



Saxenda[®]

NOVO NORDISK FARM. DO BRASIL LTDA.

SISTEMA DE APLICAÇÃO 3 ML

SOLUÇÃO INJETÁVEL de liraglutida 6,0 mg/mL

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.

VIA SUBCUTÂNEA

USO ADULTO

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

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/m² ou maior (obeso) ou,
- 27 kg/m² ou maior (sobrepeso) na presença de pelo menos uma comorbidade relacionada ao peso, como disglícemia (pré-diabetes e diabetes mellitus tipo 2), hipertensão arterial, dislipidemia ou apneia obstrutiva do sono.

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 4 estudos clínicos randomizados, duplo-cegos, controlados por placebo (três estudos com 56 semanas de duração e um estudo com 32 semanas de duração), que incluíram um total de 5.358 pacientes. 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 4 semanas de aumento da dose e avaliaram o efeito de Saxenda® uma vez ao dia. Os quatro estudos foram:

Estudo 1: controle do peso por 56 semanas em 3.731 pacientes com obesidade ou sobrepeso com ou sem pré-diabetes. Os pacientes foram estratificados de acordo com o estado pré-diabetes, sendo que 61% correspondendo a 2.241 pacientes apresentaram pré-diabetes no início do tratamento¹. Pré-diabetes foi definida como glicemia de jejum alterada: glicemia de jejum entre 100 e ≤ 125 mg/dL, ou tolerância à glicose diminuída: glicemia plasmática no teste oral de tolerância à glicose (TOTG) ≥ 140 mg/dL e ≤ 200 mg/dL ou HbA_{1c} 5,7-6,4% (inclusive ambos).

Estudo 2: controle do peso por 56 semanas em 846 pacientes obesos ou com sobrepeso com diabetes mellitus tipo 2. Os pacientes no estudo 2 receberam metformina, uma sulfonilureia, uma glitazona como agente único ou em qualquer combinação no início do estudo e apresentavam controle glicêmico inadequado (HbA_{1c} na faixa de 7-10%)².

Estudo 3: controle do peso por 32 semanas em 359 pacientes obesos com apneia obstrutiva do sono moderada ou grave³.

Estudo 4: redução de peso adicional por 56 semanas em 422 pacientes com obesidade ou sobrepeso e pelo menos uma comorbidade após perda de peso inicial $\geq 5\%$ com dieta hipocalórica. Este estudo avaliou a capacidade de Saxenda® em manter a perda de peso induzida por dieta e exercício isoladamente e a capacidade de Saxenda® induzir a perda de peso adicional como objetivo secundário⁴.

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

Saxenda® induziu perda de peso superior e estatisticamente significativa e maior redução nos parâmetros glicêmicos (por exemplo, HbA_{1c} e glicemia de jejum) em comparação ao placebo em todos os estudos.

Definição geral de pacientes obesos e com sobrepeso adotados nos estudos:

- obesos IMC ≥ 30 kg/m²
- sobrepeso IMC ≥ 27 kg/m² e <30 kg/m² com comorbidades (como dislipidemia ou hipertensão)

Perda de peso após 12 semanas de tratamento com Saxenda®

Pacientes respondedores precoces foram definidos como aqueles que atingiram perda de peso $\geq 5\%$ após 12 semanas de tratamento na dose de manutenção com Saxenda® (4 semanas na dose de titulação e 12 semanas na dose de manutenção). No estudo 1, 67,5% dos pacientes atingiram uma perda de peso $\geq 5\%$ após 12 semanas de tratamento. No estudo 2, 50,4% dos pacientes atingiram uma perda de peso $\geq 5\%$ após 12 semanas de tratamento. Com o tratamento contínuo com Saxenda®, 86,2% destes respondedores precoces atingiram uma perda de peso $\geq 5\%$ e 51% atingiram uma perda de peso $\geq 10\%$ 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 3,85 % após um ano.

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 1. 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 $\geq 5\%$ 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 nobasal.

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.

Tabela 1 - Perda de peso em um ano no Estudo 1

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

DP = Desvio Padrão; IC = Intervalo de Confiança. * p <0,0001 em comparação com placebo. Erro Tipo 1 controlado ao longo dos desfechos.

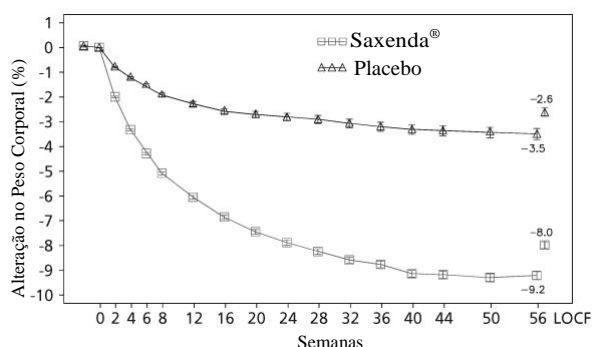


Figura 1 - Alteração no peso corporal (%) em relação ao valor basal na população de pacientes que concluíram o Estudo 1

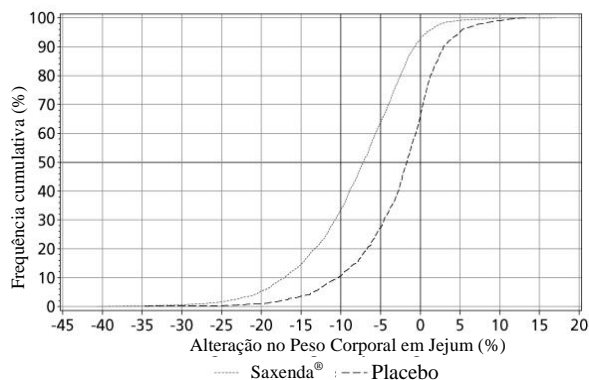


Figura 2 Alteração no peso corporal (%) em relação ao valor basal após um ano no Estudo 1

• **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 na tabela 2.

