tratamento (IC 95%). Os valores pós-basais foram imputados utilizando a última observação realizada. * p <0,0001. IC = intervalo de confiança. DP = desvio padrão.

Estudo 4

• Redução de peso em pacientes com obesidade ou com sobrepeso e pelo menos uma comorbidade após uma perda de peso inicial ≥5% induzida por dieta hipocalórica.

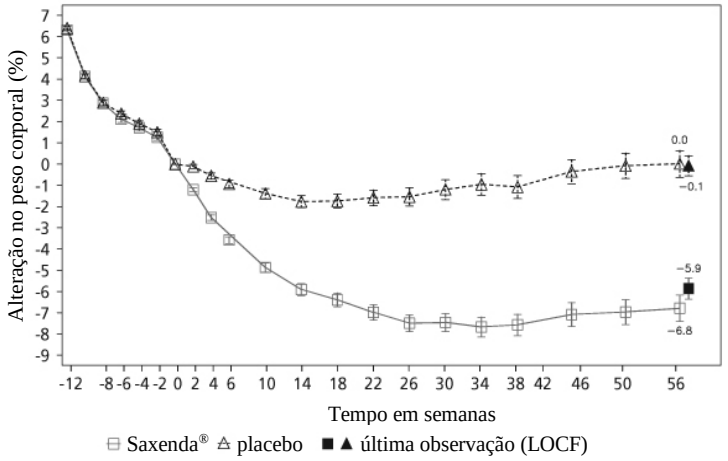
Durante o período de "run-in" de três meses, os pacientes atingiram uma perda de peso média de 6,0%, correspondendo a 6,3 kg em dieta hipocalórica antes do tratamento com Saxenda®. Após a randomização, uma perda de peso adicional de 6,1% (5,7 kg) foi atingida no grupo tratado com Saxenda® em comparação com uma perda de peso adicional de 0,1% (0,2 kg) para o grupo placebo. Perda de peso estatisticamente maior em pacientes com obesidade ou sobrepeso foi atingida com Saxenda® em comparação com placebo, após um ano em comparação com o valor basal (semana 0), vide tabela 9. Uma proporção estatística e significativamente maior de pacientes randomizados para Saxenda® do que para placebo atingiu perda de peso ≥5% e >10% em um ano de tratamento. A porcentagem de pacientes que mantiveram a perda de peso corporal do "run-in" após um ano foi 81,4% e 48,9% para Saxenda® e placebo, respectivamente[5].
Antes da semana "0", os pacientes foram tratados apenas com uma dieta hipocalórica e exercícios. Na semana "0", os pacientes foram randomizados para receber Saxenda® ou placebo. A evolução da perda de peso com Saxenda® e placebo a partir da triagem (semana 12) e até um ano de tratamento é ilustrada na figura 5[5].

Tabela 9. Estudo 4: Mudanças no peso corporal a partir do basal na semana 56

	Saxenda® **N = 207**	**Placebo** **N = 206**

Perda de peso (kg) Média basal (DP) Alteração em relação ao valor basal (média ajustada) Diferença do placebo (média ajustada) (IC 95%)	100,7 (20,8) -6,0 -5,9* (-7,3; -4,4)	98,9 (21,2) -0,2
Perda de peso (%) Alteração percentual em relação ao valor basal (média ajustada) Diferença do placebo (média ajustada) (IC 95%)	-6,3 -6,1* (-7,5; -4,6)	-0,2
% de pacientes com perda de peso corporal ≥5% Razão de probabilidade (de perder ≥5% do PC com Saxenda®) (IC 95%)	50,7% 3,8* (2,4; 6,0)	21,3%
% de pacientes com de peso corporal >10% Razão de probabilidade (de perder >10% do PC com Saxenda®) (IC 95%)	27,4% 5,1* (2,7; 9,7)	6,8%

Análise completa. Os valores basais são médias, as mudanças a partir do basal na semana 56 são médias estimadas (mínimos quadrados) e os contrastes de tratamento na semana 56 são diferenças estimadas no tratamento (IC 95%). Para as proporções de pacientes que perdem ≥5 /> 10% do peso corporal, os *odds ratios* estimados são apresentados. Os valores pós-basais foram imputados utilizando a última observação realizada. * p <0,0001. IC = intervalo de confiança. DP = desvio padrão.



Valores observados para pacientes que completaram cada visita agendadat

Figura 5 - Alteração a partir da randomização (semana 0) no peso corporal (%) durante o estudo 4

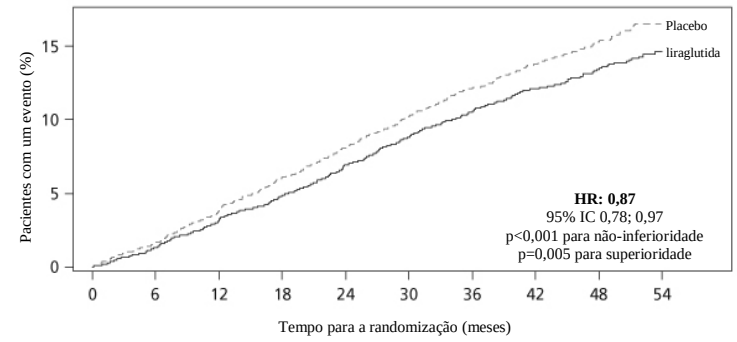
Antes da semana 0 os pacientes eram tratados somente com dieta hipocalórica e exercícios. Na semana 0 os pacientes foram randomizados para receber Saxenda® ou placebo[5].

• **Insulina em jejum**
A média de insulina em jejum no valor basal variou de 65 a 117 pmol/L nos estudos 1 e 4 e foi ligeiramente maior no estudo 2 nos indivíduos com diabetes *mellitus* tipo 2 (125 pmol/L). A média de insulina em jejum foi reduzida com Saxenda® vs. placebo no estudo 1 e estudo 4 (p≤0,05) com diferença relativa do tratamento (Saxenda®/placebo) de -8,4% e -12,2%, respectivamente.

• **Pacientes que atingiram perda de peso ≥5% após quatro meses**
Pacientes que atingiram uma perda de peso de ≥5% após quatro meses (um mês de aumento da dose e três meses com a dose de tratamento) foram definidos como respondedores precoces. No Estudo 1, 67,5% atingiram perda de peso ≥5% após quatro meses. A alteração média em relação ao valor basal no peso corporal para os respondedores precoces foi de -11,5% após um ano de tratamento com Saxenda®[1]. No Estudo 2, 50,4% atingiram perda de peso ≥5% após quatro meses e a alteração média em relação ao valor basal no peso corporal para os respondedores precoces foi de -9,3% após um ano de tratamento com Saxenda®[3].

• Imunogenicidade
Compatível com as propriedades potencialmente imunogênicas de proteínas e peptídeos farmacêuticos, os pacientes podem desenvolver anticorpos anti-liraglutida após o tratamento com Saxenda®. Nos estudos clínicos, 2,5% dos pacientes tratados com Saxenda® desenvolveram anticorpos anti-liraglutida. A formação de anticorpos não foi associada à eficácia reduzida de Saxenda®.

• Avaliação cardiovascular
Os eventos adversos cardiovasculares maiores (MACEs, do inglês, *Major Adverse Cardiovascular Events*) foram avaliados e definidos como infarto do miocárdio não-fatal, acidente vascular cerebral não-fatal e morte cardiovascular. A partir de 5 estudos clínicos de fase 2 e fase 3 duplo-cegos controlados com Saxenda® houve 6 MACEs para os pacientes tratados com Saxenda® e 10 MACEs para os pacientes tratados com placebo. A razão de risco (HR, do inglês, *hazard ratio*) e IC de 95% é 0,33 [0,12; 0,90] para Saxenda® *versus* placebo. Foi observado um aumento médio da frequência cardíaca a partir do basal de 2,5 batimentos por minuto (variando entre os estudos de 1,6 a 3,6 batimentos por minuto) com Saxenda® em estudos clínicos de fase 3 (vide seção "5. Advertências e Precauções"). A frequência cardíaca atingiu o pico após aproximadamente 6 semanas. A alteração na frequência cardíaca foi reversível após a descontinuação da liraglutida[1, 3, 4, 5,6].
O estudo do efeito e ação da liraglutida na avaliação dos desfechos cardiovasculares no diabetes (LEADER, do inglês, *Liraglutide Effect and Action in Diabetes: Evaluation of cardiovascular Outcomes*) incluiu 9.340 pacientes com diabetes *mellitus* tipo 2 inadequadamente controlados, sendo que a maioria desses pacientes apresentavam doença cardiovascular estabelecida. Os pacientes foram randomizados para liraglutida (4.668 pacientes) em uma dose diária de 1,8 mg ou placebo (4.672 pacientes), ambos em adição ao tratamento padrão[7]. A exposição teve duração entre 3,5 e 5 anos. A idade média foi de 64 anos de idade e o IMC médio foi de 32,5 kg/m^2. A média basal de HbA_{1c} foi de 8,7 e houve melhora após 3 anos de 1,2% em pacientes expostos a liraglutida e 0,8% em pacientes expostos ao placebo. O desfecho primário foi o tempo desde a randomização até a primeira ocorrência de qualquer evento adverso cardiovascular maior (MACE): morte cardiovascular, infarto do miocárdio não-fatal ou acidente vascular cerebral não-fatal[7].
A liraglutida reduziu significativamente a taxa de eventos adversos cardiovasculares maiores (desfechos primários, MACEs) *versus* placebo (3,41 *versus* 3,90 por 100 pacientes-ano de observação nos grupos liraglutida e placebo, respectivamente) com uma redução de risco de 13%, HR 0,87, [0,78, 0,97] [95% IC]) (p=0,005) (vide figura 6)[7].



Pacientes sob risco

Placebo	4672	4587	4473	4352	4237	4123	4010	3914	1543	407
liraglutida	4668	4593	4496	4400	4280	4172	4072	3982	1562	424

FAS:conjunto de análise completa.

