



**VICTOZA®**

**NOVO NORDISK FARM. DO BRASIL LTDA.**

**SISTEMA DE APLICAÇÃO 3 ML**

**SOLUÇÃO INJETÁVEL de liraglutida 6,0 mg/mL**

**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 E PEDIÁTRICO ACIMA DE 10 ANOS**

**COMPOSIÇÃO**

Cada mL da solução injetável contém 6,0 mg de liraglutida (análogo do peptídeo semelhante ao glucagon 1 humano (GLP-1) produzido em células *Saccharomyces cerevisiae* por tecnologia de DNA recombinante).  
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 adultos, adolescentes e crianças acima de 10 anos de idade com 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, verifique os itens “2. Resultados de eficácia” e “5. Advertências e Precauções”.

**2. RESULTADOS DE EFICÁCIA**

A melhora do controle glicêmico e a redução de morbidade e mortalidade cardiovascular são partes integrais do tratamento do diabetes mellitus tipo 2.

Cinco estudos clínicos fase 3a randomizados, duplo-cegos e controlados foram conduzidos em adultos para avaliar os efeitos da liraglutida no controle glicêmico (Tabela 1). O tratamento com Victoza® produziu melhora clínica e estatisticamente significativa na hemoglobina glicada (HbA<sub>1c</sub>), glicemia de jejum e glicemia pós-prandial, em comparação ao placebo<sup>1,2,3,4,5</sup>. Estes estudos incluíram 3.978 pacientes expostos com diabetes mellitus tipo 2 (2.501 tratados com Victoza®), 53,7% de homens e 46,3% de mulheres, 797 pacientes (508 tratados com Victoza®) com idade ≥ 65 anos e 113 pacientes (66 tratados com Victoza®) com idade ≥ 75 anos<sup>1,2,3,4,5</sup>.

Estudos adicionais foram conduzidos com liraglutida, que incluíram 1.901 pacientes em quatro estudos clínicos controlados, abertos e randomizados (incluindo 464, 658, 323 e 177 pacientes por estudo) e um estudo clínico controlado, duplo-cego e randomizado, em pacientes com diabetes mellitus tipo 2 e insuficiência renal moderada (279 pacientes)<sup>6,7,8,9,10</sup>.

Um grande estudo de desfechos cardiovasculares (o estudo LEADER) também foi realizado com liraglutida em 9.340 pacientes com diabetes mellitus tipo 2 e alto risco cardiovascular<sup>11</sup>.

### Controle glicêmico

#### Monoterapia

A monoterapia com Victoza® durante 52 semanas resultou em reduções na HbA<sub>1c</sub> estatisticamente significativas e sustentadas, em comparação aos pacientes tratados com glimepirida 8 mg (-0,84% para 1,2 mg, -1,14% para 1,8 mg vs. -0,51% para o comparador) em pacientes tratados previamente com dieta e exercício ou monoterapia com ADO (antidiabético oral) em não mais do que metade da dose máxima<sup>1</sup> (Tabela 1).

#### Combinação com antidiabéticos orais

Victoza® em terapia combinada, por 26 semanas, com metformina, glimepirida ou metformina e rosiglitazona ou iSGLT2 (inibidor do cotransportador sódio-glicose 2) ± metformina resultaram na redução estatisticamente significativa e sustentada da hemoglobina glicada (HbA<sub>1c</sub>), quando comparado aos pacientes tratados com placebo<sup>2,3,4,12</sup> (Tabela 1).

**Tabela 1. Estudos clínicos de fase 3 de liraglutida em monoterapia (52 semanas) e em combinação com antidiabéticos orais (26 semanas)**<sup>1,2,4,5,12</sup>