Tabela 2 - Alterações médias nos parâmetros glicêmicos e cardiometabólicos em 56 semanas no Estudo 1

	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	-0,2*
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*
Pressão arterial diastólica (mmHg)	78,7	-2,7	78,9	-1,8	-0,9*
Frequência cardíaca (bpm)	71,4	2,6	71,3	0,1	2,5*
Circunferência da cintura (cm)	115,0	-8,2	114,5	-4,0	-4,2*
	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*
Colesterol LDL (mg/dL)	111,8	-3,1	112,3	-0,7	-2,4*
Colesterol HDL (mg/dL)	51,4	2,3	50,9	0,5	1,9*
Triglicérides (mg/dL)	126,3	-13,6	129,3	-4,8	-9,3*

*estatisticamente significativo versus placebo (p <0,05)

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 52 sem de tratamento, vide tabela 3. Uma proporção superior e estatisticamente significativa dos pacientes randomizados para Saxenda® atingiu perda de peso $\geq 5\%$ 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 3.

Tabela 3 - Perda de peso após um ano no Estudo 2

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

DP = Desvio Padrão; IC = Intervalo de Confiança. * p <0,0001 em comparação com placebo. Erro Tipo 1 controlado ao longo dos três desfechos

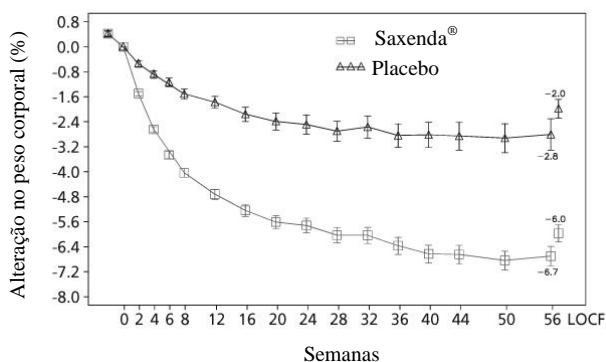


Figura 3 - Alteração em relação ao valor basal (%) no peso corporal durante o Estudo 2

• 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 4. Dos pacientes obesos com diabetes mellitus tipo 2 tratados com Saxenda®, 69,2% atingiram a HbA_{1c} <7% (ADA) alvo comparado com 27,2% para placebo e 56,5% dos pacientes obesos com diabetes mellitus tipo 2 tratados com Saxenda® atingiram HbA_{1c} $\leq 6,5\%$ (IDF) alvo comparado com 15,0% para placebo.

Tabela 4 - Alterações médias nos parâmetros glicêmicos e cardiometabólicos após um ano 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)	
HbA _{1c} (%)	8,0	-1,3	7,9	-0,4	-0,9*
Glicemia de jejum (mg/dL)	158,5	-34,1	155,5	-2,2	31,9*
Pressão arterial sistólica (mmHg)	128,9	-3,0	129,2	-0,4	-2,6*
Pressão arterial diastólica (mmHg)	79,0	-1,0	79,3	-0,6	-0,4
Frequência cardíaca (bpm)	74,0	2,0	74,0	-1,5	3,4*
Circunferência da	118,1	-6,0	117,3	-2,8	-3,2*

cintura (cm)	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	-3,4*
Colesterol LDL (mg/dL)	86,4	0,8	85,2	3,1	-2,2
Colesterol HDL (mg/dL)	45,2	4,8	45,4	2,0	2,8*
Triglicérides (mg/dL)	162,0	-14,6	158,0	-1,1	-13,7*

*Estatisticamente significativo versus placebo (p<0,05).

Estudo 3

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

A tabela 5 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 $\geq 5\%$ e $>10\%$ após seis meses. 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 6.

Tabela 5 - Perda de peso após seis meses no Estudo 3

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

DP = Desvio Padrão; IC = Intervalo de Confiança. * p<0,0001 em comparação com placebo.

Tabela 6 - Índice de Apneia-Hipopneia (AHI) após seis meses no Estudo 3

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

DP = Desvio Padrão; IC = Intervalo de Confiança. * p <0,05 em comparação com placebo.

Estudo 4

• Redução de peso em pacientes com obesidade ou com sobrepeso e pelo menos uma comorbidade após uma perda de peso inicial $\geq 5\%$ 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 7. Uma proporção estatística e significativamente maior de pacientes randomizados para Saxenda® do que para placebo atingiu perda de peso $\geq 5\%$ 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.

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 4.