Figura 6 – Curva de Kaplan Meier do tempo para o primeiro MACE – população FAS

A liraglutida também reduziu significativamente o risco de MACE expandido (MACE primário, angina pectoris instável levando a hospitalização, revascularização coronariana, ou hospitalização devido à insuficiência cardíaca) e outros desfechos secundários (vide figura 7)[7].

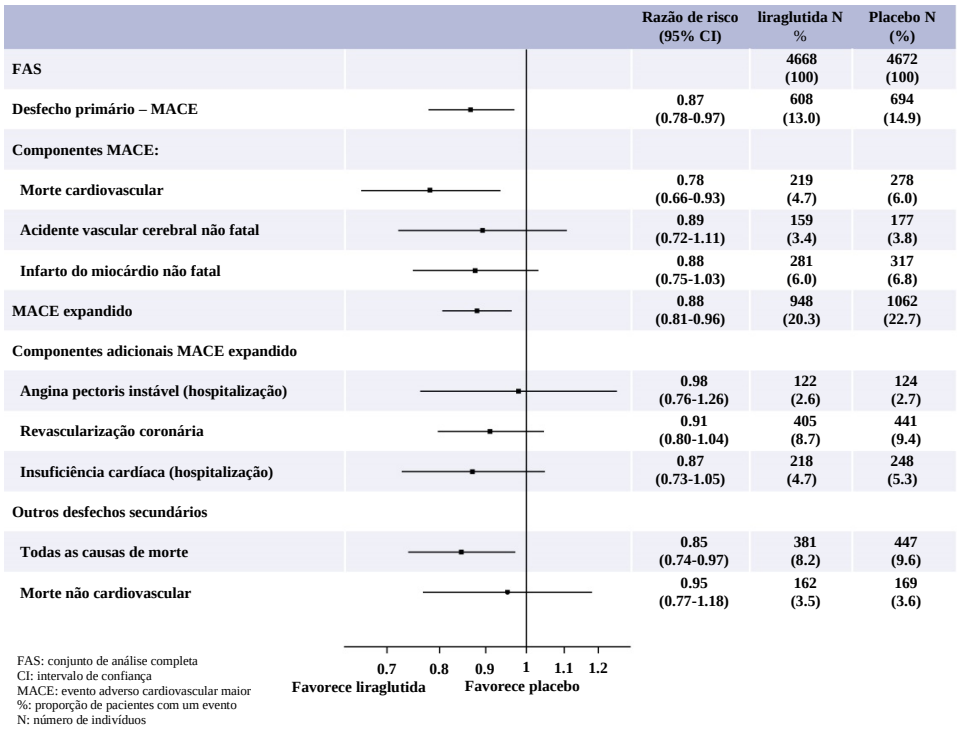


Figura 7 - Gráfico Forest de análise individual dos tipos de eventos cardiovasculares – população FAS

• Medicação concomitante
Saxenda® apresentou maior probabilidade do que o placebo de reduzir o uso de medicamentos anti-hipertensivos e hipolipemiantes após um ano de tratamento e, em pacientes com diabetes *mellitus* tipo 2, Saxenda® também apresentou maior probabilidade do que o placebo de reduzir o uso de medicamentos antidiabéticos orais após um ano de tratamento.

• Resultados de qualidade de vida relatados pelos pacientes
Saxenda® melhorou vários resultados relacionados à qualidade de vida relatados pelos pacientes, em comparação com o placebo. Foram observadas melhoras significativas na pontuação total de IWQoL-Lite (estudos 1 e 2) e em todos os domínios do SF-36 (estudo 1), indicando efeitos favoráveis na função física e saúde mental.

• População pediátrica
Em um estudo duplo-cego comparando eficácia e segurança de Saxenda® *versus* placebo para perda de peso em pacientes adolescentes a partir de 12 anos e acima de 60 kg com obesidade, Saxenda® foi superior ao placebo em redução de peso (avaliado através do desvio padrão (DP) do IMC (IMC-DP)) após 56 semanas de tratamento (tabela 10).
Uma proporção maior de pacientes atingiu redução de IMC ≥5% e ≥10% com liraglutida do que com placebo, assim como uma redução maior no IMC médio e peso corporal (tabela 10). Após 26 semanas de acompanhamento sem o medicamento do estudo, reganho de peso foi observado no grupo que havia aplicado liraglutida *versus* placebo (tabela 10).

Tabela 10. Estudo 4180: Alterações a partir do basal no peso corporal e IMC na semana 56 e alteração no IMC-DP da semana 56 até a semana 82

	Saxenda® (N=125)	Placebo (N=126)	Saxenda® vs. placebo

IMC-DP			
Basal, IMC-DP	3,14 (0.65)	3,20 (0,77)	
Média de alteração na semana 56 (95% IC)	-0,23	-0,00	-0,22* (-0,37; -0,08)
Semana 56, IMC-DP	2,88 (0.94)	3,14 (0,98)	
Média de alteração da semana 56 à semana 82, IMC-DP (95% IC)	0,22	0,07	0,15** (0,07; 0,23)
Peso corporal			
Basal, kg (DP)	99,3 (19.7)	102,2 (21,6)	-
Média de alteração na semana 56, % (95% IC)	-2,65	2,37	-5,01** (-7,63; -2,39)
Média de alteração na semana 56, kg (95% IC)	-2,26	2,25	-4,50** (-7,17; -1,84)
IMC			
Basal, kg/m^2 (DP)	35,3 (5.1)	35,8 (5,7)	-
Média de alteração na semana 56, kg/m^2 (95% IC)	-1,39	0,19	-1,58** (-2,47; -0,69)
Proporção de pacientes com redução ≥5% no IMC basal na semana 56, % (95% IC)	43,25	18,73	3,31** (1,78; 6,16)
Proporção de pacientes com redução ≥10% no IMC basal na semana 56, % (95% IC)	26,08	8,11	4,00** (1,81; 8,83)

Análise completa. Para IMC-DP, peso corporal e IMC, os valores basais são médias, as mudanças a partir do basal na semana 56 são médias estimadas (mínimos quadrados) e os contrastes de tratamento na semana 56 são diferenças estimadas no tratamento. Para IMC-DP, os valores na semana 56 são médias, as mudanças da semana 56 à semana 82 são médias estimadas (mínimos quadrados) e os contrastes de tratamento na semana 82 são diferenças estimadas no tratamento. Para as proporções de pacientes que perdem ≥5 /≥ 10% do IMC basal, os odds ratios estimados são apresentados. Observações ausentes foram imputadas do braço do placebo com base em um salto à referência de abordagem de imputação múltipla (x100).
* p <0,01, **p<0,001. IC = intervalo de confiança. DP = desvio padrão.

Com base na tolerabilidade, 103 pacientes (82,4%) foram escalonados e permaneceram na dose de 3,0 mg, 11 pacientes (8,8%) foram escalonados e permaneceram na dose de 2,4 mg, 4 pacientes (3,2%) foram escalonados e permaneceram na dose de 1,8 mg, 4 pacientes (3,2%) foram escalonados e permaneceram na dose de 1,2 mg e 3 pacientes (2,4%) permaneceram na dose de 0,6 mg.
Nenhum efeito no crescimento ou no desenvolvimento puberal foi encontrado.

Referências

1. Pi-Sunyer, X., et al. A Randomized, Controlled Trial of 3.0 mg of Liraglutide in Weight Management. N Engl J Med 373(1): 11-22, 2015.
2. Le Roux C. et al - 3 years of liraglutide versus placebo for type 2 diabetes risk reduction and weight management in individuals with prediabetes: a randomised, double-blind trial. Lancet Published Online February 22, 2017
3. Davies, M.J., et al. Efficacy of Liraglutide for Weight Loss Among Patients With Type 2 Diabetes: The SCALE Diabetes Randomized Clinical Trial. JAMA 314(7): 687-699, 2015.
4. Blackman, A., et al. Effect of liraglutide 3.0 mg in individuals with obesity and moderate or severe obstructive sleep apnea: the SCALE Sleep Apnea randomized clinical trial. Int J Obes (Lond) 40(8): 1310-9, 2016.

5. Wadden, T.A., et al. Weight maintenance and additional weight loss with liraglutide after low-calorie-diet-induced weight loss: the SCALE Maintenance randomized study. Int J Obes (Lond) 37(11): 1443-1451, 2013.
6. Astrup, A., et al. Safety, tolerability and sustained weight loss over 2 years with the once-daily human GLP-1 analog, liraglutide. Int J Obes (Lond) 36(6): 843–854, 2012.
7. Marso, S.P., et al. Liraglutide and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. N Engl J Med 375(4): 311-22, 2016.
8. Kelly AS, Auerbach P, Barrientos-Perez M, Gies I, Hale PM, Marcus C, Mastrandrea LD, Prabhu N, Arslanian S; NN8022-4180 Trial Investigators. A Randomized, Controlled Trial of Liraglutide for Adolescents with Obesity. N Engl J Med. 2020 May 28;382(22):2117-2128. doi: 10.1056/NEJMoa1916038. Epub 2020 Mar 31.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Propriedades Farmacodinâmicas

Mecanismo de ação

Liraglutida é um agonista do receptor do Peptídeo Glucagon símile 1 humano (GLP-1) acilado, com 97% de homologia na sequência de aminoácidos ao GLP-1 humano endógeno. A liraglutida se liga e ativa o receptor de GLP-1 (GLP-1R).