	N	HbA <sub>1c</sub> média (%) Valor basal	HbA <sub>1c</sub> média (%) Variação em relação ao valor basal	Pacientes (%) que atingiram HbA <sub>1c</sub> <7%	Peso corporal médio (kg) Valor basal	Peso corporal médio (kg) Variação em relação ao valor basal
<b>Monoterapia</b>						
liraglutida 1,2 mg	251	8,18	-0,84*	42,8 <sup>1</sup> , 58,3 <sup>3</sup>	92,1	-2,05**
liraglutida 1,8 mg	246	8,19	-1,14**	50,9 <sup>1</sup> , 62,0 <sup>3</sup>	92,6	-2,45**
glimepirida 8 mg/dia	248	8,23	-0,51	27,8 <sup>1</sup> , 30,8 <sup>3</sup>	93,3	1,12
<b>Combinação com metformina (2.000 mg/dia)</b>						
liraglutida 1,2 mg	240	8,3	-0,97 <sup>†</sup>	35,3 <sup>1</sup> , 52,8 <sup>2</sup>	88,5	-2,58**
liraglutida 1,8 mg	242	8,4	-1,00 <sup>†</sup>	42,4 <sup>1</sup> , 66,3 <sup>2</sup>	88,0	-2,79**
Placebo	121	8,4	0,09	10,8 <sup>1</sup> , 22,5 <sup>2</sup>	91,0	-1,51
glimepirida 4 mg/dia	242	8,4	-0,98	36,3 <sup>1</sup> , 56,0 <sup>2</sup>	89,0	0,95
<b>Combinação com glimepirida (4 mg/dia)</b>						
liraglutida 1,2 mg	228	8,5	-1,08**	34,5 <sup>1</sup> , 57,4 <sup>2</sup>	80,0	0,32**
liraglutida 1,8 mg	234	8,5	-1,13**	41,6 <sup>1</sup> , 55,9 <sup>2</sup>	83,0	-0,23**
Placebo	114	8,4	0,23	7,5 <sup>1</sup> , 11,8 <sup>2</sup>	81,9	-0,10
rosiglitazona 4 mg/dia	231	8,4	-0,44	21,9 <sup>1</sup> , 36,1 <sup>2</sup>	80,6	2,11
<b>Combinação com metformina (2.000 mg/dia) + rosiglitazona (4 mg duas vezes ao dia)</b>						
liraglutida 1,2 mg	177	8,48	-1,48	57,5 <sup>1</sup>	95,3	-1,02
liraglutida 1,8 mg	178	8,56	-1,48	53,7 <sup>1</sup>	94,9	-2,02
Placebo	175	8,42	-0,54	28,1 <sup>1</sup>	98,5	0,60
<b>Combinação com metformina (2.000 mg/dia) + glimepirida (4 mg/dia)</b>						
liraglutida 1,8 mg	230	8,3	-1,33*	53,1 <sup>1</sup>	85,8	-1,81**
Placebo	114	8,3	-0,24	15,3 <sup>1</sup>	85,4	-0,42
insulina glargina <sup>4</sup>	232	8,1	-1,09	45,8 <sup>1</sup>	85,2	1,62
<b>Combinação com iSGLT2<sup>5</sup> ± metformina (≥ 1.500 mg/dia)</b>						
liraglutida 1,8 mg	203	8,00	-1,02***	54,8***	91,0	-2,92
Placebo	100	7,96	-0,28	13,9	91,4	-2,06

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

<sup>1</sup>todos os pacientes; <sup>2</sup>monoterapia prévia com ADO;

<sup>3</sup>pacientes tratados previamente com dieta

<sup>5</sup>Victoza® em combinação com iSGLT2 foi investigada em todas as doses aprovadas de iSGLT2

<sup>4</sup>a dose de insulina glargina era aberta e aplicada de acordo com o guia de titulação de insulina glargina. A titulação da dose de insulina glargina foi conduzida pelo paciente de acordo com a orientação do investigador:

#### Guia de titulação para insulina glargina<sup>5</sup>

Automedicação GPJ	Aumento da dose de insulina glargina (UI)
≤ 5,5 mmol/L (≤ 100 mg/dL) - alvo	Sem ajuste
> 5,5 e < 6,7 mmol/L (> 100 e < 120 mg/dL)	0–2 UI <sup>a</sup>
≥ 6,7 mmol/L (≥ 120 mg/dL)	2 UI

<sup>a</sup> De acordo com a dose individualizada recomendada pelo investigador na visita anterior, por exemplo, dependendo se o paciente teve hipoglicemia.

GPJ: glicose plasmática em jejum

#### Combinação com insulina

Em um estudo clínico de 104 semanas, 57% dos pacientes com diabetes tipo 2 tratados com insulina degludeca em combinação com metformina alcançaram o alvo de HbA<sub>1c</sub> < 7%, e os pacientes remanescentes continuaram em 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, estatisticamente significativa, de HbA<sub>1c</sub> (-0,73% para liraglutida vs. -0,40% para o comparador) e peso corporal (-3,03 vs. 0,72 kg). A taxa de episódios de hipoglicemia (por paciente anos de exposição) foi estatisticamente mais baixa quando a liraglutida foi adicionada, quando comparado a adição de dose única de insulina asparte (1,0 vs. 8,15; razão: 0,13; 95% de IC: 0,08 para 0,21)<sup>9</sup>.