Tabela 7 - Perda de peso em um ano em comparação ao valor basal no Estudo 4

	Saxenda® N = 207	Placebo N = 206
Perda de peso (kg)		
Média basal (DP)	100,7	98,9
Alteração em relação ao valor basal (média ajustada)	-6,0	-0,2
Diferença do placebo (média ajustada) (IC 95%)	-5,9*	
Perda de peso (%)		
Alteração percentual em relação ao valor basal (média ajustada)	-6,3	-0,2
Diferença do placebo (média ajustada) (IC 95%)	-6,1*	
% de pacientes com perda de peso corporal ≥5%	50,7%	21,3%
Razão de probabilidade (de perder ≥5% do PC com Saxenda®) (IC 95%)		
% de pacientes com de peso corporal >10%	27,4%	6,8%
Razão de probabilidade (de perder >10% do PC com Saxenda®) (IC 95%)		

DP = Desvio Padrão; IC = Intervalo de Confiança. * p <0,0001 em comparação com placebo. Erro Tipo 1 controlado ao longo dos três desfechos.

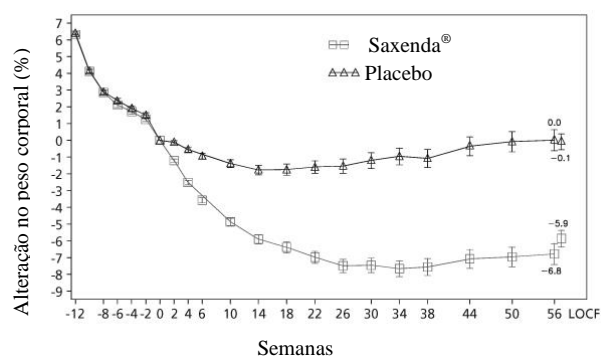


Figura 4 - Alteração a partir da randomização (semana 0) no peso corporal (%) durante o Estudo 4

• 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®².

• 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) foram avaliados e definidos como infarto do miocárdio não fatal, acidente vascular cerebral não fatal e morte cardiovascular. A partir de todos os estudos clínicos de longo prazo com Saxenda® houve 5 MACEs para os pacientes tratados com Saxenda® e 9 MACEs para os pacientes tratados com placebo. A razão de risco e IC de 95% é 0,31 [0,10; 0,92] para Saxenda® versus placebo^{1, 2, 3, 4, 5}.

• 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.

Referências

1. Estudo NN8022-1839: Obesity and Pre-diabetes Satiety and Clinical Adiposity-Liraglutide Evidence in Nondiabetic and Diabetic Subjects Effect of liraglutide on body weight in non-diabetic obese subjects or overweight subjects with co-morbidities A randomised, double-blind, placebo controlled, parallel group, multicentre, multinational trial with stratification of subject to either 56 or 160 weeks of treatment based on pre-diabetes status at randomisation
2. Estudo NN8022-1922: Diabetes Effect of Liraglutide In Obesity Treatment Effect of liraglutide on body weight in overweight or obese subjects with type 2 diabetes A 56 week randomised, double-blind, placebo-controlled, three armed parallel group, multi-centre, multinational trial with a 12 week observational follow-up period
3. Estudo NN8022-3970: Effect of Liraglutide in Obese Subjects with Moderate or Severe Obstructive Sleep Apnoea A 32 week randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel group, multicentre and multinational trial
4. Estudo NN8022-1923: Effect of liraglutide on long-term weight maintenance and additional weight loss induced by a 4 to 12-week low calorie diet in obese subjects; A 56-week randomised, double-blind, placebo controlled, parallel group, multicentre trial with a 12-week follow-up period. Trial phase: 3a
5. Estudo NN8022-1807: Effect of liraglutide on body weight in obese subjects without diabetes A 20-week randomised, double-blind, placebo controlled, six armed parallel group, multicentre, multinational trial with an open label orlistat comparator arm with a 84 weeks extension period Trial Phase:2b

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. 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 obesos e com 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 30-40 kg/m²) 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/m²) não diabéticos para demonstrar a equivalência no esvaziamento gástrico entre Saxenda® e liraglutida 1,8 mg e investigar outros 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 consumo calórico reduzido.

Esvaziamento gástrico

O efeito de Saxenda® na taxa de esvaziamento gástrico foi avaliado pelo método de absorção de paracetamol durante um teste de refeição de 5 horas. Saxenda® causou uma diminuição na velocidade do esvaziamento gástrico durante a primeira hora após a refeição, reduzindo assim a taxa e também 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 um teste de 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 também 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 um ano de tratamento em 3.731 pacientes com sobrepeso ou obesos 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.

• Efeitos no incremento de glicose em jejum e pós-prandial em pacientes com sobrepeso ou obesos com 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 obesidades com e sem diabetes mellitus demonstraram melhor 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 obesos tratados com Saxenda® é comparável à exposição avaliada no estudo de QTc com liraglutida 1,8mg/dia.

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 obesos (IMC 30-40 kg/m²) após a administração de Saxenda®. 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 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 [³H]-liraglutida a indivíduos saudáveis, o principal componente no plasma foi a liraglutida inalterada. Dois metabólitos plasmáticos secundários foram detectados ($\leq 9\%$ e $\leq 5\%$ 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 [³H]-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 Saxenda® é de aproximadamente 0,9-1,4 L/h com meia-vida de eliminação de aproximadamente 13 horas.

População Especial:

• **Idosos:** Não é necessário nenhum ajuste na dose com base na idade. A idade não apresentou efeito clinicamente relevante na farmacocinética de liraglutida, com base na análise farmacocinética de uma população de pacientes com sobrepeso ou obesos (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.

• **Etnia:** A origem étnica não teve efeito clinicamente relevante na farmacocinética de liraglutida com base nos resultados da análise farmacocinética da população, que incluiu pacientes com sobrepeso ou obesidade de grupos de brancos, negros, asiáticos e hispânicos/não hispânicos.

