

Victoza® liraglutida

IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

Victoza®
liraglutida

APRESENTAÇÕES

Solução injetável de liraglutida 6,0 mg/mL em sistema de aplicação (multidose e descartável) preenchido com 3 mL cada.

O sistema de aplicação Victoza® pode dispensar:

30 doses de 0,6 mg ou,
15 doses de 1,2 mg ou,
10 doses de 1,8 mg.

Embalagem com 2 sistemas de aplicação.

VIA SUBCUTÂNEA

USO ADULTO

COMPOSIÇÃO

Cada mL da solução injetável contém 6,0 mg de liraglutida (peptídeo glucagon símile humano (GLP-1) análogo produzido por tecnologia de DNA recombinante em *Saccharomyces cerevisiae*).

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

Um sistema de aplicação preenchido contém 18 mg de liraglutida em 3 mL.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

Victoza® é usado para tratar diabetes *mellitus* tipo 2 quando dieta e exercícios sozinhos não são suficientes para o controle da glicemia, como monoterapia (quando o uso da metformina é considerado inapropriado) ou em combinação com antidiabéticos orais e/ou insulina.

Para informação sobre os resultados de estudos relacionados às associações, efeitos sobre o controle glicêmico, eventos cardiovasculares e populações estudadas, ver itens 2. Resultados de eficácia e 5. Advertências e Precauções.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Cinco estudos clínicos randomizados, duplo-cegos e controlados foram conduzidos para avaliar o efeito da liraglutida no controle glicêmico. O tratamento com Victoza® produziu melhora clínica e estatisticamente significativa na hemoglobina glicada (HbA_{1c}), glicemia de jejum e glicemia pós-prandial, em comparação ao placebo. Estes estudos incluíram 3978 indivíduos expostos (2501 indivíduos tratados com Victoza®), 53,7% de homens e 46,3% de mulheres, 797 indivíduos (508 tratados com Victoza®) com idade ≥ 65 anos e 113 indivíduos (66 tratados com Victoza®) com idade ≥ 75 anos.

- Controle glicêmico

Monoterapia

Tabela 1 Resultados de um estudo clínico fase 3a de 52 semanas de monoterapia com Victoza® em pacientes com controle glicêmico inadequado a partir de dieta e exercício ou tratamento com um antidiabético oral (ADO) prévios

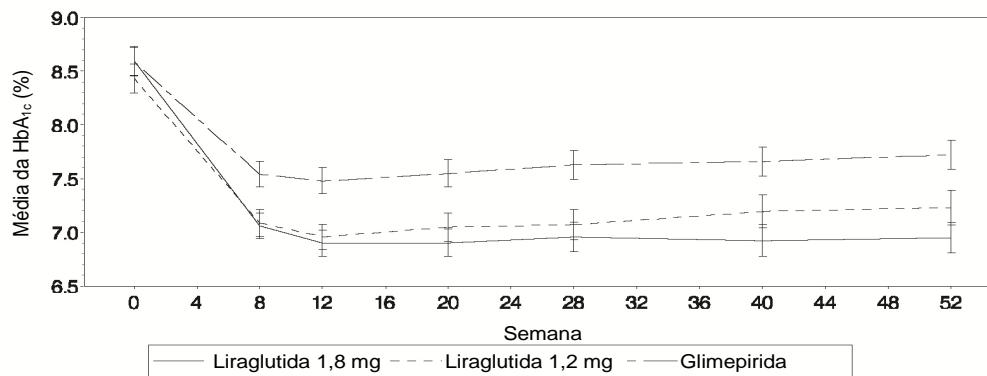
Monoterapia	Victoza® 1,8 mg	Victoza® 1,2 mg	glimepirida 8mg/dia
N	246	251	248
HbA_{1c} (%) (Média)			
Valor basal	8,19	8,18	8,23
Varição em relação ao valor basal	-1,14**	-0,84*	-0,51
Pacientes (%) que atingiram HbA_{1c} <7%			
Todos os pacientes	50,9 ¹	42,8 ¹	27,8 ¹
Tratamento anterior com dieta	62,0 ³	58,3 ³	30,8 ³
Peso corporal (kg) (Média)			
Valor basal	92,6	92,1	93,3
Varição em relação ao valor basal	-2,45**	-2,05**	1,12

¹Todos os pacientes; ³Pacientes tratados com dieta

*Superioridade (p<0,01) versus comparador ativo; **Superioridade (p<0,0001) versus comparador ativo.

A monoterapia com Victoza® durante 52 semanas resultou em reduções na HbA_{1c} estatisticamente significativas (p < 0,0014) e sustentadas, em comparação aos pacientes tratados com glimepirida (Figura 1).

Figura 1 O nível de HbA_{1c} reduziu abaixo de 7% e sustentou após 12 meses quando Victoza® foi administrado a pacientes tratados previamente com dieta e exercícios (estudo 1573).



Pacientes com hemoglobina glicada (HbA_{1c}) basal acima de 9,5% apresentaram uma redução média na HbA_{1c} de 2,1% após o tratamento com Victoza® como monoterapia enquanto, pacientes tratados com Victoza®, em estudos de combinação, tiveram reduções médias na HbA_{1c} de 1,1-2,5%.

Combinação com antidiabéticos orais

A liraglutida em terapia combinada, por 26 semanas, com metformina, glimepirida ou metformina e rosiglitazona resultaram na redução estatisticamente significativa (p<0.0001) e sustentada na hemoglobina glicada (HbA_{1c}), quando comparado aos pacientes tratados com placebo (veja tabelas 2 a 5).

- Em combinação com metformina:

Tabela 2 Victoza® em combinação com metformina (26 semanas)

Terapia Adjuvante com Metformina (2000 mg/dia)	liraglutida 1,8 mg + metformina	liraglutida 1,2 mg + metformina	Placebo + metformina	glimepirida 4 mg/dia + metformina
N	242	240	121	242
HbA_{1c} (%) (Média)				
Valor basal	8,4	8,3	8,4	8,4
Varição em relação ao valor basal	-1,00 [†]	-0,97 [†]	0,09	-0,98
Pacientes (%) que atingiram HbA_{1c} <7%				
Todos os pacientes	42,4 ¹	35,3 ¹	10,8 ¹	36,3 ¹
Monoterapia prévia com ADO	66,3 ²	52,8 ²	22,5 ²	56,0 ²
Peso corporal (kg) (Média)				
Valor basal	88,0	88,5	91,0	89,0
Varição em relação ao valor basal	-2,79**	-2,58**	-1,51	0,95

[†]Todos os pacientes; ² Monoterapia prévia ADO (terapia antidiabética oral).

 **Superioridade (p<0,0001) versus comparador ativo; [†] Não inferioridade (p<0,001) versus comparador ativo.

- Em combinação com sulfonilureia:

Tabela 3 Victoza® em combinação com glimepirida (26 semanas)

Terapia Adjuvante com Glimepirida (4 mg/dia)	liraglutida 1,8 mg + glimepirida	liraglutida 1,2 mg + glimepirida	Placebo + glimepirida	rosiglitazona (4 mg/dia) + glimepirida
N	234	228	114	231
HbA_{1c} (%) (Média)				
Valor basal	8,5	8,5	8,4	8,4
Varição em relação ao valor basal	-1,13**	-1,08**	0,23	-0,44
Pacientes (%) que atingiram HbA_{1c} <7%				
Todos os pacientes	41,6 ¹	34,5 ¹	7,5 ¹	21,9 ¹
Monoterapia prévia com ADO	55,9 ²	57,4 ²	11,8 ²	36,1 ²
Peso corporal (kg) (Média)				
Valor basal	83,0	80,0	81,9	80,6
Varição em relação ao valor basal	-0,23**	0,32**	-0,10	2,11

¹ todos os pacientes; ² monoterapia prévia ADO (terapia antidiabética oral).

**Superioridade (p<0,0001) versus comparador ativo.

- Em combinação com tiazolidinediona e metformina:

Tabela 4 Victoza® em combinação com metformina + rosiglitazona (26 semanas)

Terapia adjuvante com metformina (2000mg/dia) + rosiglitazona (4mg duas vezes ao dia)	liraglutida 1,8 mg + metformina + rosiglitazona	liraglutida 1,2 mg + metformina + rosiglitazona	Placebo + metformina + rosiglitazona
N	178	177	175
HbA_{1c} (%) (Média)			
Valor basal	8,56	8,48	8,42
Varição em relação ao valor basal	-1,48	-1,48	-0,54
Pacientes (%) que atingiram HbA_{1c} <7%			
Todos os pacientes	53,7 ¹	57,5 ¹	28,1 ¹
Peso corporal (kg) (Média)			
Valor basal	94,9	95,3	98,5
Varição em relação ao valor basal	-2,02	-1,02	0,60

¹Todos os pacientes

- Em combinação com sulfonilureia e metformina:

Tabela 5 Victoza® em combinação com sulfonilureia e metformina (26 semanas)

Terapia Adjuvante com metformina (2000 mg/dia) + glimepirida (4 mg/dia)	liraglutida 1,8 mg + metformina + glimepirida	Placebo + metformina + glimepirida	insulina glargina ⁴ + metformina + glimepirida
N	230	114	232
HbA_{1c} (%) (Média)			
Valor basal	8,3	8,3	8,1
Varição em relação ao valor basal	-1,33*	-0,24	-1,09
Pacientes (%) que atingiram HbA_{1c} <7%			
Todos os pacientes	53,1 ¹	15,3 ¹	45,8 ¹
Peso corporal (kg) (Média)			
Valor basal	85,8	85,4	85,2
Varição em relação ao valor basal	-1,81**	-0,42	1,62

¹ todos os pacientes;

⁴A dose de insulina glargina foi administrada de acordo com o guia de titulação abaixo. A titulação da dose de insulina glargina foi conduzida pelo paciente de acordo com a orientação do investigador.