O GLP-1 é um regulador fisiológico do apetite e do consumo de calorias e o receptor de GLP-1 está presente em várias regiões do cérebro envolvidas na regulação do apetite. Os receptores de GLP-1 também são expressos em locais específicos no coração, na vasculatura, sistema imune e rins. Em modelos de camundongos com aterosclerose, a liraglutida preveniu a progressão de placa aórtica e reduziu a inflamação na placa. Adicionalmente, a liraglutida teve efeito benéfico nos lipídios plasmáticos. A liraglutida não reduziu o tamanho de placas previamente estabelecidas. O mecanismo de ação da liraglutida em humanos é reduzir o peso corporal principalmente através da perda de massa gorda. O peso corporal é reduzido devido à redução do consumo calórico. A liraglutida não aumenta o gasto energético em 24 horas. A liraglutida afeta os quatro principais componentes do apetite (plenitude, saciedade, fome e consumo prospectivo de alimento). A liraglutida regula o apetite através do aumento da sensação de saciedade e redução da sensação de fome, reduzindo consequentemente a ingestão alimentar. A liraglutida estimula a secreção de insulina, reduz a secreção inapropriadamente alta de glucagon e melhora a função das células beta de forma dependente de glicose, o que resulta em redução da glicemia de jejum e pós-prandial. O mecanismo de redução da glicemia também envolve uma diminuição da velocidade do esvaziamento gástrico.

Em estudos em animais, a administração periférica de liraglutida levou à absorção em regiões cerebrais específicas, incluindo o hipotálamo, onde a liraglutida, através da ativação específica do GLP-1R, aumentou a saciedade e diminuiu os sinais de fome, levando assim ao menor peso corporal.

Liraglutida é estável contra degradação metabólica e possui meia-vida plasmática de 13 horas após a administração subcutânea. O perfil farmacocinético de liraglutida, que a torna adequada para administração uma vez ao dia, é resultado de uma autoassociação que atrasa a absorção, ligação às proteínas plasmáticas e estabilidade contra degradação metabólica pela dipeptidil peptidase-4 (DPP-4) e endopeptidase neutra (NEP).

Efeitos Farmacodinâmicos

Em estudos clínicos de longo prazo envolvendo pacientes com obesidade e sobrepeso, Saxenda® em conjunto com o consumo calórico reduzido e aumento na atividade física diminuiu significativamente o peso corporal.

Distribuição da perda de peso

Em um sub-estudo de 113 pacientes com obesidade (IMC 30-40kg/m^2) e não-diabéticos, a análise por DEXA e TC foram realizadas antes e após 20 semanas de tratamento em 15 pacientes em uso de Saxenda® e 14 pacientes em uso de placebo. Neste sub-estudo, a perda de peso foi predominantemente de massa gordurosa ao invés de massa corporal magra para ambos os grupos de tratamento. A área média de tecido adiposo visceral e subcutâneo foi reduzida após 20 semanas de tratamento em comparação com o valor basal. Além disso, as reduções relativas em gordura visceral foram maiores do que para a gordura subcutânea com liraglutida.

• Efeito nas sensações de apetite, consumo calórico e gasto energético, esvaziamento gástrico e glicemia de jejum e pós-prandial

Foi conduzido um estudo clínico farmacológico de cinco semanas com 49 pacientes com obesidade (IMC 30-40 kg/m^2) não-diabéticos para investigar os efeitos farmacodinâmicos da liraglutida.

Sensações de apetite, consumo calórico e gasto energético
As sensações de apetite foram avaliadas antes e até cinco horas após uma refeição de desjejum padronizada e o consumo calórico "ad libitum" foi avaliado no almoço subsequente. Saxenda® aumentou as taxas de saciedade e plenitude pós-prandial, diminuiu as taxas de consumo prospectivo de alimento e diminuiu o consumo calórico "ad libitum" em comparação com placebo. Não foi observado aumento no gasto energético de 24 horas conforme avaliado em uma câmara respiratória. O efeito da indução de perda de peso da liraglutida é considerado mediado pela regulação do apetite e do consumo calórico.
Esvaziamento gástrico
Saxenda® causou uma diminuição na velocidade do esvaziamento gástrico durante a primeira hora após a refeição, reduzindo assim a taxa e o nível total de glicose pós-prandial que surgiu na circulação.
Glicose, insulina e glucagon em jejum e pós-prandial
As concentrações de glicose, insulina e glucagon em jejum e pós-prandial foram avaliadas antes e até cinco horas após uma refeição padronizado. Em comparação com placebo, Saxenda® reduziu a glicose em jejum e glicose pós-prandial (AUC_{0-60} min) na primeira hora após a refeição e reduziu a AUC da glicose em 5 horas e glicose incremental (AUC_{0-300} min). Além disso, Saxenda® diminuiu o glucagon pós-prandial (AUC_{0-300} min), insulina pós-prandial (AUC_{0-60} min) e insulina incremental ($iAUC_{0-60}$ min) após a refeição em comparação com placebo.
As concentrações de glicose e insulina em jejum e incrementais também foram avaliadas durante um teste oral de tolerância à glicose de 75-g (TOTG) antes e depois de 56 semanas de tratamento em 3.731 pacientes com sobrepeso ou obesidade com ou sem pré-diabetes. Em comparação com placebo, Saxenda® reduziu as concentrações de glicose em jejum e incremental. O efeito foi mais evidente em pacientes com pré-diabetes. Além disso, Saxenda® reduziu a insulina de jejum e aumentou as concentrações de insulina incremental em comparação com placebo. Comparado com os níveis basais, a AUC da semana 160 pós-teste de glicose plasmática foi reduzida com liraglutida 3,0 mg, durante o tratamento, mas permaneceu inalterado com placebo. Adicionalmente, a AUC da insulina pós-teste manteve-se relativamente estável com liraglutida 3,0 mg durante o período de tratamento de 160 semanas, ao mesmo tempo que diminuiu no grupo placebo. Os efeitos estimados do tratamento foram todos estatisticamente significativos a favor da liraglutida 3,0 mg.

• Efeitos no incremento de glicose em jejum e pós-prandial em pacientes com sobrepeso ou obesidade e diabetes *mellitus* tipo 2
Saxenda® reduziu a glicemia de jejum e incremento de glicose pós-prandial (90 minutos após a refeição, média de 3 refeições diárias), em comparação com placebo.

• Função das células beta
Estudos clínicos de até um ano com Saxenda® em pacientes com sobrepeso ou obesidade com e sem diabetes *mellitus* demonstraram melhora sustentada na função das células beta, utilizando-se medidas como o modelo de avaliação de homeostase para função de células beta (HOMA-B) e a proporção pró-insulina/insulina.

• Eletrofisiologia cardíaca (QTc)
O efeito de liraglutida na repolarização cardíaca foi testado em um estudo de QTc. Liraglutida nas concentrações em estado de equilíbrio com doses diárias de até 1,8 mg não produziu prolongamento do QTc. A exposição de liraglutida para pacientes com sobrepeso e obesidade tratados com Saxenda® é comparável à exposição avaliada no estudo de QTc com voluntários saudáveis.

Propriedades Farmacocinéticas
Absorção:
A absorção de liraglutida após a administração subcutânea foi lenta, atingindo a concentração máxima aproximadamente 11 horas após a administração. A concentração média de liraglutida no estado de equilíbrio ($AUC\tau_{/24}$) atingiu aproximadamente 31 nmol/L em indivíduos com obesidade (IMC 30-40 kg/m^2) após a administração de liraglutida 3,0 mg. A exposição de liraglutida aumentou proporcionalmente à dose, na faixa de dose de 0,6 mg até 3,0 mg. A biodisponibilidade absoluta de liraglutida após a administração subcutânea é de aproximadamente 55%.

Distribuição:
O volume médio aparente de distribuição após a administração subcutânea de liraglutida 3,0 mg é de 20-25L (para uma pessoa com peso aproximado de 100 kg). A liraglutida liga-se amplamente às proteínas plasmáticas (>98%).
Metabolismo/Biotransformação:
Durante 24 horas após a administração de uma dose única de [^{3}H]-liraglutida a indivíduos saudáveis, o principal componente no plasma foi a liraglutida inalterada. Dois metabólitos plasmáticos secundários foram detectados (≤ 9% e ≤ 5% de exposição plasmática total ao radioisótopo).
Eliminação:
A liraglutida é metabolizada endogenamente de forma semelhante às proteínas grandes, sem que um órgão específico tenha sido identificado como via principal de eliminação. Após uma dose de [^{3}H]-liraglutida, liraglutida intacta não foi detectada na urina ou fezes. Apenas uma pequena parte da radioatividade administrada foi excretada na forma de metabólitos relacionados à liraglutida na urina ou fezes (6% e 5%, respectivamente). A radioatividade na urina e fezes foi excretada principalmente durante os primeiros 6-8 dias e correspondeu a três metabólitos menores, respectivamente.
A depuração média após a administração subcutânea de liraglutida 3,0 mg é de aproximadamente 0,9-1,4 L/h com meia-vida de eliminação de aproximadamente 13 horas.

Populações especiais:
• Idosos: não é necessário ajuste na dose com base na idade. A idade não apresentou efeito clinicamente relevante na farmacocinética de liraglutida 3,0 mg, com base na análise farmacocinética populacional de pacientes com sobrepeso ou obesidade (18 a 82 anos).
• Gênero: com base nos resultados das análises farmacocinéticas populacionais, as mulheres apresentam depuração 24% menor de Saxenda® ajustada ao peso, em comparação aos homens. Com base nos dados de resposta à exposição, nenhum ajuste na dose é necessário com base no gênero.
• Etnia: a origem étnica não teve efeito clinicamente relevante na farmacocinética de liraglutida 3,0 mg com base nos resultados da análise farmacocinética populacional, que incluiu pacientes com sobrepeso ou obesidade de grupos de brancos, negros, asiáticos e hispânicos/não hispânicos.
• Peso corporal: a exposição de liraglutida diminui com um aumento no peso corporal basal. A dose diária de 3,0 mg de liraglutida forneceu exposição sistêmica adequada ao longo da faixa de peso corporal de 60-234 kg, avaliada para resposta à exposição no estudo clínico. A exposição à liraglutida não foi estudada em indivíduos com peso corporal >234 kg.
• Pacientes com insuficiência hepática: a farmacocinética de liraglutida foi avaliada em pacientes com graus variados de comprometimento hepático em um estudo de dose única. A exposição à liraglutida foi reduzida em 23% e 13% nos pacientes com comprometimento hepático leve e moderado, respectivamente, em comparação com indivíduos saudáveis. A exposição foi significativamente menor (44%) nos pacientes com comprometimento hepático grave (pontuação de Child Pugh >9).
• Pacientes com insuficiência renal: a exposição à liraglutida foi reduzida nos pacientes com comprometimento renal em comparação com os indivíduos com função renal normal. A exposição à liraglutida foi reduzida em 33%, 14%, 27% e 26%, respectivamente, em pacientes com comprometimento renal leve (depuração de creatinina, CrCl 50-80 mL/min), moderado (CrCl 30-50 mL/min) e grave (CrCl <30 mL/min) e em nefropatia em estágio terminal que requer diálise.
• População pediátrica: as propriedades farmacocinéticas para liraglutida 3,0 mg foram avaliadas em estudos clínicos em pacientes adolescentes com obesidade com idade entre 12 anos e 18 anos e acima de 60 kg (134 pacientes, peso corporal 62-178 kg). A exposição à liraglutida em adolescentes (com idade entre 12 e 18 anos) foi similar à de adultos com obesidade.