- **Peso corporal:** A exposição de liraglutida diminuiu com um aumento no peso corporal basal. A dose diária de 3 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 28%, 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.
- **Crianças:** Saxenda® não foi estudado em pacientes pediátricos.

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 esquelética 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.

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

Em pacientes com diabetes mellitus Saxenda® não deve ser utilizado como substituto da insulina.

Há experiência limitada em pacientes com insuficiência cardíaca congestiva (New York Heart Association - NYHA) classe I-II, portanto, liraglutida deve ser usado com cautela. Não há experiência em pacientes com insuficiência cardíaca congestiva NYHA classe III-IV, portanto liraglutida não é recomendada para estes 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 medicamento 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.

Pancreatite

O uso de agonistas do receptor de GLP-1 foi associado ao risco de pancreatite. Foram relatados poucos eventos de pancreatite aguda. 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. Deve-se ter cautela em pacientes com histórico de pancreatite. 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 de colelitíase e colecistite.

Doenças da tireoide

Eventos adversos relacionados à tireoide, incluindo aumento da concentração sanguínea de calcitonina, bócio e neoplasia tireoideana foram relatados em estudos clínicos de diabetes tipo 2, particularmente em paciente com doença da tireoide pré-

existente. Casos de aumento da concentração sanguínea de calcitonina foram também observados em estudos clínicos de controle de peso, portanto, liraglutida deve ser usada com cautela em pacientes com doenças da tireoide.

Frequência cardíaca

Um aumento na frequência cardíaca foi observado em estudos clínicos com liraglutida (vide “Propriedades Farmacodinâmicas”). O significado clínico do aumento na frequência cardíaca com o uso de liraglutida não é claro, especialmente em pacientes com doença cardíaca e cerebrovascular, devido à exposição limitada destes pacientes nos estudos clínicos. 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 liraglutida deve ser interrompido.

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 em relação aos efeitos colaterais gastrointestinais e tomar precauções para evitar a depleção de líquido.

Hipoglicemia em pacientes com sobrepeso ou obesos com diabetes mellitus tipo 2

Pacientes com diabetes tipo 2 que recebem Saxenda® em combinação com uma sulfonilureia podem apresentar aumento no risco de hipoglicemia. O risco de hipoglicemia pode ser reduzido através de uma redução na dose de sulfonilureia. A adição de Saxenda® em pacientes tratados com insulina não foi avaliada.

Excipientes

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

Gravidez e lactação

Este medicamento é contraindicado em mulheres grávidas ou que estejam amamentando.

Gravidez:

Não há dados suficientes sobre o uso de Saxenda® em mulheres grávidas. Estudos em animais mostraram toxicidade reprodutiva. 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 interrompido.

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”).

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”). Devido à falta de experiência, Saxenda® não deve ser usado durante a amamentação.

Efeitos sobre a capacidade de dirigir veículos e operar máquinas

Não foram realizados estudos para avaliar os efeitos de Saxenda® sobre a habilidade de dirigir veículos e operar máquinas. É improvável que a habilidade de dirigir ou operar máquinas seja comprometida pelo Saxenda®. Pacientes com diabetes mellitus tipo 2 devem ser aconselhados a tomar precauções a fim de evitar hipoglicemia enquanto estiverem dirigindo ou utilizando máquinas, em particular quando Saxenda® estiver sendo utilizado em combinação com uma sulfonilureia.

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 mg, (AUC₀₋₃₀₀ min de paracetamol), vide “propriedades farmacodinâmicas”. Poucos pacientes tratados com Saxenda® 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 nenhum 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 nenhum 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.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Antes do primeiro uso:

Armazenar sob refrigeração entre 2 °C e 8 °C. Mantenha 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, válido por 1 mês, quando armazenado em temperatura ambiente abaixo de 30°C ou sob refrigeração (temperatura entre 2°C e 8°C), longe do compartimento do congelador. Não congelar.

Quando não estiver em uso, mantenha o sistema de aplicação 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.

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.

Saxenda® não deve ser administrado por via intravenosa ou intramuscular.

Se uma dose for esquecida, o esquema de dose uma vez ao dia deve ser retomado conforme prescrito na 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.

O sistema de aplicação Saxenda® foi desenvolvido para ser utilizado com as agulhas descartáveis da Novo Nordisk com comprimento de até 8mm.

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 acoplada. Isto previne o entupimento das agulhas, contaminação, infecção e vazamento e também garante uma administração precisa da dose.

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:

A dose inicial para todos os pacientes é de 0,6 mg e deve ser aumentada para 3,0 mg em incrementos de 0,6 mg com intervalos de pelo menos uma semana (exemplo: 0,6, 1,2, 1,8, 2,4 e 3,0 mg). Doses diárias maiores que 3 mg não são recomendadas.

Para todos os pacientes que iniciarem a terapia com Saxenda®, o cronograma de escalonamento da dose listado na tabela 8 deve ser utilizado para melhorar a tolerância gastrointestinal. Se os pacientes não tolerarem uma dose maior durante o aumento da dose, o período de escalonamento da dose poderá ser estendido em até uma semana.

Saxenda® não deve ser misturado no mesmo dispositivo de aplicação com outros medicamentos injetáveis (exemplo: insulinas). A segurança e eficácia da co-administração com outros medicamentos utilizados para perda de peso não foram estabelecidos.