*Superioridade (p<0,01) versus comparador ativo; **Superioridade (p<0,0001) versus comparador ativo.

Guia de titulação para insulina glargina

Auto-medição FPG	Aumento da dose de insulina glargina (UI)
≤5.5 mmol/L (≤100 mg/dL) - alvo	Sem ajuste
>5.5 and <6.7 mmol/L (>100 e <120 mg/dL)	0-2 UI ^a
≥6.7 mmol/L (≥120 mg/dL)	2 UI

^aDe acordo com a dose individualizada recomendada pelo investigador na visita anterior, por exemplo, dependendo se o paciente teve hipoglicemia.

Combinação com insulina:

Em um estudo clínico de 104 semanas, 57% dos pacientes com diabetes tipo 2 foram tratados com insulina degludeca em combinação com metformina alcançando o alvo de HbA_{1c} <7%, e os pacientes remanescentes continuaram com um estudo clínico aberto por 26 semanas, randomizados para adição de liraglutida ou uma dose única de insulina asparte (em uma refeição principal). No grupo da insulina degludeca + liraglutida, a dose de insulina foi reduzida em 20% para minimizar o risco de hipoglicemia. A adição de liraglutida resultou em uma maior redução de HbA_{1c} (-0,73% para liraglutida vs. -0,40% para o comparador) e no peso corporal (-3,03 vs. 0,72 Kg). A taxa de episódios de hipoglicemias (por ano de exposição do paciente) foi mais baixa quando a liraglutida foi adicionada quando comparado a adição de dose única de insulina asparte (1,0 vs. 8,15; média: 0,13; 95% de IC: 0,08 para 0,21).

Em um estudo clínico de 52 semanas, a adição de insulina detemir à liraglutida 1,8 mg e metformina em pacientes que não atingiram a meta glicêmica com liraglutida e metformina em monoterapia, resultou na redução de HbA_{1c} em 0,54% em relação ao valor basal, quando comparado com os 0,20% de liraglutida 1,8 mg com metformina e ao grupo de controle com metformina. A perda de peso foi sustentada. Houve um pequeno aumento na taxa de episódios de hipoglicemias leves (0,23 vs. 0,03 eventos por paciente ano).

Uso em pacientes com insuficiência renal

Em um estudo duplo-cego, comparando a eficácia e a segurança de liraglutida 1,8 mg versus o placebo como tratamento adicional à insulina e/ou antidiabéticos orais em pacientes com diabetes tipo 2 e insuficiência renal moderada, a liraglutida foi superior ao tratamento com placebo na redução de HbA_{1c} após 26 semanas (-1,05% vs. -0,38% p<0,0001). Significativamente mais pacientes alcançaram HbA_{1c} abaixo de 7% com liraglutida quando comparado ao placebo (52,8% vs. 19,5% p<0,0001). Os pacientes tratados com liraglutida apresentaram uma diminuição estatisticamente significativa no peso corporal quando comparado aos pacientes tratados com placebo (-2,4 Kg vs. -1,3 Kg, p = 0,0052). Houve um risco considerável de episódios de hipoglicemia entre os dois grupos de tratamento. O perfil de segurança da liraglutida foi geralmente similar ao observado em outros estudos com liraglutida.

Proporção de pacientes que obtiveram reduções na hemoglobina glicada (HbA_{1c})

A monoterapia com Victoza® resultou em uma maior proporção, de forma estatisticamente significativa (p ≤ 0,0007), de pacientes que alcançaram uma HbA_{1c} <7% em 52 semanas, em comparação com pacientes tratados com glimepirida. A liraglutida em combinação com metformina, glimepirida, ou metformina e rosiglitazona resultou em uma maior proporção, de forma estatisticamente significativa (p < 0,0001), de pacientes que alcançaram uma HbA_{1c} ≤ 6,5% em 26 semanas, em comparação aos pacientes tratados com estes agentes isoladamente.

Glicemia de jejum

O tratamento com Victoza® isoladamente ou em combinação com um ou dois antidiabéticos orais resultou em uma redução na glicemia de jejum de 13-43,5 mg/dL (0,72 - 2,42 mmol/L). Esta redução foi observada dentro das duas primeiras semanas de tratamento.

Glicemia pós-prandial

Victoza® reduz a glicemia pós-prandial em todas as três refeições diárias em 31-49 mg/dL (1,68-2,71 mmol/L).

Peso corporal

A monoterapia com Victoza® por 52 semanas foi associada a uma redução do peso sustentada. O tratamento com Victoza® em monoterapia por 52 semanas reduziu a média da circunferência da cintura em 3,0-3,6 cm. Victoza® em combinação com metformina, metformina e glimepirida ou metformina e rosiglitazona foi associado à redução de peso sustentada ao longo da duração dos estudos clínicos em um intervalo de 1,0 Kg a 2,8 kg. Foi observada maior redução de peso nos pacientes com maiores índices de massa corpórea (IMC) no início do estudo.

Cirrose hepática não alcoólica

A liraglutida reduziu a esteatose hepática em pacientes com diabetes tipo 2.

Avaliação cardiovascular

Após análise Post-hoc de eventos adversos principais cardiovasculares graves (morte cardiovascular, infarto do miocárdio, acidente vascular cerebral) de todos os estudos intermediários e de longa duração de fase 2 e 3 (variando de 26 até 100 semanas de duração) incluindo 5.607 pacientes (3.651 expostos a liraglutida, não mostraram aumento do risco cardiovascular (taxa de incidência de 0,75 (95% IC 0,35:1,63) para liraglutida vs. todos os comparadores.

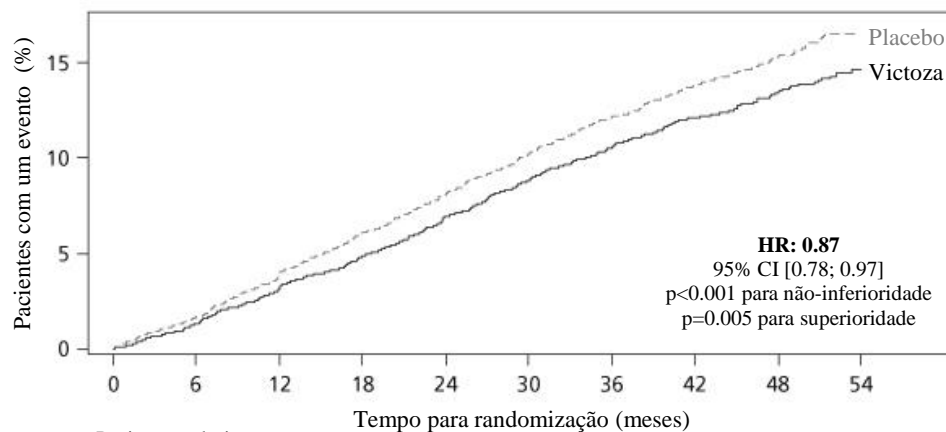
O estudo do efeito e ação da liraglutida na avaliação dos desfechos cardiovasculares em pacientes portadores de diabetes (LEADER®) foi um estudo multicêntrico, placebo-controlado e duplo-cego; 9.340 pacientes foram randomizados para liraglutida (4.668) ou placebo (4.672), ambos em adição ao tratamento padrão para HbA_{1c} e apresentando fatores de risco cardiovasculares (CV).

O desfecho primário ou *status vital* no final do estudo estava disponível para 99,7% e 99,6% dos participantes randomizados para Victoza® e placebo, respectivamente. A duração da observação foi de no mínimo 3,5 anos até um máximo de 5 anos. A população do estudo incluiu pacientes ≥65 anos (n=4.329) e ≥75 anos (n=836) e pacientes com insuficiência renal leve (n=3.907), moderada (n=1.934) ou grave (n=224). A idade média foi de 64 anos de idade e a média de IMC foi de 32,5 kg/m². A duração média do diabetes era de 12,8 anos.

O desfecho primário foi o tempo desde a randomização até a primeira ocorrência de qualquer Evento Adverso Cardiovascular Maior (MACE): morte CV, infarto do miocárdio não fatal ou acidente vascular cerebral não fatal. Victoza® reduziu significativamente o risco de MACE versus placebo (Figura 2). A razão do risco relativo foi consistentemente abaixo de 1 para todos os 3 componentes MACE.

Victoza® reduziu significativamente o tempo para o primeiro MACE expandido (MACE primário, angina pectoris instável levando a hospitalização, revascularização coronária, ou hospitalização devido à insuficiência cardíaca) e outros desfechos secundários (Figura 3).