Dados de segurança pré-clínico
Os dados não-clínicos não revelam riscos especiais aos humanos com base nos estudos convencionais de farmacologia de segurança, toxicidade de dose repetida ou genotoxicidade.
Tumores de células C não-letais na tireoide foram observados em estudos de carcinogenicidade de dois anos em ratos e camundongos. Em ratos, não foi observado um nível no qual não foram observados efeitos adversos (NOAEL). Estes tumores não foram observados em macacos tratados por 20 meses. Estes achados em roedores são causados por um mecanismo não-genotóxico específico, mediado pelo receptor de GLP-1 ao qual os roedores são particularmente sensíveis. Não foi observado nenhum outro tumor relacionado ao tratamento.

Os estudos em animais não indicaram efeitos nocivos diretos em relação à fertilidade, mas um aumento discreto nas mortes embrionárias precoces, quando doses maiores foram administradas. A administração de liraglutida durante a gestação média causou redução no peso materno e crescimento fetal com efeitos equivocados nas costelas de ratos e variação esqueletal em coelhos. O crescimento neonatal foi reduzido em ratos durante a exposição à liraglutida e persistiu no período pós-desmame no grupo de dose elevada. Não se sabe se estes efeitos estão relacionados ao consumo reduzido de calorias das fêmeas prenhes ou se são um efeito direto de GLP-1 no recém-nascido.
Em ratos jovens, a liraglutida causou atraso na maturação sexual tanto em machos quanto fêmeas em exposições clinicamente relevantes. Esses atrasos não tiveram impacto na fertilidade e capacidade reprodutiva em ambos os sexos, ou na capacidade das fêmeas de manter a gravidez.

4. CONTRAINDICAÇÕES

Hipersensibilidade à liraglutida ou a qualquer excipiente (vide "Composição").

Este medicamento é contraindicado em casos de gravidez e, caso a paciente deseje engravidar o mesmo deve ser descontinuado.
Estudos em animais tem mostrado toxicidade reprodutiva (vide seção 3 "Dados de segurança pré-clínicos"). O risco potencial em humanos é desconhecido.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Saxenda® não está indicado no tratamento do diabetes *mellitus* tipo 2. Saxenda® e Victoza® contêm o mesmo ingrediente ativo, liraglutida e, portanto, não devem ser usados juntos. Saxenda® não deve ser utilizado em combinação com qualquer outro agonista do receptor de GLP-1. A segurança e eficácia de Saxenda® em combinação com outros produtos destinados à perda de peso, incluindo medicamentos prescritos, medicamentos vendidos sem receita e preparações à base de plantas, não foram estabelecidos.
Não há experiência clínica em pacientes com insuficiência cardíaca congestiva NYHA (New York Heart Association) classe IV, portanto não é recomendado o uso de Saxenda® nesses pacientes.
A segurança e eficácia de liraglutida para controle de peso ainda não foi estabelecida nos seguintes pacientes:

- com 75 anos ou mais;
- tratados com outros medicamentos para controle de peso;
- com obesidade secundária a doença endócrina, distúrbios alimentares ou em tratamento com outros medicamentos que podem causar ganho de peso;
- com insuficiência renal grave;
- com insuficiência hepática grave.

O uso de liraglutida não é recomendado nestes pacientes (vide seção "9. Reações Adversas").
A liraglutida para controle de peso não foi investigada em pacientes com insuficiência hepática leve a moderada, portanto deve ser usado com cautela nesses pacientes (vide seção "9. Reações Adversas" e "Propriedades farmacocinéticas").
A experiência em pacientes com doença inflamatória intestinal e gastroparesia diabética é limitada. O uso de liraglutida não é recomendado nestes pacientes uma vez que isto está associado a reações adversas gastrointestinais transitórias, incluindo náusea, vômito e diarreia.

Aspiração associada à anestesia geral ou sedação profunda
Casos de aspiração pulmonar foram relatados em pacientes que fazem uso de agonistas do receptor GLP-1 durante anestesia geral ou sedação profunda. Portanto, o aumento do risco de conteúdo gástrico residual devido ao atraso no esvaziamento gástrico (vide item "9. Reações Adversas") deve ser considerado antes de realizar procedimentos com anestesia geral ou sedação profunda.

Pancreatite
Foi observada pancreatite aguda com o uso de agonistas do receptor de GLP-1. Os pacientes devem ser informados dos sintomas característicos de pancreatite aguda. Se houver suspeita de pancreatite, Saxenda® deve ser descontinuado. Se a pancreatite aguda for confirmada, Saxenda® não deve ser reiniciado. Na ausência de outros sinais e sintomas de pancreatite aguda, a isolada elevação das enzimas pancreáticas não é preditiva de pancreatite aguda.

Colelitíase e Colecistite
Em estudos clínicos para controle de peso, foi observada uma taxa mais elevada de colelitíase e colecistite em pacientes tratados com liraglutida do que nos pacientes tratados com placebo. O fato de que a perda de peso substancial pode aumentar o risco de colelitíase e consequentemente colecistite, explicada apenas parcialmente a taxa mais elevada com liraglutida. Colelitíase e colecistite podem levar a hospitalização e colecistectomia. Os pacientes devem ser informados sobre os sintomas característicos de colelitíase e colecistite.

Doenças da tiroide
Eventos adversos relacionados à tireoide, como bócio, foram relatados em estudos clínicos de diabetes tipo 2, particularmente em paciente com doença da tireoide pré-existente. Portanto, liraglutida deve ser usada com cautela em pacientes com doenças da tiroide.

Frequência cardíaca
Um aumento na frequência cardíaca foi observado nos estudos clínicos (vide "Propriedades Farmacodinâmicas" na seção "3. Características farmacológicas"). A frequência cardíaca deve ser monitorada em intervalos regulares compatíveis com a prática clínica habitual. Os pacientes devem ser informados sobre os sintomas do aumento da frequência cardíaca (palpitações, sensação de frequência cardíaca acelerada durante o descanso). Em pacientes que apresentam frequência cardíaca aumentada em repouso, relevante e clinicamente sustentada, o tratamento com Saxenda® deve ser descontinuado.

Desidratação
Sinais e sintomas de desidratação, incluindo comprometimento renal e insuficiência renal aguda, foram relatados em pacientes tratados com agonistas do receptor de GLP-1. Os pacientes tratados com Saxenda® devem ser aconselhados sobre o risco potencial de desidratação devido aos efeitos colaterais gastrointestinais e tomar precauções para evitar a depleção de líquido.

Hipoglicemia em pacientes com sobrepeso ou obesidade e diabetes *mellitus* tipo 2
Pacientes com diabetes tipo 2 que recebem Saxenda® em combinação com insulina e/ou sulfonilureia podem apresentar aumento no risco de hipoglicemia. O risco de hipoglicemia pode ser reduzido através de uma redução na dose de insulina e/ou sulfonilureia.

População pediátrica
Episódios de hipoglicemia clinicamente significativos foram reportados em adolescentes (≥ 12 anos) tratados com Saxenda®. Os pacientes devem ser informados sobre os sintomas característicos de hipoglicemia e as ações apropriadas nesses casos.

Hiperglicemia em pacientes com diabetes *mellitus* tratados com insulina
Em pacientes com diabetes *mellitus*, Saxenda® não deve ser utilizado como substituto de insulina. Cetoacidose diabética foi relatada em pacientes dependentes de insulina após rápida descontinuação ou redução da dose de insulina (vide seção "8. Posologia e modo de usar").

Excipientes
Saxenda® contém menos de 1 mmol de sódio (23 mg) por dose, portanto o medicamento é considerado livre de sódio.

Fertilidade, gravidez e amamentação
Este medicamento é contraindicado em mulheres grávidas ou que estejam amamentando.
Fertilidade: além de uma ligeira diminuição no número de implantes vivos, estudos em animais não indicaram efeitos nocivos em relação a fertilidade (vide "Dados de segurança pré-clínico" na seção "3. Características farmacológicas").
Gravidez: existem dados limitados sobre o uso de Saxenda® em mulheres grávidas. Estudos em animais mostraram toxicidade reprodutiva (vide "Dados de segurança pré-clínico" na seção "3. Características farmacológicas"). O risco potencial para humanos é desconhecido. Saxenda® não deve ser usado durante a gravidez. Se uma paciente desejar engravidar ou engravidar, o tratamento com Saxenda® deve ser descontinuado.

Amamentação: não é conhecido se liraglutida é excretada no leite materno humano. Estudos em animais mostraram que a transferência para o leite materno de liraglutida e metabólitos com relação estrutural parecida é baixa. Estudos não clínicos demonstraram uma redução, relacionada ao tratamento, do crescimento neonatal em filhotes de ratos em amamentação (vide "Dados de segurança pré-clínico" na seção "3. Características farmacológicas"). Devido à falta de experiência, Saxenda® não deve ser usado durante a amamentação.