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 somente com liraglutida e metformina, resultou na redução de HbA<sub>1c</sub> 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 hipoglicemia leve (0,23 vs. 0,03 eventos por paciente anos)<sup>8</sup>.

No estudo LEADER (vide subseção “Avaliação cardiovascular”), 873 pacientes estavam utilizando uma pré-mistura de insulina (com ou sem combinação com antidiabéticos orais) durante o início do estudo e pelo menos nas 26 semanas seguintes. No início, a HbA<sub>1c</sub> média era de 8,7% para liraglutida e placebo. Na semana 26, a alteração média estimada de HbA<sub>1c</sub> foi de -1,4% e -0,5% para liraglutida e para o placebo, respectivamente, com uma diferença estimada entre os tratamentos de -0,9 [-1,00; -0,70]<sub>95% de IC</sub>. O perfil de segurança de liraglutida em combinação com a pré-mistura de insulina foi, de forma geral, comparável ao observado para o placebo em combinação com a pré-mistura de insulina (vide item “9. Reações adversas”)<sup>11</sup>.

#### Uso em pacientes com insuficiência renal

Em um estudo duplo-cego, comparando a eficácia e a segurança de liraglutida 1,8 mg versus 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<sub>1c</sub> após 26 semanas (-1,05% vs. -0,38%). Significativamente mais pacientes alcançaram HbA<sub>1c</sub> abaixo de 7% com liraglutida quando comparado ao placebo (52,8% vs. 19,5%). Em ambos os grupos uma redução do peso corporal foi observada: -2,4 kg com liraglutida vs. -1,09 kg com placebo. Houve um risco comparável 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<sup>10</sup>.

#### Proporção de pacientes que obtiveram reduções na hemoglobina glicada (HbA<sub>1c</sub>)

A monoterapia com Victoza® resultou em uma maior proporção, de forma estatisticamente significativa, de pacientes que alcançaram HbA<sub>1c</sub> < 6,5% em 52 semanas, em comparação com pacientes tratados com glimepirida (37,6% para 1,8 mg e 28,0% para 1,2 mg vs. 16,2% para o comparador).

A liraglutida em combinação com metformina, glimepirida, metformina e rosiglitazona ou iSGLT2 ± metformina resultou em uma maior proporção, de forma estatisticamente significativa, de pacientes que alcançaram HbA<sub>1c</sub> ≤ 6,5% em 26 semanas, em comparação aos pacientes tratados com estes agentes isoladamente<sup>1,2,3,4,12</sup>.

#### Glicemia de jejum

O tratamento com Victoza® em monoterapia 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<sup>1,2,3,4,5</sup>.

### **Glicemia pós-prandial**

Victoza® reduziu a glicemia pós-prandial em todas as três refeições diárias em 31 - 49 mg/dL (1,68 - 2,71 mmol/L)<sup>2,3,4,5</sup>.

### **Função da célula beta**

Estudos clínicos com liraglutida indicaram melhora da função da célula beta com base em medidas como HOMA-B (do inglês, homeostasis model assessment for beta-cell function) e razão pró-insulina-insulina. Melhora na primeira e segunda fase de secreção de insulina após 52 semanas de tratamento com liraglutida foi demonstrada em um subconjunto de pacientes com diabetes tipo 2 (n = 29)<sup>1,3,4,5</sup>.

### **Peso corporal**

Victoza® em combinação com metformina, metformina e glimepirida, metformina e rosiglitazona ou iSGLT2 com ou sem metformina foi associado à redução de peso sustentada em um intervalo de 0,86 a 2,62 kg em comparação com o placebo<sup>3,4,5,12</sup>.

Foi observada maior redução de peso nos pacientes com maiores índices de massa corporal (IMC) no início do estudo.