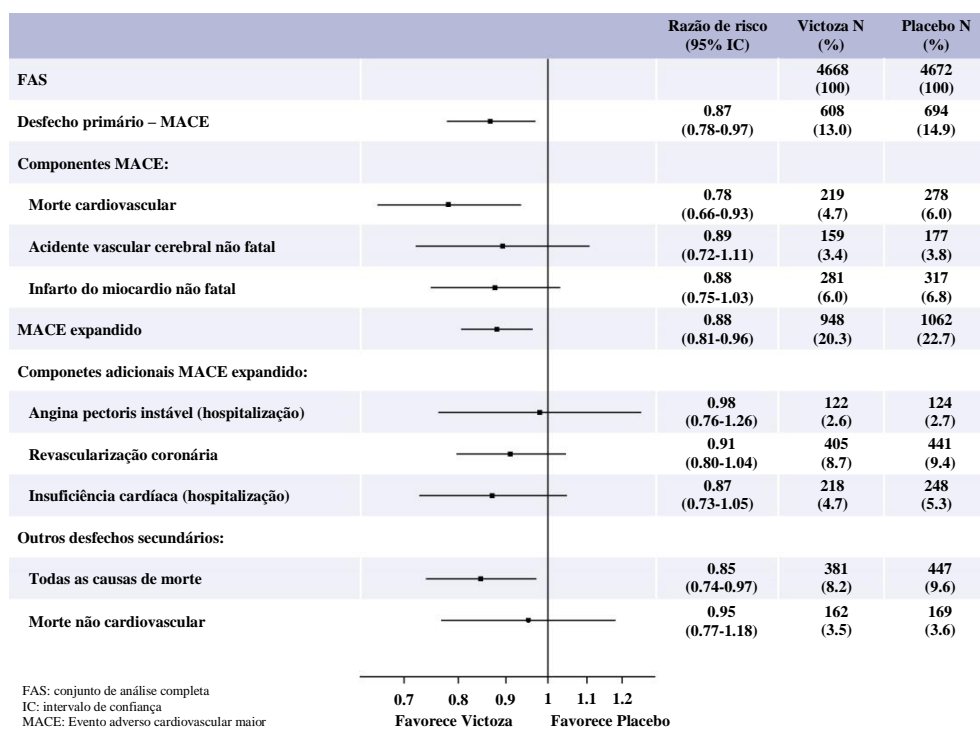
Figura 2. Curva de Kaplan Meier do tempo para primeiro MACE – população FAS



	Pacientes sob risco									
	0	6	12	18	24	30	36	42	48	54
Placebo	4672	4587	4473	4352	4237	4123	4010	3914	1543	407
Victoza	4668	4593	4496	4400	4280	4172	4072	3982	1562	424

FAS: conjunto de análise completa

Figura 3 Gráfico Forest de análise individual dos tipos de eventos cardiovasculares – FAS população



Uma redução significativa e sustentada na HbA_{1c} a partir do basal até 36 meses foi observada com Victoza[®] versus placebo, em adição ao padrão de tratamento (-1,16% versus -0,77%, diferença estimada do tratamento [ETD] -0,40% [-0,45; -0,34]). A necessidade de intensificação do tratamento com insulina foi reduzida em 48% com Victoza[®] versus placebo em pacientes sem tratamento prévio com insulina (HR 0,52 [0,48;0,57]). Uma redução significativa e sustentada no peso corporal a partir do basal até 36 meses foi observada também com Victoza[®] versus placebo (-2,74 kg versus -0,47kg, respectivamente; ETD -2,26 [-2,54;-1,99]). O perfil de evento adverso reportado foi no geral comparável aquele observado nos estudos clínicos completos de Victoza[®] no diabetes *mellitus* tipo 2 (ver item 9. Reações Adversas).

Pressão arterial e frequência cardíaca

Victoza® reduziu a pressão arterial sistólica com intervalo médio de 2,3-6,7 mmHg nas primeiras duas semanas de tratamento nos estudos clínicos de longa duração. Victoza® reduziu a ocorrência de síndrome metabólica de acordo com a definição do Painel de Tratamento para Adultos III (ATP III). A redução da pressão arterial sistólica ocorreu antes da perda de peso.

No estudo LEADER®, a pressão arterial sistólica foi reduzida com Victoza® versus placebo (-1,4 mmHg versus 0,2 mmHg; EDT: -1,20 mmHg [-1,92;-0,48]), enquanto a pressão diastólica diminuiu menos com liraglutida versus placebo (-0,8 mmHg versus -1,4 mmHg respectivamente, EDT: 0,59 [0,19; 0,99]) após 36 meses. O aumento médio a partir do basal de 2 a 3 batimentos cardíacos por minuto foi observado com Victoza® nos estudos clínicos incluindo LEADER®. No estudo LEADER®, não foi observado qualquer impacto clínico em longo prazo do aumento da frequência cardíaca no risco de eventos cardiovasculares.

Avaliação microvascular

No estudo LEADER®, os eventos microvasculares incluíram resultados de nefropatia e retinopatia. A análise do tempo para o primeiro evento microvascular para liraglutida versus placebo teve HR de 0,84 [0,73, 0,97]. A HR para liraglutida versus placebo foi de 0,78 [0,67, 0,92] do tempo até o primeiro evento de nefropatia e 1,15 [0,87, 1,52] para o tempo até o primeiro evento de retinopatia.

A razão de tratamento estimada para a alteração da excreção urinária de albumina / creatinina desde o início até 36 meses foi de 0,81 [0,76, 0,86].

Imunogenicidade

Consistente com as propriedades potencialmente imunogênicas dos medicamentos que contêm proteínas ou peptídeos, os pacientes podem desenvolver anticorpos anti-liraglutida após o tratamento com liraglutida. Em média, 8,6% dos pacientes desenvolveram anticorpos. A formação de anticorpo não tem sido associada com a redução da eficácia de liraglutida.

Outros dados clínicos

Em um estudo clínico aberto, comparando a eficácia e segurança de Victoza® 1,8 mg com lixisenatida 20 µg em 404 pacientes com controle glicêmico inadequado (média HbA_{1c} 8,4%) em tratamento com metformina, Victoza® foi superior a lixisenatida na redução de HbA_{1c} após 26 semanas de tratamento (-1,83% vs. -1,21%, p < 0,0001). Um número significativamente maior de pacientes alcançou uma HbA_{1c} abaixo de 7% com Victoza® quando comparado a lixisenatida (74,2% vs. 45,5%, p < 0,0001), assim como uma meta de HbA_{1c} abaixo ou igual a 6,5% (54,6% vs. 26,2%, p < 0,0001). Foi alcançada uma redução significativamente maior na glicemia de jejum com Victoza® quando comparada a lixisenatida (-2,85 vs. -1,70 mmol/L, p < 0,0001). A perda de peso foi observada em ambos os braços de tratamento (-4,3 Kg com Victoza® e -3,7 Kg com lixisenatida). O perfil de segurança de Victoza® e lixisenatida foram em geral comparáveis. Nenhuma informação de segurança nova foi identificada com Victoza®.

Em um estudo comparando a eficácia e segurança de Victoza® (1,2 mg e 1,8 mg) e sitagliptina (um inibidor de DPP-4, 100 mg) em pacientes não controlados com metformina, Victoza® em ambas as doses foi superior ao tratamento com sitagliptina na redução da HbA_{1c} após 26 semanas (-1,24%, -1,50% vs. -0,90%, p < 0,0001). Significativamente mais pacientes alcançaram HbA_{1c} abaixo de 7% com Victoza® comparado com sitagliptina (43,7% e 56,0% vs. 22,0%, p = 0,0001). Pacientes tratados com Victoza® tiveram uma diminuição significativa no peso corporal comparado com os pacientes tratados com sitagliptina (-2,9 kg e -3,4 kg vs. -1,0 kg, p < 0,0001). Uma maior proporção de pacientes tratados com liraglutida relatou náusea transitória vs. pacientes tratados com sitagliptina (20,8% e 27,1% para liraglutida vs. 4,6% para sitagliptina). As reduções na HbA_{1c} e a superioridade versus sitagliptina observadas após 26 semanas de tratamento com Victoza® (1,2 mg e 1,8 mg) foram mantidas após 52 semanas de tratamento (-1,29% e -1,51% versus -0,88%, p < 0,0001). A transferência de pacientes de sitagliptina para Victoza® após 52 semanas de tratamento resultou em redução adicional e estatisticamente significativa na HbA_{1c} (0,24% e 0,45%, 95% IC: 0,41 a 0,07 e -0,67 a 0,23) na semana 78, mas um grupo controle formal não estava disponível.

Em um estudo comparando a eficácia e segurança de Victoza® 1,8 mg e exenatida 10 µg duas vezes ao dia em pacientes inadequadamente controlados com metformina e/ou sulfonilureia (significa HbA_{1c} 8,3%), Victoza® foi superior ao tratamento com exenatida na redução da HbA_{1c} após 26 semanas (-1,12% vs. -0,79%; diferença de tratamento prevista: -0,33; 95% IC: -0,47 para -0,18). Significativamente mais pacientes alcançaram HbA_{1c} abaixo de 7% com Victoza® comparado com exenatida (54,2% vs. 43,4%, p = 0,0015). Ambos os tratamentos resultaram em perda média de peso corporal de aproximadamente 3 kg. A transferência de pacientes de exenatida para Victoza® após 26 semanas de tratamento resultou em redução adicional e estatisticamente significativa na HbA_{1c} (-0,32%, 95% IC: -0,41 para -0,24) na semana 40, mas um grupo de controle formal não estava disponível. Durante as 26 semanas, havia 12 eventos graves em 235 pacientes (5,1%) usando liraglutida, enquanto haviam 6 eventos graves em 232 pacientes (2,6%) usando exenatida. Não houve padrão consistente em relação à classe de sistemas de órgãos de eventos.

Recuperação relatada por pacientes

Em um estudo clínico comparando Victoza® com glimepirida em pacientes com diabetes tipo 2, Victoza® 1,8 mg por dia em monoterapia durante 52 semanas, melhorou significativamente a qualidade de vida global relacionada à saúde (p ≤ 0,02) conforme definido pelas saúdes mental e emocional combinadas e pela saúde geral percebida. Saúde mental e emocional (p = 0,01) e o componente subescalas de angústia psicológica (p = 0,03) e bem estar psicológico (p = 0,01), melhoraram significativamente com Victoza® 1,8 mg por dia em monoterapia em comparação com a glimepirida, assim como a saúde geral percebida. Tratamento com Victoza® 1,2 mg ou 1,8 mg por dia melhorou significativamente o conceito de peso

comparado com glimepirida ($p < 0,01$), enquanto Victoza® 1,8 mg por dia também melhorou significativamente a imagem de peso ($p < 0,01$).

Resultados de outro estudo clínico comparando Victoza® 1,8 mg e 1,2 mg à glimepirida, ambos em combinação com metformina, mostraram que pacientes tratados com Victoza® 1,8 mg em combinação tiveram frequência significativamente menor e dose-dependente de hiperglicemia. Victoza® 1,2 mg e 1,8 mg, ambos em combinação com metformina, tiveram menor frequência de hiperglicemia do que com metformina isolada.