Uso criterioso no aleitamento ou na doação de leite humano: o uso deste medicamento no período da lactação depende da avaliação e acompanhamento médico ou cirurgião-dentista.

Efeitos sobre a capacidade de dirigir veículos e operar máquinas
Saxenda® possui pouca ou nenhuma influência na capacidade de dirigir e operar máquinas. No entanto, podem ocorrer tonturas principalmente durante os primeiros 3 meses de tratamento com Saxenda®. Dirigir veículos ou operar máquinas deve ser realizado com precaução caso ocorra tonturas.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Avaliação de interação medicamento-medicamento *in vitro*
Liraglutida mostrou um potencial muito baixo de envolvimento em interações farmacocinéticas com outras substâncias ativas relacionadas ao citocromo P450 e ligação a proteínas plasmáticas.

Avaliação de interação medicamento-medicamento *in vivo*
O pequeno prolongamento no esvaziamento gástrico com o uso de liraglutida pode influenciar na absorção de medicamentos orais administrados concomitantemente. Estudos de interação não demonstraram nenhum atraso clinicamente relevante na absorção e, portanto, nenhum ajuste de dose é necessário.
Estudos de interações medicamentosas foram realizados com 1,8 mg de liraglutida. O efeito na taxa de esvaziamento gástrico foi equivalente entre liraglutida 1,8 mg e 3,0 mg, (AUC_{0-300} min de paracetamol). Poucos pacientes tratados com liraglutida relataram pelo menos um episódio de diarreia grave. A diarreia pode afetar a absorção de medicamentos orais concomitantes.

Varfarina e derivados de cumarina

Não foram realizados estudos de interação. Uma interação clinicamente relevante com substâncias ativas com fraca solubilidade ou janelas terapêuticas estreitas como a varfarina não pode ser excluída. Após o início do tratamento com Saxenda® em paciente sob uso de varfarina ou outros derivados cumarínicos, é recomendado um monitoramento mais frequente da INR (Razão Normalizada Internacional).

Paracetamol
A liraglutida não alterou a exposição global do paracetamol após uma dose única de 1000 mg. A C_{max} do paracetamol foi reduzida em 31% e o T_{max} médio foi prolongado em até 15 min. Não é necessário ajuste da dose para o uso concomitante com paracetamol.

Atorvastatina
A liraglutida não alterou a exposição global da atorvastatina após administração de dose única de 40 mg de atorvastatina. Portanto, não é necessário ajuste da dose de atorvastatina quando administrada com liraglutida. A C_{max} da atorvastatina foi reduzida em 38% e o T_{max} mediano foi prolongado de 1 h para 3 h com liraglutida.

Griseofulvina
A liraglutida não alterou a exposição global da griseofulvina após administração de dose única de 500 mg de griseofulvina. A C_{max} da griseofulvina aumentou em 37%, enquanto o T_{max} médio não se alterou. Não é necessário ajuste da dose para griseofulvina e outros compostos com baixa solubilidade e alta permeabilidade.

Digoxina

A administração de uma dose única de 1 mg de digoxina com liraglutida resultou em uma redução na AUC da digoxina em 16%; a C_{max} diminuiu em 31%. O T_{max} médio da digoxina foi atrasado de 1 hora para 1,5 horas. Não é necessário ajuste na digoxina com base nestes resultados.

Lisinopril
A administração de uma dose única de 20 mg de lisinopril com liraglutida resultou em uma redução na AUC do lisinopril em 15%; a C_{max} diminuiu em 27%. O T_{max} médio de lisinopril foi atrasado de 6 horas para 8 horas com liraglutida. Não é necessário ajuste na dose de lisinopril com base nestes resultados.

Contraceptivos orais
Liraglutida diminuiu a C_{max} do etinilestradiol e do 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 hora com liraglutida para ambos os compostos. Não houve efeito clinicamente relevante na exposição global tanto do etinilestradiol quanto do levonorgestrel. Portanto, é previsto que o efeito contraceptivo não seja afetado quando administrado concomitantemente com liraglutida.

População pediátrica
Estudos de interação foram realizados apenas com adultos.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Antes do primeiro uso:
Armazenar em geladeira (de 2 °C a 8 °C). Manter o medicamento distante do compartimento do congelador. Não congelar.
Este medicamento tem prazo de validade de 30 meses.

Assim que iniciar o uso:
Após o primeiro uso, Saxenda® é válido por 4 semanas, quando armazenado em temperatura ambiente (de 15 °C a 30°C) ou em geladeira (de 2°C a 8°C), distante do congelador. Não congelar.
Quando o sistema de aplicação não estiver em uso, mantenha-o tampado para proteger da luz.

Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.
Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.
A data de validade se refere ao último dia do mês indicado.

Saxenda® é uma solução injetável límpida e incolor ou praticamente incolor.
Saxenda® é uma solução isotônica de pH = 8,15.
Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Transporte:
O transporte do medicamento deverá ser realizado através de uma embalagem que proporcione proteção térmica e evite alteração brusca de temperatura, incidência de luz direta e vibração excessiva. No caso de viagens aéreas, não despachar o produto dentro das malas. O compartimento de bagagem dos aviões atinge temperaturas muito baixas, podendo congelar o medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Método de administração:
Saxenda® é administrado uma vez ao dia a qualquer horário, independentemente das refeições. Deve ser injetado por via subcutânea no abdome, coxa ou parte superior do braço. O local de injeção e o horário podem ser alterados sem ajuste da dose. Entretanto, é preferível que Saxenda® seja injetado na mesma hora do dia, quando a hora mais conveniente do dia for escolhida.

Saxenda® não deve ser administrado por via intravenosa ou intramuscular. Os locais de injeção devem ser sempre alternados para reduzir o risco de depósitos de amiloides no local da injeção (vide seção 9. Reações Adversas).
Se uma dose for esquecida dentro de 12 horas a partir de quando é normalmente injetada, o paciente deve injetar a dose assim que possível. Se houver menos de 12 horas para a próxima dose, o paciente não deve injetar a dose perdida, apenas retomar o regime de uma vez por dia com a próxima dose programada. Uma dose adicional ou aumento na dose não deve ser feito para compensar a dose esquecida.
As instruções de uso do sistema de aplicação Saxenda® encontram-se ao final desta bula.

Precauções especiais para manuseio e descarte:
Saxenda® não deve ser usado se a solução não estiver límpida e incolor ou praticamente incolor.
Saxenda® não deve ser usado se foi congelado.
Saxenda® pode ser administrado com agulhas de até 8 mm de comprimento. O sistema de aplicação foi desenvolvido para ser utilizado com agulhas descartáveis NovoFine®.
As agulhas de injeção não estão incluídas na embalagem de Saxenda®.

O paciente deve ser aconselhado a descartar a agulha após cada aplicação, de acordo com as exigências locais. O sistema de aplicação Saxenda® deve ser armazenado sem a agulha rosqueada. Isto previne o entupimento das agulhas, contaminação, infecção, vazamento e dosagem imprecisa.

Descarte:
O descarte de agulhas deve ser realizado através de embalagens coletoras resistentes, como latas e plásticos, para eliminar o risco de acidentes e contaminação. Os medicamentos usados, vencidos ou fora de uso, assim como seu sistema de aplicação e as embalagens coletoras contendo as agulhas, devem ser descartados em Postos de Coleta localizados em Farmácias, Drogarias, Postos de Saúde ou Hospitais, que possuem coletores apropriados. O cartucho e a bula, que não possuem contato direto com o medicamento, podem ser descartados no lixo reciclável.
Não tente repor o conteúdo do sistema de aplicação ou reutilizá-lo. Uma vez vazio, ele deve ser descartado.

Incompatibilidades:
Substâncias adicionadas à solução de Saxenda® podem causar degradação de liraglutida. Devido à falta de estudos de compatibilidade, este produto não deve ser misturado com outros medicamentos.

Posologia:
Adultos:
A dose inicial é de 0,6 mg uma vez ao dia e deve ser aumentada para 3,0 mg uma vez ao dia em incrementos de 0,6 mg com intervalos de pelo menos uma semana para melhorar a tolerabilidade gastrointestinal (tabela 11). Se o escalonamento para a próxima dose não for tolerado por 2 semanas consecutivas, considere descontinuar o tratamento. Doses diárias maiores que 3,0 mg não são recomendadas.

Tabela 11. Cronograma de aumento da dose

	Dose	**Semanas**
Escalonamento da dose 4 semanas	0,6 mg	1
	1,2 mg	1
	1,8 mg	1
	2,4 mg	1
Dose de manutenção	**3,0 mg**	

O tratamento com Saxenda® deve ser descontinuado após 12 semanas de tratamento na dose de 3,0 mg/dia se o paciente não apresentar perda ponderal ≥ 5% do peso inicial.

Adolescentes (≥ 12 anos):
Para adolescentes com idade entre 12 anos e 18 anos e acima de 60 kg, um cronograma similar ao de adultos para escalonamento da dose deve ser utilizado (vide tabela 11). A dose deve ser aumentada até 3,0 mg (dose

de manutenção) ou até a dose máxima tolerada tiver sido atingida. Doses diárias maiores que 3,0 mg não são recomendadas.
O tratamento com Saxenda® deve ser descontinuado e reavaliado se o paciente não apresentar perda ponderal ≥ 4% do IMC ou Z score após 12 semanas na dose de 3,0 mg/dia ou na dose máxima tolerada.

Pacientes com diabetes *mellitus* tipo 2:
Saxenda® não deve ser utilizado em combinação com outro agonista do receptor de GLP-1 (como, por exemplo, liraglutida (Victoza®), lixisenatida e dulaglutida).
Ao iniciar o tratamento com Saxenda®, considerar reduzir a dose de insulina administrada concomitantemente ou de secretagogos de insulina (como sulfonilureias) para reduzir o risco de hipoglicemia. O automonitoramento da glicemia é necessário para ajustar a dose de insulina ou de secretagogos de insulina.