### **Avaliação cardiovascular**

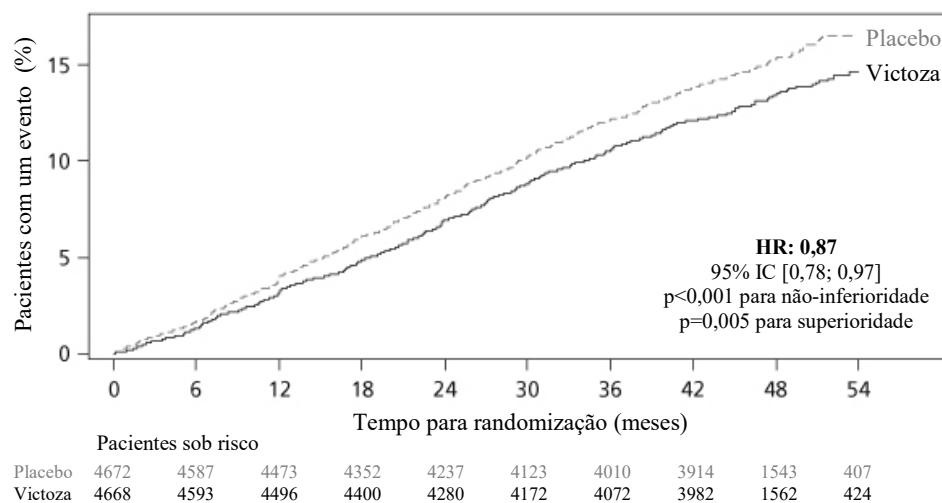
A análise post-hoc dos principais eventos adversos cardiovasculares graves (morte cardiovascular, infarto do miocárdio, acidente vascular cerebral) de todos os estudos intermediários e de longa duração de fase 2 e 3 (variando de 26 até 100 semanas de duração) incluindo 5.607 pacientes (3.651 expostos a liraglutida), não mostrou 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 com diabetes (LEADER, do inglês, Liraglutide Effect and Action in Diabetes Evaluation of Cardiovascular Outcome Results) 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<sub>1c</sub> 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 e a média de IMC foi de 32,5 kg/m<sup>2</sup>. A duração média do diabetes era de 12,8 anos<sup>11</sup>.

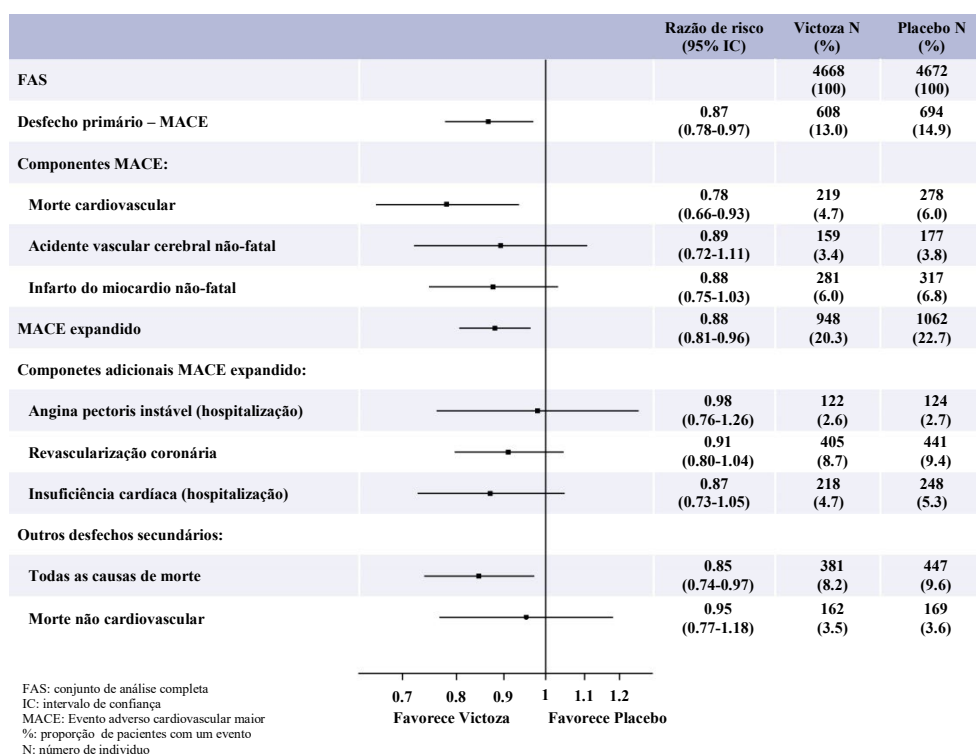
O desfecho primário foi o tempo desde a randomização até a primeira ocorrência de qualquer Evento Adverso Cardiovascular Maior (MACE, do inglês major adverse cardiovascular events): morte CV, infarto do miocárdio não-fatal ou acidente vascular cerebral não-fatal. Victoza® foi superior em prevenir MACE versus placebo (Figura 1). A razão do risco relativo foi consistentemente abaixo de 1 para todos os 3 componentes MACE<sup>11</sup>.