Pacientes tratados com Victoza® 0,6 mg, 1,2 mg e 1,8 mg em combinação com metformina tiveram significativamente menor frequência de hipoglicemia percebida comparado com glimepirida em combinação com metformina.

No estudo LEADER®, Victoza® reduziu significativamente a deterioração da qualidade de vida relatada por pacientes, em comparação com o placebo (medida pelo índice EQ5D, no mês 36 a alteração a partir do basal ETD foi 0,018 [0,001; 0,035] e escore VAS, ETD 1,302 [0,101; 2,504]) (ver item Resultados de Eficácia – Avaliação cardiovascular).

Referências:

Garber A. et al - Liraglutide versus glimepiride monotherapy for type 2 diabetes (LEAD-3 Mono): a randomised, 52-week, phase III, double-blind, parallel-treatment trial. *Lancet* 2009; 373 (9662): 473-81.

Marre M. et al - Liraglutide, a once-daily human GLP-1 analogue, added to a sulphonylurea over 26 weeks produces greater improvements in glycaemic and weight control compared with adding rosiglitazone or placebo in subjects with type 2 diabetes (LEAD-1 SU). *Diabetic Medicine* 2009; 26:268-278.

Nauck M. et al - Efficacy and safety comparison of liraglutide, glimepiride, and placebo, all in combination with metformin, in type 2 diabetes: the LEAD (liraglutide effect and action in diabetes)-2 study. *Diabetes Care* 2009; 32 (1): 84-90.

Zinman B. et al - Efficacy and safety of the human glucagon-like peptide-1 analog liraglutide in combination with metformin and thiazolidinedione in patients with type 2 diabetes (LEAD-4 Met+TZD). *Diabetes Care* 2009; 32(7): 1224-1230.

Russell-Jones D. et al - Liraglutide vs insulin glargine and placebo in combination with metformin and sulphonylurea therapy in type 2 diabetes mellitus (LEAD-5 met+SU): a randomised controlled trial. *Diabetologia* 2009; 52:2046-2055.

Mathieu C. et al - A comparison of adding liraglutide versus a single daily dose of insulin aspart to insulin degludec in subjects with type 2 diabetes (BEGIN: VICTOZA ADD-ON). *Diabetes, Obesity and Metabolism* 2014. 16(7): 636-644.

Devries JH et al - Sequential Intensification of Metformin Treatment in Type 2 Diabetes With Liraglutide Followed by Randomized Addition of Basal Insulin Prompted by A1C Targets. *Diabetes Care* 2012. 35:1446-1454.

Nauck M. et al - Once-Daily Liraglutide Versus Lixisenatide as Add-on to Metformin in Type 2 Diabetes: A 26-Week Randomized Controlled Clinical Trial. *Diabetes Care*. 2016 Sep;39(9):1501-9. doi: 10.2337/dc15-2479. Epub 2016 Jun 16.

Marso SP et al - Liraglutide and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2016;375(4):311-22.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Propriedades Farmacodinâmicas

Mecanismo de ação

A liraglutida é um análogo de GLP-1 com 97% de homologia sequencial ao GLP-1 humano, que se liga e ativa o receptor de GLP-1. O receptor de GLP-1 é o alvo do GLP-1 nativo, um hormônio incretina endógeno que potencializa a secreção de insulina dependente de glicose pelas células beta pancreáticas.

Ao contrário do GLP-1 nativo, liraglutida tem um perfil farmacocinético e farmacodinâmico adequado em humanos para administração uma vez ao dia. Após a administração subcutânea, o perfil de ação prolongado é baseado em três mecanismos: autoassociação, resultando em absorção lenta; ligação à albumina e maior estabilidade enzimática para as enzimas dipeptidil peptidase IV (DPP-IV) e endopeptidase neutra (NEP), resultando em uma meia-vida plasmática longa. A ação da liraglutida é mediada por uma interação específica com receptores de GLP-1, levando a um aumento no monofosfato de adenosina cíclico (AMPc). A liraglutida estimula a secreção de insulina de forma dependente de glicose e melhora a função das células beta. Simultaneamente, a liraglutida reduz a secreção indevidamente alta de glucagon, também de forma glicose-dependente. Assim, quando a glicemia está alta, a secreção de insulina é estimulada e a secreção de glucagon é inibida. Reciprocamente, durante a hipoglicemia, a liraglutida diminui a secreção de insulina e não prejudica a secreção de glucagon. O mecanismo de redução da glicose sanguínea também envolve um pequeno prolongamento do esvaziamento gástrico.

Os receptores de GLP-1 também são expressos em locais específicos no coração, vasculatura, sistema imunológico e rins. Estudos em humanos e animais demonstraram que a ativação destes receptores com a liraglutida pode mediar efeitos cardiovasculares e microvasculares, incluindo inflamação reduzida. Estudos em animais mostram que a liraglutida atenua o desenvolvimento da aterosclerose.

A liraglutida mostrou atrasar a progressão do diabetes em modelos animais de pré-diabetes. A liraglutida mostrou ser in vitro um agente potente para estimulação específica da proliferação da célula beta e prevenção da morte da célula beta

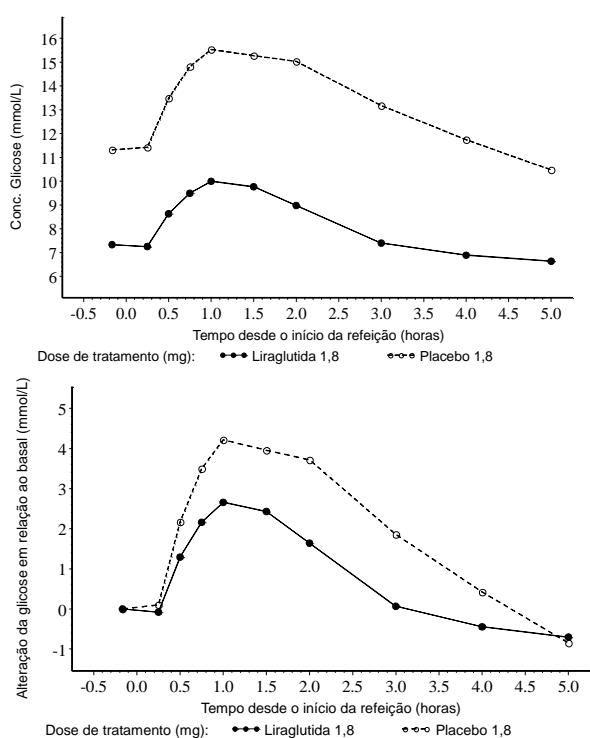
(apoptose) induzida por citocina e ácido graxo livre. In vivo, a liraglutida aumenta a biossíntese de insulina e a massa da célula beta em modelos animais com diabetes. Quando a glicose está totalmente normalizada, a liraglutida não aumenta a massa de célula beta.

Efeitos Farmacodinâmicos

A liraglutida tem duração de ação de 24 horas e melhora o controle glicêmico reduzindo a glicemia de jejum e pós-prandial em pacientes com diabetes *mellitus* tipo 2.

A diferença entre liraglutida 1,8 mg (Figura 2) / 1,2 mg e placebo na redução da glicose de jejum média mostrou ser 3,90 mmol/L (70 mg/dL) / 3,33 mmol/L (60 mg/dL). Seguindo uma refeição padrão, a diferença na concentração média de glicose pós-prandial de 2 horas foi de 6,02 mmol/L (108 mg/dL) / 5,63 mmol/L (101 mg/dL). Adicionalmente, a liraglutida diminuiu a excursão de glicose pós-prandial (glicose pós-prandial incremental) em média em 1,1 mmol/L (20 mg/dL) / 1,08 mmol/L (19 mg/dL).

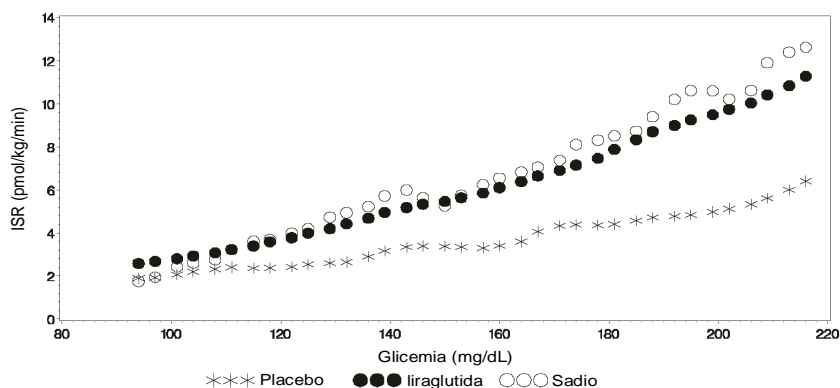
Figura 4 Concentrações médias de glicemia pós-prandial absoluta (esquerda) e incremental (direita). Pacientes com diabetes tipo 2 tratados com liraglutida 1,8 mg ou placebo em estudo cruzado (N = 18) (estudo 1698).



Secreção de insulina glicose-dependente:

A liraglutida aumentou a secreção de insulina em relação ao aumento das concentrações de glicose. Usando uma infusão de glicose escalonada gradual, a taxa de secreção de insulina aumentou após uma única dose de liraglutida, em pacientes com diabetes tipo 2, até um nível comparável ao observado em indivíduos saudáveis (Figura 5).