População especial:
• Pacientes idosos (≥ 65 anos): não é necessário ajuste de dose com base na idade. Devido a experiência limitada em pacientes ≥ 75 anos, Saxenda® deve ser usado com cautela nesses pacientes (vide "Propriedades farmacocinéticas" na seção "3. Características farmacológicas").
• Pacientes com insuficiência renal: não é necessário ajuste de dose para pacientes com comprometimento renal leve ou moderado (depuração de creatinina ≥ 30 mL/min). Há experiência limitada em pacientes com comprometimento renal grave (depuração de creatinina < 30 mL/min). Atualmente, Saxenda® não é recomendado para pacientes com insuficiência renal grave, incluindo pacientes com doença renal terminal (vide "Propriedades Farmacocinéticas" na seção "3. Características farmacológicas" e seção "5. Advertências e precauções").
• Pacientes com insuficiência hepática: não é recomendado ajuste de dose em pacientes com insuficiência hepática leve ou moderada. O uso de Saxenda® não é recomendado em pacientes com insuficiência hepática grave, e deve ser utilizado com cautela em pacientes com insuficiência hepática leve ou moderada (vide "Propriedades Farmacocinéticas" na seção "3. Características farmacológicas" e seção "5. Advertências e precauções").
• População pediátrica: não é necessário ajuste de dose para adolescentes entre 12 e 18 anos e acima de 60 kg. A segurança e eficácia de Saxenda® em crianças e adolescentes abaixo de 12 anos de idade não foi estabelecida (vide seção 2. Resultados de eficácia). Saxenda® não é recomendado para uso em crianças abaixo de 12 anos de idade ou em adolescentes (entre 12 e 18 anos) com peso corporal igual ou abaixo de 60 kg devido à falta de dados.

9. REAÇÕES ADVERSAS

Resumo do perfil de segurança
Saxenda® foi avaliado para segurança em 5 estudos duplo-cegos, placebo-controlados que recrutaram 5.813 pacientes adultos com obesidade ou sobrepeso e pelo menos uma comorbidade relacionada ao peso. Em geral, as reações gastrointestinais foram as reações adversas mais frequentemente relatadas durante o tratamento com Saxenda® (67,9%) (vide "Descrição das reações adversas selecionadas" no item "9. Reações Adversas").

Lista tabulada de reações adversas
As reações adversas relatadas por adultos são apresentadas na tabela 12, listadas por sistema corporal e frequência. As frequências são definidas como: muito comum (≥ 1/10); comum (≥ 1/100 a < 1/10); incomum (≥ 1/1.000 a < 1/100); rara (≥ 1/10.000 a < 1/1.000); muito rara (< 1/10.000); e desconhecida (não pode ser estimada a partir dos dados disponíveis).

Tabela 12. Reações adversas relatadas por adultos

Classificação de sistema de órgãos MedDRA	Frequência	Reação adversa
Distúrbios gastrointestinais	Muito comum	Náusea, vômito, diarreia, constipação
	Comum	Boca seca, dispepsia, gastrite, doença do refluxo gastroesofágico, dor abdominal superior, flatulência, eructação, distensão abdominal

	Incomum	Pancreatite***, atraso no esvaziamento gástrico****
	Desconhecida	Obstrução intestinal†
Distúrbios metabólicos e nutricionais	Comum	Hipoglicemia*
	Incomum	Desidratação
Distúrbios gerais e quadros clínicos no local de administração	Comum	Reações no local da injeção, astenia**, fadiga**
	Incomum	Mal-estar**
Distúrbios hepatobiliares	Comum	Colelitíase***
	Incomum	Colecistite***
Distúrbios do sistema nervoso	Muito comum	Cefaleia
	Comum	Tontura**, disgeusia**
Distúrbios dos tecidos cutâneos e subcutâneos	Comum	Erupção cutânea
	Incomum	Urticária
	Desconhecida	Amiloidose cutânea
Distúrbios cardíacos	Incomum	Taquicardia
Distúrbios renais e urinários	Rara	Insuficiência renal aguda, comprometimento renal
Distúrbios do sistema imunitário	Rara	Reação anafilática
Distúrbios psiquiátricos	Comum	Insônia**
Investigações	Comum	Aumento da lipase Aumento da amilase

* Hipoglicemia (baseada em sintomas autorrelatados pelos pacientes e não confirmados por medições da glicemia) relatada em pacientes sem diabetes *mellitus* tipo 2 tratados com Saxenda® em combinação com dieta e exercício. Vide abaixo para informações adicionais.
** Principalmente observado durante os primeiros 3 meses de tratamento.
*** Vide seção "5. Advertências e Precauções."
**** Estudos clínicos controlados fase 2, 3a e 3b
†Reação adversa de relatos pós-comercialização.

Descrição das reações adversas selecionadas

Hipoglicemia em pacientes sem diabetes *mellitus* tipo 2
Em estudos clínicos em pacientes com sobrepeso ou obesidade sem diabetes *mellitus* tipo 2 tratados com Saxenda® em combinação com dieta e exercício, nenhum evento hipoglicêmico grave (exigindo assistência de terceiros) foi relatado. Sintomas de eventos hipoglicêmicos foram relatados por 1,6% dos pacientes tratados com Saxenda® e 1,1% dos pacientes tratados com placebo, entretanto, estes eventos não foram confirmados por medições glicêmicas. A maioria dos eventos foi leve.

Hipoglicemia em pacientes com diabetes *mellitus* tipo 2
Em um estudo clínico em pacientes com sobrepeso ou obesidade com diabetes *mellitus* tipo 2 tratados com Saxenda® em combinação com dieta e exercício, hipoglicemia grave (exigindo assistência de terceiros) foi relatada por 0,7% dos pacientes tratados com Saxenda® e apenas nos pacientes tratados concomitantemente com sulfonilureia. Também, nestes pacientes, a hipoglicemia sintomática documentada (definida como glicemia ≤70,3 mg/dL acompanhada de sintomas) foi relatada por 43,6% dos pacientes tratados com Saxenda® e por 27,3% dos pacientes tratados com placebo. Entre os pacientes não tratados concomitantemente com sulfonilureia, 15,7% dos pacientes tratados com Saxenda® e 7,6% dos pacientes tratados com placebo relataram eventos hipoglicêmicos sintomáticos documentados.

Hipoglicemia em pacientes com diabetes *mellitus* tipo 2 tratados com insulina
Em um estudo clínico em pacientes com sobrepeso ou obesidade com diabetes *mellitus* tipo 2 tratados com insulina e Saxenda® em combinação com dieta e exercício e até 2 ADOs (antidiabéticos orais), hipoglicemia grave (exigindo assistência de terceiros) foi relatada por 1,5% dos pacientes tratados com Saxenda®. Nesse

estudo, hipoglicemia sintomática documentada (definida como glicemia ≤ 70,3 mg/dL acompanhada de sintomas) foi relatada por 47,2% dos pacientes tratados com Saxenda® e por 51,8% dos pacientes tratados com placebo. Entre os pacientes tratados concomitantemente com sulfonilureia, 60,9% dos pacientes tratados com Saxenda® e 60,0% dos pacientes tratados com placebo relataram eventos hipoglicêmicos sintomáticos documentados.

Eventos adversos gastrointestinais
A maioria dos episódios de eventos gastrointestinais foi leve a moderado, temporário, e não levou à descontinuação da terapia. As reações normalmente ocorreram durante as primeiras semanas de tratamento e diminuíram dentro de alguns dias ou semanas no tratamento continuado.
Pacientes com ≥ 65 anos de idade podem apresentar mais efeitos gastrointestinais quando tratados com Saxenda®.
Pacientes com comprometimento renal leve ou moderado (depuração de creatinina ≥30 mL/min) podem apresentar mais efeitos gastrointestinais quando tratados com Saxenda®.

Falência renal aguda
Em pacientes tratados com agonistas do receptor de GLP-1, houve relatos de falência renal aguda. A maioria dos eventos relatados ocorrem em pacientes que tiveram náusea, vômito ou diarreia levando a depleção de volume (vide seção 5. Advertências e precauções).

Reações alérgicas
Poucos casos de reações anafiláticas com sintomas como hipotensão, palpitações, dispneia e edema foram relatados com o uso de liraglutida já comercializado. Reações anafiláticas podem ser potencialmente fatais. Caso suspeite-se de reação anafilática, liraglutida deve ser descontinuada e o tratamento não deve ser reiniciado (vide seção 4. Contraindicações).

Reações no local da injeção
Reações no local da injeção foram relatadas nos pacientes tratados com Saxenda®. Estas reações foram normalmente leves e temporárias, e a maioria desapareceu durante o tratamento continuado.

Taquicardia
Nos estudos clínicos, a taquicardia foi relatada em 0,6% dos pacientes tratados com Saxenda® e em 0,1% dos pacientes tratados com placebo. A maioria dos eventos foi leve ou moderado. Os eventos foram isolados e a maioria se resolveu durante o tratamento continuado com Saxenda®.

Amiloidose cutânea
Amiloidose cutânea pode ocorrer no local da injeção (vide seção 8. Posologia e Modo de usar).

População pediátrica
Em um estudo clínico conduzido em adolescentes com obesidade entre 12 anos e 18 anos e acima de 60 kg, 125 pacientes foram expostos à Saxenda® por 56 semanas. Em geral, a frequência, o tipo e a gravidade das reações adversas em adolescentes com obesidade foram comparáveis ao observado na população adulta. Vômito ocorreu com uma frequência duas vezes maior em adolescentes em comparação com adultos.
A porcentagem de pacientes que reportaram pelo menos um episódio de hipoglicemia clinicamente significativo foi maior com Saxenda® (1,6%) em comparação com o placebo (0,8%). Não ocorreram episódios graves de hipoglicemia durante o estudo.

Em casos de eventos adversos, notifique pelo Sistema VigiMed, disponível no Portal da Anvisa.