Tabela 8 - 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 avaliado após pelo menos três meses na dose de 3,0 mg/dia para avaliar os efeitos do tratamento.

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 $\geq 5\%$ do peso inicial. A necessidade de continuar com o tratamento deve ser reavaliada anualmente.

Pacientes com diabetes mellitus tipo 2:

Saxenda® não deve ser utilizado em combinação com outro agonista do receptor de GLP-1.

Ao iniciar o tratamento com Saxenda®, considerar reduzir a dose de insulina administrada concomitantemente ou secretagogos de insulina (como sulfonilureias) para reduzir o risco de hipoglicemia.

População especial:

- Pacientes idosos (≥ 65 anos): Não é necessário nenhum ajuste de dose com base na idade.
- Pacientes com insuficiência renal: Não é necessário nenhum ajuste de dose para pacientes com comprometimento renal leve ou moderado. Há experiência limitada em pacientes com comprometimento renal grave. Atualmente, Saxenda® não pode ser recomendado para pacientes com insuficiência renal grave, incluindo pacientes com doença renal terminal (vide “Propriedades Farmacocinéticas”).
- Pacientes com insuficiência hepática: A experiência com pacientes com insuficiência hepática é limitada. Saxenda® deve ser utilizado com cautela nesta população, no entanto, não é necessário ajuste de dose em pacientes com insuficiência hepática (vide “Propriedades Farmacocinéticas”).
- População pediátrica: Saxenda® não é recomendado para pacientes abaixo de 18 anos de idade devido à falta de dados.

9. REAÇÕES ADVERSAS

Em geral, as reações gastrointestinais foram as reações adversas mais frequentemente relatadas durante o tratamento com Saxenda®.

As reações adversas associadas à Saxenda® são apresentadas abaixo, listadas por sistema corporal e frequência. As frequências são definidas como: muito comum ($\geq 1/10$); comum ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); incomum ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$); rara ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$); muito rara ($< 1/10.000$).

Tabela 9 - Reações adversas relatadas em estudos de Fase 3 controlados

Sistema corporal	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***
Distúrbios metabólicos e nutricionais	Muito comum	Apetite reduzido
	Comum	Hipoglicemia*
	Incomum	Desidratação
Distúrbios gerais e condições do local de administração	Comum	Reações no local da injeção, Astenia**, Fadiga**
	Incomum	Mal-estar**

Distúrbios hepatobiliares	Comum	Colelitíase***
	Incomum	Colecistite***
Distúrbios do sistema nervoso	Comum	Tontura**, Disgeusia**
Distúrbios cutâneos e subcutâneos	Incomum	Urticária
Distúrbios cardíacos	Incomum	Taquicardia
Distúrbios renais e urinários	Rara	Insuficiência renal aguda, Comprometimento renal
Distúrbios do sistema imunológico	Rara	Reação anafilática
Distúrbios psíquicos	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.”

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, os eventos hipoglicêmicos foram acompanhados por medições da glicemia e classificados de acordo. Hipoglicemia grave (exigindo assistência de terceiros) foi relatada por 0,7% dos pacientes tratados com Saxenda® e apenas nos pacientes tratados concomitantemente com sulfonilureia. Nos pacientes tratados concomitantemente com sulfonilureia, a hipoglicemia sintomática documentada 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 (definidos como glicemia igual ou abaixo de 3,9 mmol/L acompanhada de sintomas).

Eventos adversos gastrointestinais

A maioria dos episódios de eventos gastrointestinais foi leve a moderado- e temporário-, e a maioria 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 (depuração de creatinina 60-90 mL/min) podem apresentar mais efeitos gastrointestinais quando tratados com liraglutida.

Colelitíase e colecistite

Casos de colelitíase e colecistite foram relatados com Saxenda® em estudos clínicos. Os pacientes devem ser informados sobre os sintomas de colelitíase ou colecistite: dor abdominal superior característica recorrente e outros sintomas que levam à suspeita de colelitíase ou colecistite.

Astenia, fadiga, mal-estar, disgeusia e tontura

Eventos de astenia, fadiga, mal-estar, disgeusia e tontura foram relatados principalmente nos primeiros três meses de tratamento com Saxenda® e frequentemente relatados concomitantemente com eventos gastrointestinais, como náusea, vômito e diarreia.

A maioria destes eventos foi leve a moderado e temporário, e não levaram à descontinuação do tratamento.

Reações alérgicas

Reações alérgicas incluindo urticária foram relatadas em estudos clínicos com Saxenda®. Poucos casos de reações anafiláticas com sintomas adicionais como hipotensão, palpitações, dispneia e edema foram relatados com o uso de liraglutida já comercializado. Reações anafiláticas podem ser potencialmente fatais.

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®. O aumento médio na frequência cardíaca em relação ao valor basal de 2 a 3 batimentos por minuto foi observado com Saxenda® em estudos clínicos. Os efeitos clínicos de longo prazo deste aumento médio na frequência cardíaca não foram estabelecidos.

Enzimas pancreáticas:

O uso de Saxenda® está associado ao aumento médio dos níveis de enzimas pancreáticas, lipase e amilase, em até 37% e 15% respectivamente (vide item 5. Advertências e Precauções). Na ausência de outros sinais e sintomas de pancreatite aguda, a isolada elevação das enzimas pancreáticas não é preditiva de pancreatite aguda.