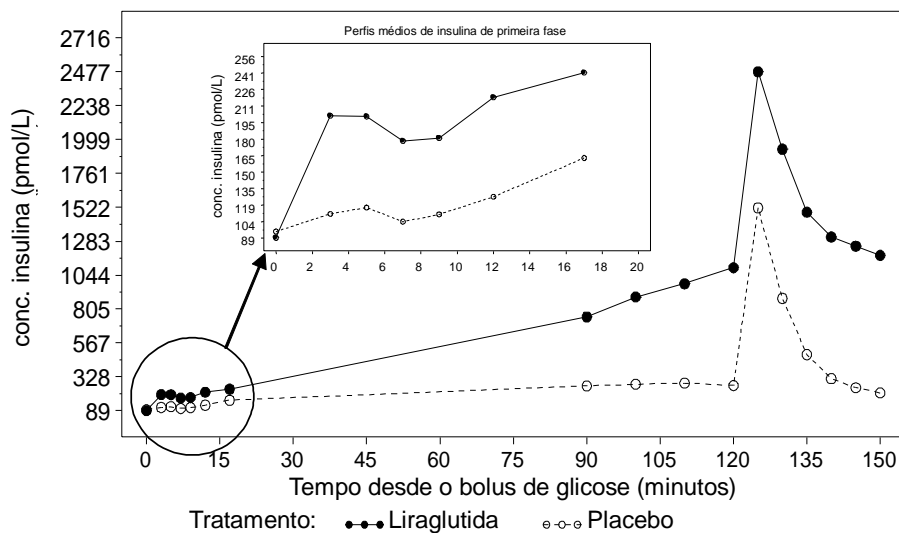
Figura 5 Taxa média de secreção de insulina (ISR) versus concentração de glicose seguindo uma dose única de 7,5 µg/kg (~ 0,66 mg) ou placebo em pacientes com diabetes tipo 2 (N = 10) e pacientes saudáveis não tratados (N = 10) durante infusão de glicose graduada (estudo 2063).



Função da célula beta:

A liraglutida melhorou a função da célula beta conforme medido pela resposta insulínica de primeira e segunda fase e pela capacidade secretória máxima da célula beta. Um estudo farmacodinâmico em pacientes com diabetes tipo 2 demonstrou restauração da secreção insulínica de primeira fase (bolus de glicose intravenoso), melhorou a secreção insulínica de segunda fase (clamp hiperglicêmico) e a capacidade secretória máxima de insulina (teste de estimulação de arginina).

Figura 6 Perfis médios de insulina durante bolus de glicose (inserido), clamp hiperglicêmico e teste de estimulação de arginina seguido por 6 µg/kg (~ 0,55 mg) de liraglutida ou placebo por 10 dias em pacientes com diabetes tipo 2 (estudo 1332).



Estudos clínicos de 52 semanas com Victoza® mostraram melhora da função das células beta, usando medidas como o modelo de avaliação da homeostase para função das células beta (HOMA-B) e a proporção pró-insulina/insulina.

Secreção de glucagon:

A liraglutida diminuiu a glicemia pela estimulação da secreção de insulina e diminuindo a secreção de glucagon. A liraglutida não diminuiu a resposta do glucagon a baixas concentrações de glicose. Além disso, foi observada menor liberação de glicose endógena com liraglutida.

Esvaziamento gástrico:

A liraglutida causou um pequeno atraso no esvaziamento gástrico, reduzindo assim a taxa na qual a glicose pós-prandial apareceu na circulação.

Peso corporal, composição corporal e ingestão de energia:

Em estudos clínicos de longa duração envolvendo pacientes com peso corporal elevado, Victoza® diminuiu significativamente o peso corporal. Varreduras de tomografia computadorizada e de absorptometria de raios-X de dupla energia mostraram que esta perda de peso se deu primariamente do tecido adiposo. Esses achados são explicados por sensação reduzida da fome e redução da ingestão de energia, observadas durante o tratamento com liraglutida.

Eletrofisiologia cardíaca (QTc):

O efeito da liraglutida na repolarização cardíaca foi testado em um estudo de QTc. As concentrações de liraglutida no estado de equilíbrio com doses diárias acima de 1,8 mg não produziram prolongamento do QTc.

Propriedades Farmacocinéticas

Absorção:

A absorção da liraglutida após administração subcutânea é lenta, atingindo a concentração máxima 8-12 horas após a dose. A concentração máxima estimada de liraglutida foi de 9,4 nmol/L para uma dose única subcutânea de 0,6 mg. Na dose de 1,8 mg de liraglutida, a concentração média no estado de equilíbrio (AUC_{τ/24}) atingiu aproximadamente 34 nmol/L. A exposição de liraglutida aumentou proporcionalmente com a dose. O coeficiente de variação intraindivíduo para a área sob a curva (AUC) da liraglutida foi de 11% após administração de dose única. A liraglutida pode ser administrada subcutaneamente no abdome, coxa ou parte superior do braço.

A biodisponibilidade absoluta da liraglutida após administração subcutânea é de aproximadamente 55%.

Distribuição:

O volume aparente de distribuição após administração subcutânea é de 11-17 litros. O volume médio de distribuição após a administração intravenosa de liraglutida é de 0,07 L/kg. A liraglutida liga-se amplamente às proteínas plasmáticas (> 98%).

Metabolismo/Biotransformação:

Durante um período de 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 (≤ 9% e ≤ 5% de exposição plasmática total ao radioisótopo). A liraglutida é metabolizada endogenamente de forma semelhante às proteínas grandes, sem que um órgão específico tenha sido identificado como via principal de eliminação.

Eliminação:

Após uma dose de [³H]-liraglutida, a liraglutida inalterada não foi detectada na urina ou nas fezes. Apenas uma pequena parte do radioisótopo administrado foi excretada como metabólitos relacionados à liraglutida na urina ou fezes (6% e 5%, respectivamente). Os radioisótopos da urina e das fezes foram excretados principalmente durante os primeiros 6-8 dias e corresponderam a três metabólitos secundários, respectivamente.

A depuração média após a administração subcutânea de uma dose única de liraglutida é de aproximadamente 1,2 L/h, com uma meia-vida de eliminação de aproximadamente 13 horas.

População Especial:

Idosos: nenhum ajuste de dose é requerido com base na idade. A idade não teve qualquer influência clinicamente relevante na farmacocinética da liraglutida, com base nos resultados de um estudo farmacocinético em indivíduos saudáveis e análise de dados de farmacocinética populacional de pacientes (18 a 80 anos).

Gênero: nenhum ajuste de dose é requerido com base no gênero. O gênero não teve qualquer influência clinicamente significativa na farmacocinética de liraglutida, baseado nos resultados de dados de farmacocinética populacional de pacientes masculinos e femininos e em um estudo farmacocinético em sujeitos saudáveis.

Etnia: nenhum ajuste de dose é requerido com base na etnia. A etnia não teve qualquer influência clinicamente relevante na farmacocinética da liraglutida, com base nos resultados da análise farmacocinética populacional, a qual incluiu grupos de sujeitos brancos, negros, asiáticos e hispânicos.

Obesidade: a análise farmacocinética populacional sugeriu que o índice de massa corpórea (IMC) não afeta significativamente na farmacocinética da liraglutida.

Insuficiência hepática: a farmacocinética da liraglutida foi avaliada em indivíduos com graus variados de insuficiência hepática em um estudo de dose única. Pacientes com insuficiência hepática leve (pontuação de Child-Pugh 5-6) a grave (pontuação de Child-Pugh > 9) foram incluídos no estudo. A exposição não foi maior em pacientes com função hepática insuficiente comparado à sujeitos saudáveis e, portanto, a insuficiência hepática não tem efeito clinicamente relevante na farmacocinética da liraglutida.

Insuficiência renal: a farmacocinética da liraglutida foi avaliada em pacientes com graus variados de insuficiência renal em um estudo de dose única. Pacientes com insuficiência renal leve (clearance de creatinina estimado de 50-80 mL/min) a grave (clearance de creatinina estimado < 30 mL/min) e pacientes com doença renal terminal requerendo diálise foram incluídos no estudo. A insuficiência renal não teve efeito clinicamente relevante na farmacocinética da liraglutida.

Pacientes pediátricos: Victoza® não foi estudado em pacientes pediátricos.

Dados de segurança pré-clínica

Dados não-clínicos não revelam qualquer risco especial para humanos, com base em estudos convencionais de farmacologia de segurança, toxicidade de doses repetidas ou genotoxicidade.

Tumores não-letais de células C da tireóide foram vistos em estudos de carcinogenicidade de dois anos em ratos e camundongos. Em ratos, um nível de efeito adverso não observado (NOAEL) não foi observado. Estes tumores não foram vistos em macacos tratados durante 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. A relevância para humanos é provavelmente baixa, mas não pode ser completamente excluída. Nenhum outro tumor relacionado ao tratamento foi encontrado.

Estudos em animais não indicaram efeitos prejudiciais diretos na fertilidade, mas houve ligeiro aumento em mortes embrionárias precoces na dose mais alta. A administração de liraglutida no meio da gestação causou uma redução no peso materno e crescimento fetal, com efeitos questionáveis nas costelas em ratos e variação esquelética em coelhos. O

crescimento neonatal foi reduzido em ratos enquanto expostos a liraglutida, e persistiu no período pós-desmame no grupo de dose alta. Não se sabe se estes efeitos estão relacionados à ingestão calórica reduzida como efeito direto do GLP-1.

4. CONTRAINDICAÇÕES

Hipersensibilidade à liraglutida ou a qualquer excipiente.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Victoza® não deve ser usado em pacientes com diabetes *mellitus* tipo 1 ou para o tratamento de cetoacidose diabética. Victoza® não é um substituto de insulina. Cetoacidose diabética foi relatada em pacientes dependentes de insulina após rápida descontinuação ou redução da dose de insulina (vide item “8. Posologia e modo de usar”).

Não há experiência terapêutica em pacientes com insuficiência cardíaca congestiva (New York Heart Association NYHA) classe IV, portanto liraglutida não é recomendada para uso nesses pacientes.

A experiência em pacientes com doença inflamatória intestinal e gastroparesia diabética é limitada. O uso de Victoza® não é recomendado nestes pacientes uma vez que isto está associado a reações adversas gastrointestinais transitórias, incluindo náusea, vômito e diarreia.