10. SUPERDOSE
A partir de dados de estudos clínicos e do uso comercial de liraglutida, foram relatadas superdoses de até 72 mg (24 vezes a dose recomendada para o controle de peso). Um caso de uma superdose de 6 vezes a dose recomendada (18 mg/dia) administrada por 7 meses foi relatado. Eventos relatados incluíram náusea grave, vômito grave, diarreia e hipoglicemia grave.

Em caso de superdose, deve ser iniciado tratamento de suporte apropriado, de acordo com os sinais e sintomas clínicos do paciente. O paciente deve ser observado para sinais clínicos de desidratação e a glicemia deve ser monitorada.

Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.

DIZERES LEGAIS

Registro: 1.1766.0032

Produzido por:
Novo Nordisk A/S
Bagsværd, Dinamarca
ou
Novo Nordisk Pharmaceutical Industries, LP.
Clayton, Estados Unidos da América

Importado por:
Novo Nordisk Farmacêutica do Brasil Ltda.
São José dos Pinhais/PR

Registrado por:
Novo Nordisk Farmacêutica do Brasil Ltda.
Avenida Francisco Matarazzo, 1350
São Paulo/SP
CNPJ: 82.277.955/0001-55

SAC: 0800 0144488

VENDA SOB PRESCRIÇÃO COM RETENÇÃO DA RECEITA

Esta bula foi aprovada pela ANVISA em 27/06/2025.

Saxenda® e NovoFine® são marcas registradas de propriedade da Novo Nordisk A/S, Dinamarca.

© 2025
Novo Nordisk A/S

Instruções de uso de Saxenda® 6 mg/mL

Para vídeos e esclarecimentos quanto ao uso correto, como complementação às instruções descritas abaixo, utilize o QR code disponibilizado no cartucho do medicamento ou visite a página: saxenda.novonordiskbrasil.com

Atenção: a versão de bula disponibilizada pelo QR code e endereço acima pode não ser a mesma versão desta bula, em razão de atualizações mais recentes. A bula disponível através do QR code corresponde à versão mais atual.

Leia estas instruções com atenção antes de utilizar seu sistema de aplicação Saxenda®.

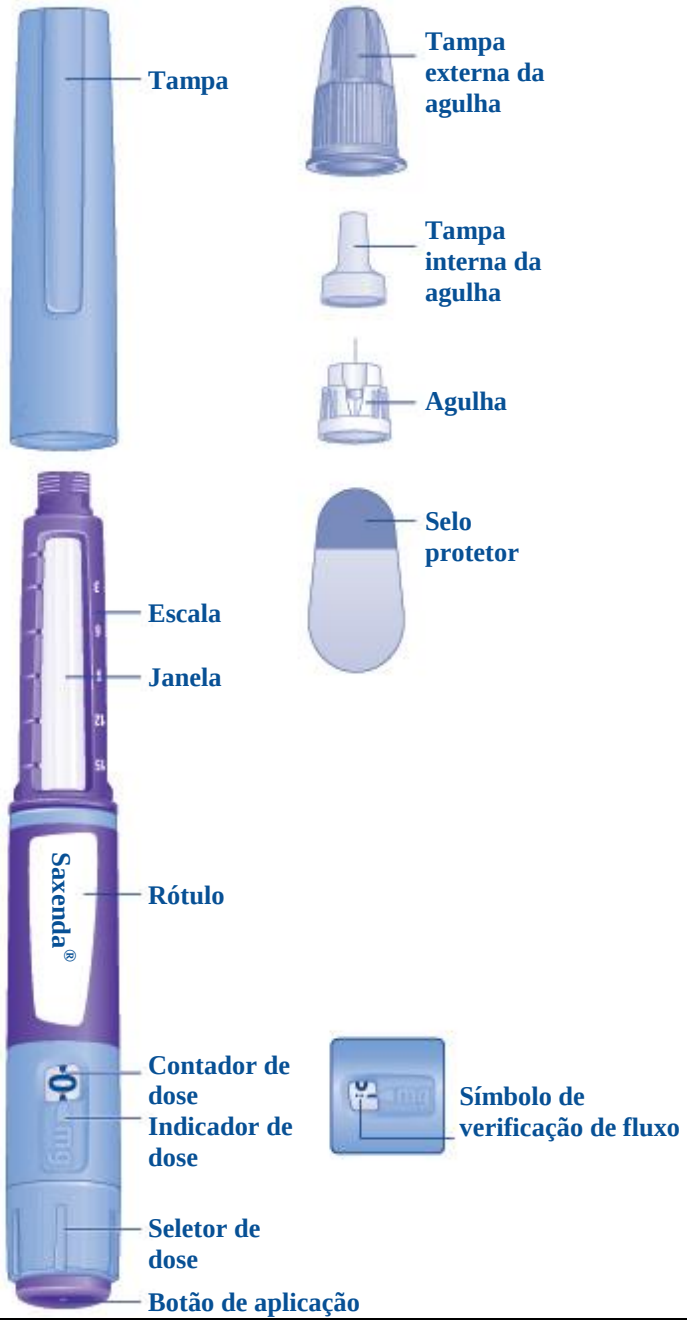
Não inicie o uso do sistema de aplicação sem antes ter recebido uma prévia instrução de seu médico ou enfermeiro.

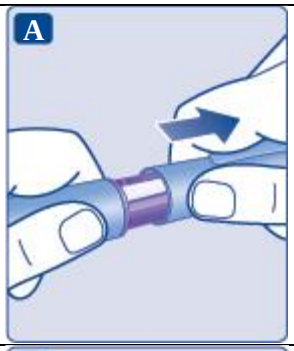
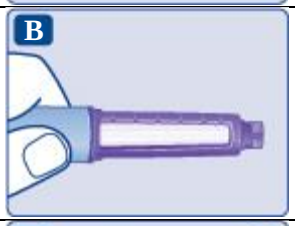
Comece verificando seu sistema de aplicação para ter **certeza de que ele contém Saxenda® 6 mg/mL.**
Veja as ilustrações a seguir para conhecer as diferentes partes de seu sistema de aplicação e agulha.

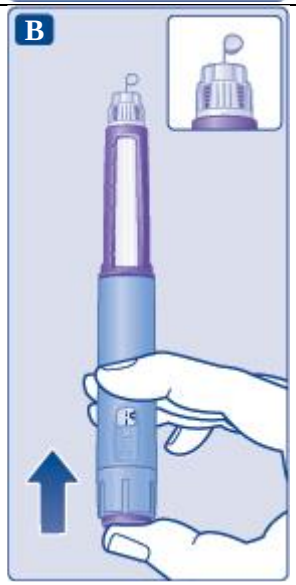
Se você for cego ou tiver visão reduzida e não puder ler o contador de dose do sistema de aplicação, não o utilize sem ajuda. Peça ajuda a uma pessoa com boa visão, que tenha sido treinada para utilizar o sistema de aplicação Saxenda®.
Saxenda® é um sistema de aplicação preenchido, com seletor de dose, que contém 18 mg de liraglutida e libera doses de 0,6 mg, 1,2 mg, 1,8 mg, 2,4 mg e 3,0 mg.
Saxenda® pode ser administrado com agulhas de até 8 mm de comprimento. Seu sistema de aplicação foi desenvolvido para ser utilizado com agulhas descartáveis NovoFine®.
AS AGULHAS NÃO ESTÃO INCLUÍDAS.

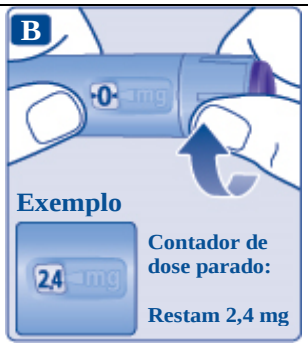
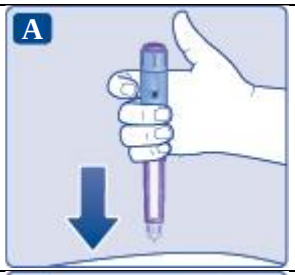
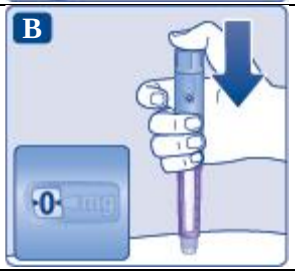
⚠ **Informação importante**
Preste atenção especial a estas observações, uma vez que são importantes para o uso seguro do sistema de aplicação.

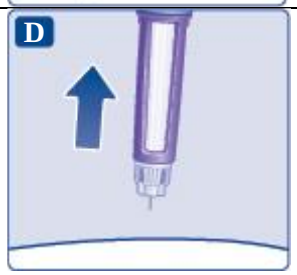
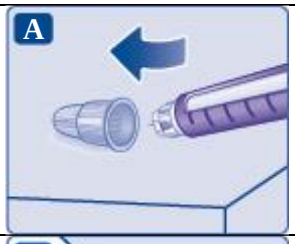
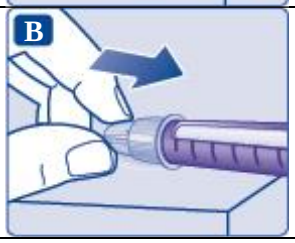
Saxenda®
Sistema de aplicação preenchido e agulha (exemplo)