Atenção: este produto é um medicamento novo e, embora as pesquisas tenham indicado eficácia e segurança aceitáveis, mesmo que indicado e utilizado corretamente, podem ocorrer eventos adversos imprevisíveis ou desconhecidos. Nesse caso, notifique os eventos adversos pelo Sistema de Notificações em Vigilância Sanitária - NOTIVISA, disponível em www.anvisa.gov.br/hotsite/notivisa/index.htm, ou para a Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal.

10. SUPERDOSE

A partir de dados de estudos clínicos e do uso comercial de liraglutida, foram relatados superdoses de até 24 vezes a dose recomendada (72 mg). Um caso de uma superdose de 6 vezes a dose recomendada (18 mg/dia) administrada por 7 meses foi reportado. Geralmente, os pacientes relataram náusea grave, vômito e diarreia, mas recuperaram-se sem complicações. Nenhum dos relatos incluiu hipoglicemia grave. Em caso de superdose, tratamento de suporte apropriado deve ser iniciado de acordo com os sinais e sintomas clínicos do paciente.

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

DIZERES LEGAIS

Registro MS 1.1766.0032

Farm. Resp.: Luciane M. H. Fernandes – CRF/PR N° 6002

Fabricado por:

Novo Nordisk A/S
DK-2880 Bagsvaerd,
Dinamarca
ou

Novo Nordisk Pharmaceutical Industries, LP.
27520, Clayton,
Estados Unidos

Importado por:

Novo Nordisk Farmacêutica do Brasil Ltda.
Rua Prof. Francisco Ribeiro, 683
CEP 83707-660 – Araucária/PR
CNPJ: 82.277.955/0001-55

Disk Novo Nordisk: 0800 144488

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

Esta bula foi aprovada pela ANVISA em 17/10/2018.



Saxenda® é marca de propriedade da Novo Nordisk A/S.

© 2018

Novo Nordisk A/S

Instruções de uso de Saxenda® 6 mg/ml

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 que ele contém Saxenda® 6 mg/mL**.

Veja as ilustrações a seguir para conhecer as diferentes partes de seu sistema de aplicação e agulha.

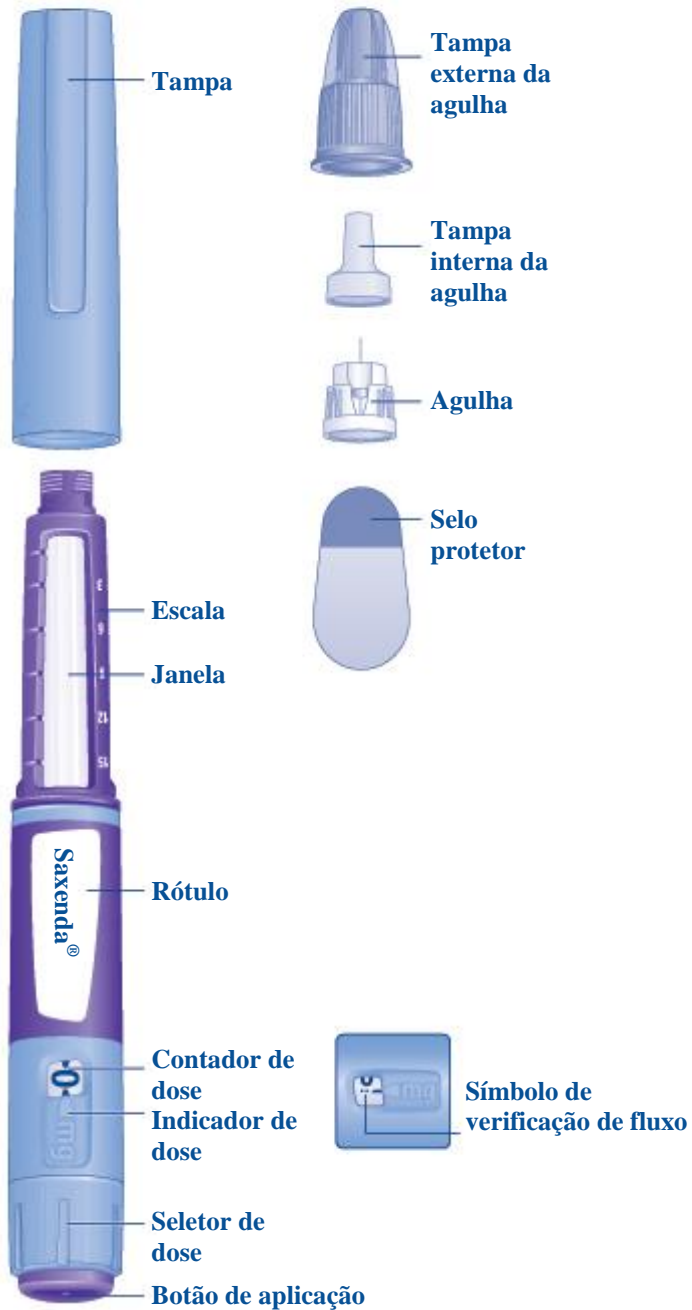
Se você for cego ou tiver visão reduzida e não puder ler o contador de dose do sistema de aplicação, não o utilize sem ajuda. Peça ajuda a uma pessoa com boa visão, que tenha sido treinada para utilizar o sistema de aplicação Saxenda®.