Pancreatite aguda:

O uso de agonistas dos receptores de GLP-1 tem sido associado ao risco de desenvolvimento de pancreatite aguda. Os pacientes devem ser informados sobre os sintomas característicos de pancreatite aguda. Se houver suspeita de pancreatite, a liraglutida deve ser descontinuada. Caso a pancreatite aguda seja confirmada, o uso da liraglutida 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.

Doenças da tireoide:

Eventos adversos relacionados à tireoide, como bócio, foram relatados em estudos clínicos, particularmente em paciente com doença da tireoide pré-existente, portanto, liraglutida deve ser usada com cautela nesses pacientes.

Desidratação:

Sinais e sintomas de desidratação, incluindo disfunção renal e insuficiência renal aguda, foram relatados por pacientes tratados com Victoza®. Pacientes tratados com Victoza® devem ser advertidos sobre o risco potencial de desidratação relacionado a efeitos colaterais gastrointestinais e a tomarem precauções para evitar a depleção de fluido.

Hipoglicemia:

Os pacientes em tratamento com Victoza® em combinação com sulfonilureia e/ou insulina podem ter um risco aumentado de hipoglicemia. O risco de hipoglicemia pode ser diminuído pela redução na dose da sulfonilureia e/ou da insulina.

Incompatibilidades

Substâncias adicionadas à solução de Victoza® podem causar degradação da liraglutida. Victoza® não deve ser misturado com outros produtos, por exemplo, fluidos de infusão.

Gravidez e lactação

Categoria de risco na gravidez: C

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.

Gravidez:

Não há dados suficientes sobre o uso de Victoza® em mulheres grávidas. Estudos em animais mostraram toxicidade reprodutiva. O risco potencial para humanos é desconhecido. Victoza® não deve ser usado durante a gravidez, sendo recomendado o uso de insulina. Se uma paciente desejar engravidar ou ocorrer gravidez, o tratamento com Victoza® deve ser interrompido.

Lactantes/Amamentação:

Não se sabe se a liraglutida é excretada no leite humano. Estudos em animais mostraram que a transferência para o leite da liraglutida e metabólitos com relação estrutural próxima é baixa. Devido à falta de experiência, Victoza® não deve ser usado durante a amamentação.

Fertilidade:

Além de uma ligeira diminuição do número de implantes embrionários, os estudos em animais não indicaram quaisquer efeitos nefastos em relação à fertilidade.

Efeitos sobre a capacidade de dirigir veículos e operar máquinas

Não foram realizados estudos a respeito de efeitos sobre a habilidade de dirigir veículos e operar máquinas. É improvável que a habilidade de dirigir ou operar máquinas seja afetada pela liraglutida. Os pacientes devem ser aconselhados a tomar precauções para evitar hipoglicemia ao dirigir veículos e operar máquinas, principalmente quando Victoza® for utilizado em combinação com uma sulfonilureia ou com a insulina.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Avaliação in vitro: a liraglutida mostrou um potencial muito baixo de envolvimento em interações farmacocinéticas com outras substâncias ativas relacionadas ao citocromo P450 (CYP) à ligação a proteínas plasmáticas.

O pequeno prolongamento do esvaziamento gástrico causado pela liraglutida pode influenciar na absorção de medicamentos orais administrados concomitantemente. Estudos de interação não demonstraram qualquer atraso clinicamente relevante da absorção, portanto, não é necessário um ajuste de dose. Poucos pacientes tratados com Victoza® relataram pelo menos um episódio de diarreia grave. A diarreia pode afetar a absorção de medicamentos orais concomitantes.

Varfarina e outros derivados cumarínicos: nenhum estudo de interação foi realizado. A interação clinicamente relevante com substâncias ativas com baixa solubilidade ou com índice terapêutico estreito como a varfarina não pode ser excluída. Após o início do tratamento com Victoza® 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} mediano foi prolongado em até 15 min. Não é necessário ajuste da dose para o uso concomitante de paracetamol.

Atorvastatina: a liraglutida não alterou a exposição global da atorvastatina em grau clinicamente relevante após administração de dose única de atorvastatina 40 mg. 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 griseofulvina 500 mg. A C_{max} da griseofulvina aumentou em 37%, enquanto o t_{max} mediano não se alterou. Não é necessário ajuste da dose para griseofulvina e outros compostos com baixa solubilidade e alta permeabilidade.

Digoxina: a administração de dose única de 1 mg de digoxina com liraglutida resultou na redução da AUC da digoxina em 16%; na diminuição da C_{max} da digoxina em 31%. O tempo mediano para a concentração máxima (t_{max}) da digoxina foi prolongado de 1 h para 1,5 h. Nenhum ajuste de dose de digoxina é necessário com base nestes resultados.

Lisinopril: a administração de dose única de 20 mg de lisinopril resultou na redução da AUC do lisinopril em 15%; na diminuição da C_{max} do lisinopril em 27%. O t_{max} mediano do lisinopril foi prolongado de 6 h para 8 h com liraglutida. Nenhum ajuste de dose do lisinopril é necessário com base nestes resultados.

Contraceptivos orais: a liraglutida reduziu a C_{max} do etinilestradiol e do levonorgestrel em 12 e 13%, respectivamente, após administração de uma dose única de um produto contraceptivo oral. O t_{max} foi atrasado em 1,5 h com a liraglutida, para ambos compostos. Não houve efeito clinicamente relevante na exposição global do etinilestradiol ou do levonorgestrel. Acredita-se, portanto, que o efeito contraceptivo não seja afetado na coadministração com liraglutida.

Insulina: nenhuma interação farmacodinâmica ou farmacocinética foi observada entre liraglutida e insulina basal detemir com a administração de uma dose única de insulina basal detemir 0,5 U/kg com liraglutida 1,8 mg no estado de equilíbrio em pacientes com diabetes tipo 2.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Antes de começar a usar Victoza®, armazene-o em refrigerador (2 °C a 8 °C). Mantenha longe do compartimento congelador.

Não congele e não utilize se tiver sido congelado.

Durante o uso, Victoza® deve ser armazenado à temperatura ambiente (entre 15 °C e 30 °C) ou em refrigerador (2 °C a 8 °C). Após aberto, o medicamento é válido por 1 mês.

Mantenha a tampa no sistema de aplicação para protegê-lo da luz.

Victoza® deve ser protegido do calor excessivo e da luz solar.

Este medicamento tem validade de 30 meses.

A validade para a caneta (sistema de aplicação) em uso é de 1 mês.

Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.

Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.

Victoza® é uma solução isotônica límpida e incolor ou quase incolor em um sistema de aplicação preenchido.

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:

Victoza® é administrado uma vez ao dia a qualquer horário, independentemente das refeições, e pode 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 Victoza® seja injetado em torno do mesmo horário do dia, quando o horário mais conveniente tiver sido escolhido.

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

As instruções para usar os sistemas de aplicação Victoza® encontram-se ao final desta bula.

Precauções especiais para manuseio e descarte:

Victoza® deve ser usado por apenas uma pessoa

Victoza® não deve ser usado se a solução não estiver com aparência límpida e incolor ou quase incolor.

Victoza® não deve ser usado se foi congelado.

O sistema de aplicação Victoza® foi desenvolvido para ser utilizado com agulhas descartáveis NovoFine®.

O paciente deve ser aconselhado a descartar a agulha após cada aplicação, de acordo com as exigências locais, e a guardar o sistema de aplicação Victoza® sem a agulha acoplada. Isto previne contaminação, infecção e vazamento, o que garante que a dose esteja correta.

No caso de esquecimento de uma dose, Victoza® deve ser administrado assim que possível, desde que não tenha passado mais do que 12 horas da hora da administração. Caso tenha passado mais de 12 horas, Victoza® deve ser administrado no dia seguinte normalmente. Um aumento de dose ou uma dose extra, no dia seguinte, para compensar a dose perdida não deve ser realizado.

Posologia:

A dose inicial é de 0,6 mg de liraglutida ao dia. Após pelo menos uma semana a dose deve ser aumentada para 1,2 mg. Com base na resposta clínica, espera-se que poucos pacientes se beneficiem com o aumento de 1,2 mg para 1,8 mg diários, uma vez que na maioria dos estudos clínicos não se observou diferença estatisticamente significativa dos efeitos entre tais doses na redução de hemoglobina glicada. Não são recomendadas doses superiores a 1,8 mg.

Victoza® pode ser adicionado ao tratamento existente com metformina ou metformina em combinação com tiazolidinediona. Victoza® pode ser adicionado ao tratamento existente com sulfonilureia ou metformina em combinação com sulfonilureia ou insulina. Quando Victoza® é adicionado ao tratamento com sulfonilureia ou insulina, deve ser considerada a redução da dose de sulfonilureia ou insulina para minimizar o risco de hipoglicemia (vide item 5. Advertências e Precauções).

A automonitoração da glicemia não é necessária para ajustar a dose de Victoza®. A automonitoração da glicemia é necessária para ajustar a dose de sulfonilureia e insulina, particularmente quando a terapia com Victoza® é iniciada e a dose de insulina é reduzida. Recomenda-se uma redução gradual da dose de insulina.

Grupos específicos de pacientes:

Idosos (> 65 anos): não é necessário ajuste da dose com base na idade (veja em “Propriedades Farmacocinéticas”).

Pacientes com insuficiência renal: para pacientes com insuficiência renal leve, moderada ou grave, não é necessário ajuste de dose. Não há experiência terapêutica em pacientes com doença renal terminal e, portanto, Victoza® não é recomendado para uso nesses pacientes (veja em “Propriedades Farmacocinéticas”).

Pacientes com insuficiência hepática: existe uma experiência limitada em pacientes com insuficiência hepática leve, moderada ou grave. Portanto, Victoza deve ser usado com cautela nessa população de pacientes. Não é recomendado o ajuste da dose de Victoza em doentes com insuficiência hepática.