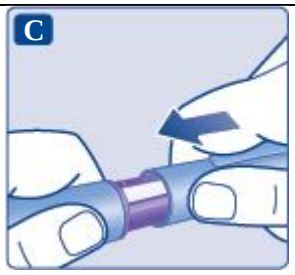


1 Prepare seu sistema de aplicação com uma agulha nova • **Verifique o nome e a cor do rótulo** de seu sistema de aplicação para ter certeza de que ele contém Saxenda®. Isto é especialmente importante se você utiliza mais de um tipo de medicamento injetável. O uso do medicamento errado pode ser perigoso para sua saúde. • **Retire a tampa do sistema de aplicação.**	
• **Verifique se a solução em seu sistema de aplicação está límpida** e incolor. Observe através da janela do sistema de aplicação. Se Saxenda® estiver turvo, não utilize o sistema de aplicação.	
• **Pegue uma agulha nova** e retire o selo protetor.	
Certifique-se de colocar a agulha corretamente. • **Empurre a agulha no sistema de aplicação.** • **Gire até que esteja presa.**	
A agulha é coberta por duas tampas. Você deve remover ambas as tampas. Se você esquecer de remover ambas as tampas, você **não** injetará nenhuma solução. • **Puxe a tampa externa da agulha e a guarde para ser usada depois.** Você precisará dela após a injeção para remover a agulha do sistema de aplicação com segurança.	
• **Puxe a tampa interna da agulha e a jogue fora.** Se você tentar colocá-la novamente, você poderá se ferir acidentalmente com a agulha. Uma gota de Saxenda® poderá aparecer na ponta da agulha. Isto é normal. Mesmo assim você ainda deve verificar o fluxo de Saxenda® ao utilizar um novo sistema de aplicação pela primeira vez. **Não encaixe uma agulha nova** no seu sistema de aplicação até que você esteja pronto para administrar sua injeção. ⚠ **Sempre utilize uma agulha nova para cada injeção.** Isto poderá evitar o entupimento da agulha, contaminação, infecção e administração imprecisa de dose. ⚠ **Nunca utilize uma agulha entortada ou danificada.**	

2 Verifique o fluxo com cada sistema de aplicação novo • Se seu sistema de aplicação Saxenda® já estiver em uso, veja item "3 Selecione sua dose". Somente verifique o fluxo de Saxenda® antes da **primeira injeção com cada sistema de aplicação novo.** • Gire o seletor de dose para o símbolo de verificação de fluxo ( ) logo após o 0 (zero). Certifique-se de que o símbolo de verificação de fluxo esteja alinhado com o indicador de dose.	
• Segure o sistema de aplicação com a agulha apontada para cima. **Pressione e segure o botão de aplicação** até que o contador de dose retorne para 0 (zero). O 0 (zero) deve estar alinhado com o indicador da dose. Uma gota de Saxenda® deve aparecer na ponta da agulha. Uma pequena gota poderá permanecer na ponta da agulha, mas esta não será injetada. **Se uma gota não aparecer**, repita as etapas "2 Verifique o fluxo com cada sistema de aplicação novo" por até 6 vezes. Se ainda não houver nenhuma gota, troque a agulha e repita a etapa "2 Verifique o fluxo com cada sistema de aplicação novo" novamente. **Se mesmo assim nenhuma gota de Saxenda® aparecer,** descarte o sistema de aplicação e utilize um novo. ⚠ **Sempre se certifique de que uma gota aparece** na ponta da agulha antes de utilizar um novo sistema de aplicação pela primeira vez. Isto garante o fluxo correto de Saxenda®. Se nenhuma gota aparecer, **não** injete Saxenda®, mesmo que o contador de dose possa se mover. **Isto pode indicar que a agulha está entupida ou danificada.** Se você não verificar o fluxo de Saxenda® antes da primeira injeção com cada sistema de aplicação novo, você pode não receber a dose prescrita e não obter o efeito esperado de Saxenda®.	
3 Selecione sua dose **• Gire o seletor de dose até que o contador de dose mostre sua dose (0,6 mg, 1,2 mg, 1,8 mg, 2,4 mg ou 3,0 mg).** Se você selecionar a dose errada, você pode girar o seletor de dose para frente ou para trás para corrigir a dose. O sistema de aplicação pode selecionar doses de até 3,0 mg, no máximo. O seletor de dose altera a dose. Apenas o contador e o indicador de dose mostram quantos mg você selecionou por dose. Você pode selecionar até 3,0 mg por dose. No caso de seu sistema de aplicação conter menos que 3,0 mg, o contador de dose para antes que 3,0 seja exibido. O seletor de dose faz um clique diferente quando girado para frente, para trás ou se passa o número de mg restante. Não conte os cliques do sistema de aplicação. ⚠ **Sempre utilize o contador de dose e o indicador de dose para ver quantos mg você selecionou antes de injetar Saxenda®.** Não conte os cliques do sistema de aplicação.	

Não utilize a escala do sistema de aplicação. Ela mostra apenas a quantidade aproximada de Saxenda® que resta em seu sistema de aplicação. **Apenas doses de 0,6 mg, 1,2 mg, 1,8 mg, 2,4 mg ou 3,0 mg podem ser selecionadas com o seletor de dose.** A dose selecionada deve estar precisamente alinhada com o indicador de dose para garantir que você receberá a dose correta.	
Quanto resta de Saxenda®? • A **escala do sistema de aplicação** mostra **aproximadamente** quanto de Saxenda® resta no sistema de aplicação.	
• **Para verificar precisamente a quantidade de Saxenda® que resta,** utilize o contador de dose: Gire o seletor de dose até que o **contador de dose pare.** Se o contador de dose exibir 3,0, isso significa que restam **pelo menos 3,0 mg** em seu sistema de aplicação. Se o **contador de dose parar antes de 3,0 mg**, isso significa que não há Saxenda® suficiente para uma dose completa de 3,0 mg. **Se você precisar de mais Saxenda® do que a quantidade restante em seu sistema de aplicação** Apenas se você foi treinado por seu médico ou enfermeiro, você poderá dividir sua dose entre seu sistema de aplicação atual e um novo. Utilize uma calculadora para planejar as doses conforme instruído por seu médico ou enfermeiro. ⚠ **Tome muito cuidado para calcular corretamente.** Se você não tiver certeza sobre como dividir sua dose utilizando dois sistemas de aplicação, selecione e injete a dose necessária com um sistema de aplicação novo.	
4 Injete sua dose • **Insira a agulha em sua pele** conforme demonstrado por seu médico ou enfermeiro. • **Certifique-se de que você pode ver o contador de dose.** Não o cubra com seus dedos. Isto pode interromper a injeção.	
• **Pressione e segure o botão de aplicação. Observe o contador de dose retornar para o 0 (zero).** O 0 (zero) deve estar alinhado ao indicador de dose. Então você poderá ouvir ou sentir um clique. • **Continue pressionando o botão de aplicação enquanto mantém a agulha na sua pele.**	

• **Conte lentamente até 6 enquanto mantém o botão de aplicação pressionado.** • Se a agulha for removida antes, você poderá ver um fluxo de Saxenda® saindo da ponta da agulha. Se isto ocorrer, significa que a dose completa não foi injetada.	
• **Retire a agulha de sua pele. Você pode então soltar o botão de aplicação.** Se aparecer um pouco de sangue no local da injeção, pressione suavemente. Você poderá ver uma gota de Saxenda® na ponta da agulha após a injeção. Isto é normal e não afeta sua dose. ⚠ **Sempre observe o contador de dose para saber quantos mg está injetando.** Segure o botão de aplicação até que o contador de dose mostre 0 (zero). **Como identificar uma agulha entupida ou danificada?** • Se não aparecer o 0 (zero) no contador de dose após pressionar continuamente o botão de aplicação, você pode ter utilizado uma agulha entupida ou danificada. • Neste caso - você **não** recebeu **nada** de Saxenda® - mesmo que o contador de dose tenha se movido da dose original que você configurou. **O que fazer quando a agulha estiver entupida?** Troque a agulha conforme descrito no item "5. Após sua injeção" e repita todas as etapas a partir do item "1. Prepare seu sistema de aplicação com uma agulha nova". Certifique-se de selecionar a dose completa que você precisa. **Nunca toque o contador de dose ao injetar.** Isto pode interromper a injeção.	
5 Após sua injeção • **Sempre descarte a agulha após cada injeção para garantir injeções seguras** e evitar o entupimento da agulha. Se a agulha estiver entupida, você **não** injetará nenhum medicamento. • **Direcione a ponta da agulha para a tampa externa da agulha** sob uma superfície plana sem tocar na agulha ou na tampa externa da agulha.	
• Assim que a agulha estiver tampada, **empurre cuidadosamente a tampa externa da agulha completamente.** • **Desrosque a agulha** e a descarte cuidadosamente, conforme instruído por seu médico, enfermeiro, farmacêutico ou autoridades locais.	

• **Coloque a tampa** em seu sistema de aplicação após cada uso para proteger Saxenda® da luz. Quando o sistema de aplicação estiver vazio, descarte-o **sem** a agulha rosqueada, conforme instruído por seu médico, enfermeiro ou farmacêutico. ⚠ **Nunca tente colocar a tampa interna da agulha novamente na agulha.** Você poderá se ferir com a agulha. ⚠ **Sempre retire a agulha de seu sistema de aplicação após cada injeção.** Isto pode evitar o entupimento da agulha, contaminação, infecção, vazamento de Saxenda® e administração de dose imprecisa.	
⚠ **Informações importantes adicionais** • Sempre mantenha seu sistema de aplicação e agulhas **fora da vista e alcance de outros**, principalmente crianças. • **Nunca compartilhe** seu sistema de aplicação ou agulhas com outras pessoas. • Os cuidadores devem **ser muito cautelosos ao manusear agulhas usadas** - para evitar lesões e infecção cruzada.	
Cuidados com seu sistema de aplicação • **Nunca deixe o sistema de aplicação no carro** ou outro lugar onde possa ficar muito quente ou muito frio. • **Não injete Saxenda® que tenha sido congelado.** Se você injetar, você poderá não obter o efeito desejado de Saxenda®. • **Não exponha seu sistema de aplicação à poeira, sujeira ou líquidos.** • **Não lave, deixe de molho ou lubrifique seu sistema de aplicação.** Ele pode ser limpo com um detergente suave em um pano úmido. • **Não derrube seu sistema de aplicação** ou bata contra superfícies duras. Se você derrubar ou suspeitar de algum problema, encaixe uma agulha nova e verifique o fluxo de Saxenda® antes de injetar. • **Não tente repor o conteúdo do sistema de aplicação.** Uma vez que estiver vazio, ele deve ser descartado. • **Não tente consertar seu sistema de aplicação** ou desmontá-lo.	