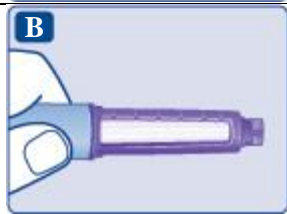




Saxenda® é um sistema de aplicação preenchido, com seletor de dose, que contém 18 mg de liraglutida e libera doses de 0,6 mg, 1,2 mg, 1,8 mg, 2,4 mg e 3,0 mg. Seu sistema de aplicação foi desenvolvido para ser utilizado com as agulhas descartáveis da Novo Nordisk, com comprimento de até 8 mm. As agulhas não estão incluídas na embalagem.


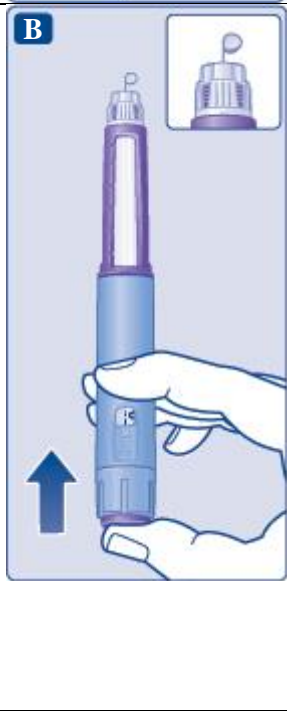

 **Informação importante**



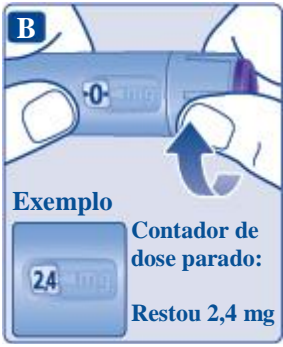


Preste atenção especial a estas observações, uma vez que são importantes para o uso seguro do sistema de aplicação.

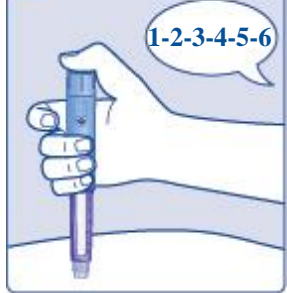


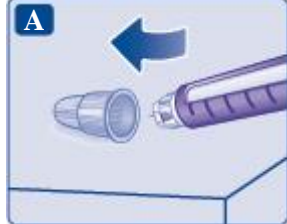

Saxenda®
Sistema de aplicação
preenchido e agulha (exemplo)




<p>1 Prepare seu sistema de aplicação com uma agulha nova</p> <ul style="list-style-type: none"> • Verifique o nome e ao cor do rótulo de seu sistema de aplicação para ter certeza que ele contém Saxenda®. Isto é especialmente importante se você faz uso de mais de um tipo de medicamento injetável. O uso do medicamento errado pode ser perigoso para sua saúde. • Retire a tampa da caneta. 	
<ul style="list-style-type: none"> • Verifique se Saxenda® em seu sistema de aplicação está límpido e incolor. Observe através da janela do sistema de aplicação. Se Saxenda® estiver turvo, não utilize o sistema de aplicação. 	
<ul style="list-style-type: none"> • Pegue uma agulha nova e retire o selo protetor. 	
<ul style="list-style-type: none"> • Empurre a agulha na caneta. Gire até que esteja presa. 	
<ul style="list-style-type: none"> • 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. 	
<ul style="list-style-type: none"> • Puxe a tampa interna da agulha e 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 o sistema de aplicação pela primeira vez. Não encaixe uma agulha nova ao seu sistema de aplicação até que você esteja pronto para administrar sua injeção. <p>⚠ Sempre utilize uma agulha nova para cada injeção. Isto poderá evitar o entupimento da agulha, contaminação, infecção e administração imprecisa de dose.</p> <p>⚠ Nunca utilize uma agulha entortada ou danificada.</p>	

<p>2 Verifique o fluxo</p> <ul style="list-style-type: none"> • Verifique o fluxo de Saxenda® antes da primeira injeção para cada sistema de aplicação novo. Se seu sistema de aplicação Saxenda® já estiver em uso, veja item: 3 – “Selecione sua dose.”. • Gire o seletor de dose até que o contador de dose mostre o símbolo de verificação do fluxo (☐—). 	 <p>A</p> <p>Símbolo de verificação de fluxo selecionado</p>
<ul style="list-style-type: none"> • 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. <p>Uma pequena gota poderá permanecer na ponta da agulha, mas esta não será injetada.</p> <p>Se uma gota não aparecer, repita as etapas 2A a 2B por até 6 vezes. Se ainda não houver uma gota, troque a agulha e repita as etapas 2A a 2B mais uma vez.</p> <p>Se mesmo assim uma gota de Saxenda® não aparecer, descarte o sistema de aplicação e utilize um novo.</p> <p>Sempre se certifique de que uma gota aparece na ponta da agulha antes de utilizar um sistema de aplicação pela primeira vez. Isto garante o fluxo correto de Saxenda®.</p> <p>Se nenhuma gota aparecer, não injete Saxenda®, mesmo que o contador de dose possa se mover. Isto pode indicar que a agulha esteja entupida ou danificada.</p> <p>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®.</p>	 <p>B</p>
<p>3 Selecione sua dose</p> <ul style="list-style-type: none"> • 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). <p>Se você selecionar a dose errada, você pode girar o seletor de dose para frente ou para trás para corrigir a dose.</p> <p>O sistema de aplicação pode selecionar doses de até 3,0 mg, no máximo.</p> <p>O seletor de dose altera a dose. Apenas o contador e o indicador de dose irá mostrar quantos mg você selecionou por dose.</p> <p>Você pode selecionar até 3,0 mg por dose.</p> <p>No caso de seu sistema de aplicação conter menos que 3,0 mg, o contador de dose pára antes que 3,0 seja exibido.</p> <p>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.</p> <p>⚠ Sempre utilize o contador de dose e o indicador de dose para ver quantos mg você selecionou antes de injetar Saxenda®.</p> <p>Não conte os cliques do sistema de aplicação</p>	 <p>A</p> <p>Exemplo Dose de 0,6 mg selecionada</p>