Crianças e adolescentes: a segurança e eficácia de Victoza® em crianças e adolescentes abaixo de 18 anos de idade não foram estabelecidas (veja em “Efeitos Farmacodinâmicos”). Não há dados disponíveis.

9. REAÇÕES ADVERSAS

Resumo do perfil de segurança:

As reações adversas mais frequentemente relatadas durante os estudos clínicos foram distúrbios gastrointestinais: náusea e diarreia foram muito comuns, enquanto vômito, constipação, dor abdominal e dispepsia foram comuns.

No início da terapia com Victoza® estes eventos adversos gastrointestinais podem ocorrer com maior frequência; estas reações geralmente diminuem dentro de alguns dias ou semanas de tratamento contínuo. Cefaleia e infecções do trato respiratório superior também foram comuns. Além disso, hipoglicemia foi comum, e muito comum quando Victoza® foi utilizado em combinação com sulfonilureia. Hipoglicemia grave foi observada principalmente em combinação com sulfonilureia.

Lista de Reações Adversas:

A tabela 6 lista reações adversas relatadas em estudos controlados de longa duração de fase 3a, o estudo LEADER® e em relatos espontâneos (pós-comercialização). As frequências para todos os relatos foram calculadas com base na incidência em estudos clínicos de fase 3a.

As reações são listadas abaixo de acordo com os termos preferenciais para sistema de órgãos e frequência absoluta do MedDRA (Medical Dictionary for Regulatory Activities). As frequências de ocorrência são definidas como: muito comum ($\geq 1/10$), comum ($\geq 1/100$, $< 1/10$), incomum ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), rara ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$) e muito rara ($< 1/10.000$).

Tabela 6 Reações adversas relatadas em estudos de Fase 3a controlados de longa duração (LEADER®) e relatos espontâneos (pós-comercialização)

Sistema/termos para reações adversas MedDRA	Muito comum	Comum	Incomum	Rara	Muito rara
Infecções e infestações		Infecção do trato respiratório superior			
Desordens do sistema imune				Reação anafilática	
Desordens do metabolismo e nutrição		Hipoglicemia ^{#*} Anorexia Diminuição do apetite	Desidratação [#]		
Desordens do sistema nervoso		Cefaleia			
Desordens cardíacas		Frequência cardíaca aumentada			
Desordens gastrointestinais	Náusea Diarreia	Vômito Dispepsia			Pancreatite (incluindo

		Dor abdominal superior Constipação Gastrite Flatulência Distensão abdominal Doença do refluxo gastroesofágico Eructação			pancreatite necrosante)
Desordens hepatobiliares			Colelitíase Colecistite		
Desordens da pele e do tecido subcutâneo		Erupção	Urticária Prurido		
Desordens renais e urinários			Insuficiência renal aguda# Disfunção renal#		
Desordens gerais e condições do local de aplicação		Fadiga Reações no local de aplicação	Mal estar		
Investigação		Aumento da lipase** Aumento da amilase**			

N = 2.501 pacientes tratados com Victoza®

Vide seção 5. Advertência e Precauções.

** A partir de estudos clínicos controlados de fase 3b e 4 somente quando esses foram medidos.

* Frequência muito comum quando usado em combinação com insulina

Descrição das principais reações adversas:

Hipoglicemia:

A maioria dos episódios de hipoglicemia confirmada nos estudos clínicos foi leve. Nenhum episódio de hipoglicemia grave foi observado no estudo com liraglutida usada como monoterapia. Hipoglicemia grave pode ocorrer raramente e foi observada principalmente quando o tratamento com Victoza® foi combinado com uma sulfonilureia (0,02 eventos/paciente/ano). Pouquíssimos episódios (0,001 eventos/indivíduo-ano) foram observados com a administração de Victoza® em combinação com outros antidiabéticos orais que não sulfonilureia. No estudo LEADER®, episódios de hipoglicemia grave foram reportados numa taxa menor com liraglutida *versus* placebo (1,0 vs 1,5 eventos por 100 pacientes-ano; razão da taxa estimada 0,69 [0,51 a 0,93]) (ver item 2. Resultados de Eficácia).

A tabela a seguir apresenta a incidência como a proporção de pacientes que apresentaram pelo menos um episódio confirmado de hipoglicemia.

Tabela 7: Hipoglicemia em estudos clínicos controlados de longa duração com Victoza® em monoterapia ou em combinação com antidiabéticos orais (ADO)

Monoterapia	Número de episódios divididos por anos de exposição dos pacientes	
	liraglutida	placebo + sulfonilureia
Estudo de 52 semanas	0,27	1,70
Combinação com metformina	liraglutida + metformina	metformina + sulfonilureia
Estudo de 26 semanas	0,05	0,87
Combinação com sulfonilureia	liraglutida + sulfonilureia	sulfonilureia + tiazolidinediona
Estudo de 26 semanas	0,43	0,14
Combinação com metformina + tiazolidinediona	liraglutida + metformina + tiazolidinediona	placebo + metformina + tiazolidinediona
Estudo de 26 semanas	0,50	0,18
Combinação com metformina + sulfonilureia	liraglutida + metformina + sulfonilureia	insulina glargina + metformina + sulfonilureia
Estudo de 26 semanas	1,21	1,33

Eventos adversos gastrointestinais:

A maioria dos episódios de náusea foi leve a moderado, transitório e raramente levou à interrupção do tratamento (Figura 5).

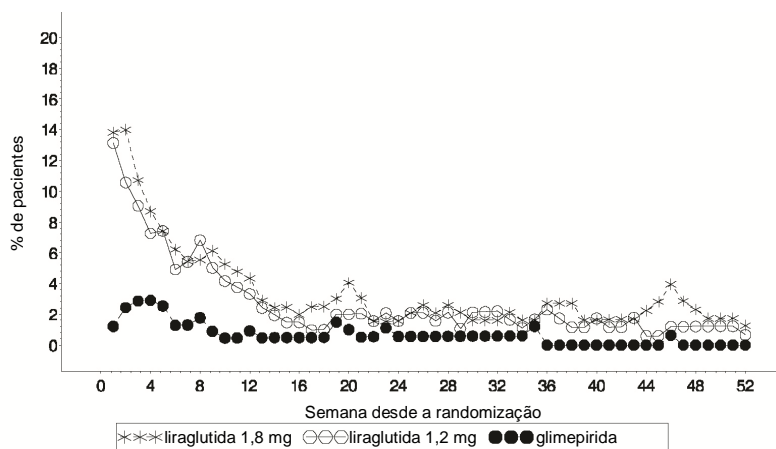


Figura 5 Porcentagem de pacientes com náusea por semana – estudo clínico de longa duração

Pelo menos um episódio de náusea foi relatado em 20,7% dos pacientes tratados com o Victoza® em combinação com metformina e em 9,1% quando Victoza® foi combinado com uma sulfonilureia. Pelo menos um episódio de diarreia foi relatado em 12,6% dos pacientes quando Victoza® foi combinado com metformina e em 7,9% quando Victoza® foi combinado com uma sulfonilureia.

A incidência de descontinuação devido a eventos adversos foi de 7,8% em pacientes tratados com Victoza® e de 3,4% para pacientes tratados com o comparador em estudos controlados de longa duração (26 semanas ou mais). As reações adversas mais frequentes que levaram à descontinuação em pacientes tratados com Victoza® foram náusea (2,8% dos pacientes) e vômito (1,5%).

Pacientes com mais de 70 anos de idade podem apresentar mais efeitos gastrointestinais quando tratados com Victoza®. Pacientes com insuficiência renal leve e moderada (clearance de creatinina 60-90 mL/min e e 30-59 mL/min, respectivamente) podem apresentar mais efeitos gastrointestinais quando tratados com Victoza®.

Colelitíase e Colecistite:

Poucos casos de colelitíase (0,4%) e colecistite (0,1%) foram reportados durante um estudo de longa duração, controlado de fase 3a com Victoza®. No estudo LEADER®, a frequência de colelitíase e colecistite foi 1,5% e 1,1% para liraglutida e 1,1% e 0,7% para placebo, respectivamente (ver item 2. Resultados de Eficácia).

Reações no local de injeção:

Reações no local de injeção têm sido relatadas em aproximadamente 2% dos pacientes tratados com Victoza® em estudos controlados de longa duração (26 semanas ou mais). A maioria destas reações foram leves.

Pancreatite:

Pouquíssimos casos de pancreatite aguda (< 0,2%) foram relatados durante estudos clínicos de longa duração, controlados de fase 3 com Victoza®. Pancreatite também foi relatada no uso comercial. No estudo clínico LEADER®, a frequência de pancreatite aguda confirmada por adjudicação foi de 0,4% para liraglutida e 0,5% para placebo, respectivamente (ver item 2. Resultados de Eficácia).

Enzimas pancreáticas:

O uso de Victoza® está associado ao aumento médio dos níveis de enzimas pancreáticas, lipase e amilase, em até 38% e 21% 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.

Reações alérgicas:

Reações alérgicas incluindo urticária, erupção cutânea e prurido também foram relatadas no uso comercial de Victoza®. Poucos casos de reação anafilática com sintomas adicionais como hipotensão, palpitação, dispneia, edema, foram relatados no uso comercial de Victoza®.

Atenção: este produto é um medicamento que possui nova indicação terapêutica no país 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 Notificação de Eventos Adversos a Medicamentos - VIGIMED, disponível em <http://portal.anvisa.gov.br/vigimed>, ou para a Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal.

10. SUPERDOSE

A partir de estudos clínicos e uso comercial, foi relatado superdoses de até 40 vezes a dose de manutenção recomendada (72 mg). Um caso de superdose de 10 vezes (18 mg diariamente) dada por 7 meses foi relatada. Em geral os pacientes relataram náusea grave, vômito e diarreia, mas se recuperaram sem complicações. Nenhum dos pacientes relatou hipoglicemia grave. Em caso de superdose, deve ser iniciado tratamento de suporte apropriado, 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 1.1766.0028

Farm. Resp.: Luciane M. H. Fernandes

CRF-PR 6002

Fabricado por:

Novo Nordisk A/S

DK-2880 Bagsvaerd

Dinamarca

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 03/07/2019.



Victoza® e NovoFine® são marcas registradas de propriedade da Novo Nordisk A/S.

© 2019

Novo Nordisk A/S

Victoza® liraglutida

Instruções de uso

Leia estas instruções cuidadosamente antes de usar seu sistema de aplicação Victoza®.

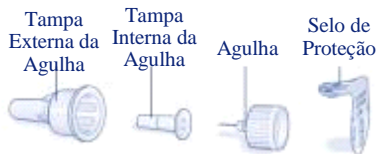
Seu sistema de aplicação Victoza® vem com 18 mg de liraglutida. Você pode selecionar doses de 0,6 mg, 1,2 mg e 1,8 mg.

O sistema de aplicação Victoza® foi desenvolvido para ser usado com agulhas descartáveis NovoFine®

Sistema de Aplicação Victoza®



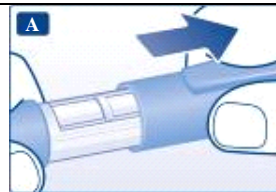
Agulha (exemplo)



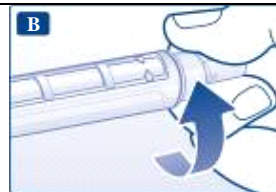
Preparação do sistema de aplicação Victoza®

Verifique o nome e a cor do rótulo do seu sistema de aplicação para garantir que contenha liraglutida. O uso do medicamento errado pode provocar problemas graves.

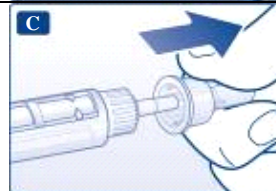
Tire a tampa do sistema de aplicação.



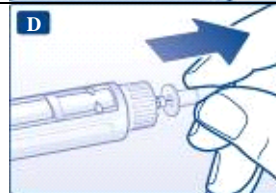
Remova o selo de proteção de uma agulha descartável nova. Rosqueie a agulha no sistema de aplicação de forma reta e firmemente.






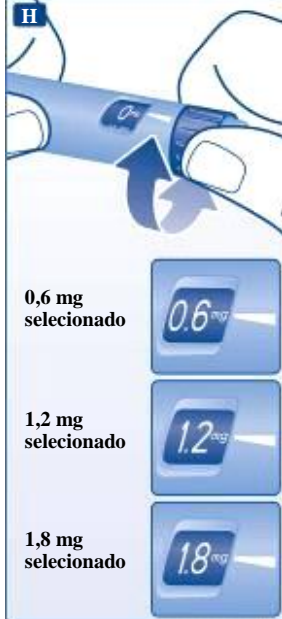


Tire e guarde a tampa externa da agulha.

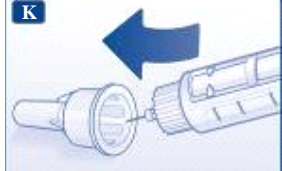



Tire e descarte a tampa interna da agulha.



<ul style="list-style-type: none"> △ Sempre use uma agulha nova para cada aplicação. Isso reduz o risco de contaminação, infecção, vazamento de liraglutida, entupimento da agulha e dose incorreta. △ Tome cuidado para não entortar ou danificar a agulha. △ Nunca tente recolocar a tampa interna da agulha após removê-la. Você pode se ferir com a agulha. 	
<p>Cuidados com o sistema de aplicação Victoza®</p> <ul style="list-style-type: none"> • Não tente reparar ou desmontar o sistema de aplicação. • Mantenha o sistema de aplicação longe de pó, sujeira e todos os tipos de líquidos. • Limpe o sistema de aplicação com um pano umedecido com sabão neutro. • Não tente lavar, molhar ou lubrificar o sistema de aplicação – isso pode danificá-lo. 	
<p>Informações importantes</p> <ul style="list-style-type: none"> • Não compartilhe seu sistema de aplicação Victoza® ou agulhas com outras pessoas. • Mantenha o sistema de aplicação Victoza® fora do alcance de outras pessoas, especialmente das crianças. 	
<p>Para cada sistema de aplicação, verifique o fluxo.</p> <p>Antes de aplicar a injeção com um sistema de aplicação novo, sempre verifique o fluxo. Caso seu sistema de aplicação já esteja em uso, vá para o passo “Seleção da dose” passo H.</p> <p>Gire o seletor de dose até que o símbolo de checagem de fluxo fique alinhado com o indicador.</p>	<p>E</p>  <p>Símbolo de checagem de fluxo selecionado</p>
<p>Segure o sistema de aplicação com a agulha apontada para cima. Bata de leve no carpule com seu dedo algumas vezes. Se houver bolhas de ar, isto fará com que estas se acumulem na parte de cima do carpule.</p>	<p>F</p> 
<p>Mantenha a agulha apontada para cima e aperte o botão de aplicação até que 0 mg fique alinhado com o indicador.</p> <p>Uma gota de liraglutida deve aparecer na ponta da agulha. Se nenhuma gota aparecer, repita os passos E a G por até quatro vezes.</p> <p>Caso ainda não apareça nenhuma gota de liraglutida, troque a agulha e repita os passos E a G mais uma vez.</p> <p>Não utilize o sistema de aplicação se a gota de liraglutida não aparecer. Isso indica que o sistema de aplicação está danificado e você deve usar um novo.</p>	<p>G</p> 
<p>△ Se você deixou seu sistema de aplicação cair em uma superfície dura ou suspeita que haja algo errado com ele, sempre coloque uma agulha descartável nova e verifique o fluxo antes de aplicar a injeção.</p>	

<p>Seleção da dose</p> <p>Sempre verifique se o indicador está alinhado com 0 mg.</p> <p>Gire o seletor de dose até que a dose desejada fique alinhada com o indicador (0,6 mg, 1,2 mg ou 1,8 mg).</p> <p>Se você selecionou uma dose errada por engano, simplesmente mude-a, girando o seletor de dose para trás ou para frente, até que a dose certa fique alinhada com o indicador.</p> <p>Tome cuidado para não apertar o botão de aplicação ao girar o seletor de dose para trás, pois a liraglutida pode sair do sistema de aplicação.</p> <p>Se o seletor de dose parar antes da dose necessária se alinhar com o indicador, não há liraglutida suficiente para uma dose inteira. Então, você pode:</p> <p>Dividir sua dose em 2 aplicações: Gire o seletor de dose até 0,6 mg ou 1,2 mg ficar alinhado com o indicador e aplique a injeção. Então prepare um novo sistema de aplicação para injeção e injete o número de mg que falta para completar sua dose.</p> <p>Você somente deverá dividir sua dose entre seu sistema de aplicação atual e o novo caso tenha sido treinado ou aconselhado pelo seu profissional de saúde. Utilize uma calculadora para planejar as doses. Se você dividir sua dose de forma incorreta, você poderá injetar uma dose menor ou maior de liraglutida.</p> <p>Injetar a dose completa com um novo sistema de aplicação: Se o seletor de dose parar antes que a dose de 0,6 mg esteja alinhada ao indicador, prepare um novo sistema de aplicação e aplique a dose completa com o novo sistema de aplicação.</p>	 <p>H</p> <p>0,6 mg selecionado</p> <p>1,2 mg selecionado</p> <p>1,8 mg selecionado</p>
<p>⚠ Não tente selecionar doses diferentes de 0,6 mg, 1,2 mg ou 1,8 mg. Os números no mostrador devem ficar exatamente alinhados com o indicador para assegurar que você receba a dose correta. O seletor de dose faz um clique quando gira. Você não deve usar estes cliques para selecionar a quantidade de liraglutida a ser aplicada. Não use a escala do carpule para medir a quantidade de liraglutida a ser aplicada – esta não é precisa o suficiente.</p>	
<p>Injeção da dose</p> <p>Insira a agulha na sua pele usando a técnica de injeção mostrada por seu médico ou enfermeira. Depois siga as instruções a seguir:</p> <p>Pressione o botão de aplicação para injetar, até que 0 mg fique alinhado com o indicador. Tenha cuidado para não encostar seus outros dedos no mostrador ou pressionar o seletor de dose lateralmente quando você estiver injetando, pois isso pode bloquear a injeção.</p> <p>Mantenha o botão de aplicação pressionado para que a agulha fique sob a pele durante pelo menos seis segundos. Isto assegura que você receba sua dose completa.</p>	 <p>I</p>
<p>Retire a agulha.</p> <p>Depois disso, pode aparecer uma gota de liraglutida na ponta da agulha. Isto é normal e não afeta a dose que você acabou de aplicar.</p>	 <p>J</p>

<p>Coloque a agulha na tampa externa da agulha, sem tocar na agulha ou na tampa externa da agulha.</p>	
<p>Quando a agulha estiver coberta, empurre a tampa externa da agulha, com cuidado, completamente para dentro. Então remova a agulha. Descarte a agulha com cuidado e reponha a tampa do sistema de aplicação.</p> <p>Quando o sistema de aplicação estiver vazio, descarte-o com cuidado, sem uma agulha acoplada. Descarte o sistema de aplicação e a agulha de acordo com exigências locais.</p>	
<ul style="list-style-type: none"> △ Sempre remova a agulha após cada aplicação, e guarde seu sistema de aplicação Victoza® sem uma agulha acoplada. △ Isto reduz o risco de contaminação, infecção, vazamento de liraglutida, bloqueio da agulha e dose incorreta. △ Os responsáveis pelo cuidado dos pacientes devem ter muita cautela ao manusear agulhas usadas para prevenir ferimentos com as agulhas e infecção cruzada. 	