<p>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.</p>	
<p>Quanto resta de Saxenda®?</p> <ul style="list-style-type: none"> A escala do sistema de aplicação lhe mostra aproximadamente quanto de Saxenda™ resta no sistema. 	 <p>A Aproximadamente o quanto resta de Saxenda™</p>
<p>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 sua caneta. 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.</p> <p>Se você precisar de mais Saxenda® do que a quantidade restante em seu sistema de aplicação e se você foi treinado por seu médico ou enfermeiro, você poderá dividir sua dose entre seu sistema de aplicação atual e um novo sistema de aplicação. Utilize uma calculadora para planejar as doses conforme instruído por seu médico ou enfermeiro.</p> <p> 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.</p>	 <p>B</p> <p>Exemplo Contador de dose parado: Restou 2,4 mg</p>
<p>4 Injete sua dose</p> <ul style="list-style-type: none"> 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. 	 <p>A</p>
<ul style="list-style-type: none"> Pressione e segure o botão de aplicação até que o contador de dose mostre 0 (zero). O 0 (zero) deve estar alinhado ao indicador de dose. Então você poderá ouvir ou sentir um clique. 	 <p>B</p>

<ul style="list-style-type: none"> • Mantenha a agulha inserida em sua pele depois que o contador de dose tiver retornado para o 0 (zero) e conte lentamente até 6. • 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. 	<p>C Conte lentamente:</p> 
<ul style="list-style-type: none"> • Retire a agulha de sua pele. Se aparecer um pouco de sangue no local da injeção, pressione suavemente. Não esfregue a área. <p>Você poderá ver uma gota de Saxenda® na ponta da agulha após a injeção. Isto é normal e não afeta sua dose.</p> <p> 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).</p> <p>Como identificar uma agulha entupida ou danificada?</p> <ul style="list-style-type: none"> • 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. <p>O que fazer quando a agulha estiver entupida?</p> <p>Troque a agulha conforme descrito na seção 5 e repita todas as etapas a partir da seção 1: Prepare seu sistema de aplicação com uma agulha nova. Certifique-se de selecionar a dose completa que você precisa.</p> <p>Nunca toque o contador de dose ao injetar. Isto pode interromper a injeção.</p>	<p>D</p> 
<p>5 Após sua injeção</p> <ul style="list-style-type: none"> • 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. 	<p>A</p> 
<ul style="list-style-type: none"> • Assim que a agulha estiver tampada, empurre cuidadosamente a tampa externa da agulha completamente. • Desrosqueie a agulha e a descarte cuidadosamente. 	<p>B</p> 

<ul style="list-style-type: none"> • Coloque a tampa em seu sistema de aplicação após cada uso para proteger Saxenda® da luz. <p>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 nada de Saxenda®.</p> <p>Quando o sistema de aplicação estiver vazio, descarte-o sem a agulha rosqueada, conforme instruído por seu médico, enfermeiro ou farmacêutico.</p> <ul style="list-style-type: none"> ⚠ 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. 	
<ul style="list-style-type: none"> ⚠ Informações importantes adicionais <ul style="list-style-type: none"> • 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. 	
<p>Cuidados com seu sistema de aplicação</p> <ul style="list-style-type: none"> • 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, mergulhe ou lubrifique seu sistema de aplicação. Se necessário, limpe-o 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. 	

ANEXO B
HISTÓRICO DE ALTERAÇÃO DE TEXTO DE BULA

Saxenda® 6,0 mg/mL

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera a bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data da aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
23/08/2016	2209353/16-2	Inclusão Inicial de texto de bula –RDC 60/12	24/06/2014	0494832/14-7	PRODUTO BIOLÓGICO - Registro de Produto Novo	29/02/2016	N/A	VP/VPS	3 Sist. aplic. x 3 ML cada
28/09/2016	2331298/16-0	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	28/09/2016	2331298/16-0	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	28/09/2016	5. Advertências e Precauções 9. Reações Adversas	VPS	3 Sist. aplic. x 3 ML cada
01/12/2016	2548208/16-4	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	01/12/2016	2548208164	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	01/12/2016	5. Advertências e Precauções 9. Reações Adversas	VPS	3 Sist. aplic. x 3 ML cada
17/11/2018	-	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	17/11/2018	-	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	17/11/2018	3. Características Farmacológicas 5. Advertências e Precauções 6. Interações Medicamentosas 8. Posologia e Modo de Usar 9. Reações Adversas 10. Superdose 2. Como este medicamento funciona? 4. O que devo saber antes de usar este medicamento? 6. Como devo usar este medicamento?	VPS / VP	3 Sist. aplic. x 3 ML cada

							8. Quais os males que este medicamento pode me causar?		
--	--	--	--	--	--	--	--	--	--