Victoza® também reduziu significativamente o risco de MACE expandido (MACE primário, angina pectoris instável levando a hospitalização, revascularização coronária, ou hospitalização devido à insuficiência cardíaca) e outros desfechos secundários<sup>11</sup> (Figura 2).



FAS: conjunto de análise completa (do inglês *full analysis set*)

**Figura 1. Curva de Kaplan Meier do tempo para primeiro MACE – população FAS<sup>11</sup>**



**Figura 2. Gráfico Forest de análise individual dos tipos de eventos cardiovasculares – população FAS<sup>11</sup>**

Uma redução significativa e sustentada na HbA<sub>1c</sub> a partir do basal até 36 meses foi observada com Victoza<sup>®</sup> 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<sup>®</sup> versus placebo em pacientes sem tratamento prévio com insulina no início do estudo (HR (razão de risco, do inglês hazard ratio) 0,52 [0,48;0,57])<sup>11</sup>.

### Pressão arterial e frequência cardíaca

Ao longo da duração dos estudos de fase 3a, Victoza<sup>®</sup> reduziu a pressão arterial sistólica com intervalo médio de 2,3 - 6,7 mmHg a partir do basal. Comparado ao comparador ativo, a redução foi de 1,9 - 4,5 mmHg<sup>11</sup>. Um aumento médio na frequência cardíaca, a partir do basal, de 2 a 3 batimentos cardíacos por minuto foi

observado com Victoza® nos estudos clínicos de longa duração incluindo o LEADER. No estudo LEADER, não foi observado qualquer impacto clínico em longo prazo no risco de eventos cardiovasculares, devido ao aumento da frequência cardíaca<sup>11</sup>.

### Avaliação microvascular

No estudo LEADER, os eventos microvasculares incluíram desfechos 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<sup>11</sup>.

### 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 foi associada com a redução da eficácia de liraglutida.

### População pediátrica

O estudo NN2211-3659 foi um estudo internacional, multicêntrico, randomizado, de grupos paralelos controlado por placebo, duplo-cego, com um período de 26 semanas, seguido de uma extensão aberta de 26 semanas em indivíduos com DM2 entre 10 e 17 anos. O objetivo primário do estudo foi confirmar a superioridade da liraglutida na dose máxima tolerada (0,6 mg, 1,2 mg ou 1,8 mg) versus placebo quando adicionado à metformina, com ou sem tratamento com insulina basal, no controle da glicemia. Os objetivos secundários foram avaliar e comparar o efeito da liraglutida versus placebo (ambos em combinação com metformina, com ou sem tratamento com insulina basal) em outros parâmetros de controle glicêmico, função das células beta, composição corporal, sinais vitais, crescimento (ou seja, velocidade de crescimento), segurança e tolerabilidade. No total, 134 crianças ou adolescentes maiores de 10 anos foram expostos à liraglutida ou ao placebo: 66 indivíduos foram expostos à liraglutida e 68 indivíduos ao placebo. Ao início do estudo, a proporção de indivíduos com idade superior a 14 anos (70%) era maior do que a dos indivíduos entre 10 e 14 anos (30%). Havia mais indivíduos do sexo feminino (62%) do que indivíduos do sexo masculino (38%). Os pacientes foram predominantemente brancos (64,9%), asiáticos (13,4%) e negros ou afro-americanos (11,9%). O peso médio foi de 91,5 kg, variando amplamente entre 41,80 e 201,70 kg. As variáveis foram distribuídas igualmente entre os grupos. A dose inicial de liraglutida ou placebo foi de 0,6 mg por dia, durante a primeira semana após a randomização, que foi aumentada em incrementos semanais de 0,6 mg, até uma dose máxima de 1,8 mg por dia durante as 2 - 3 semanas seguintes. A dose foi aumentada com base na resposta do indivíduo ao tratamento. Na semana 3, 28,6% dos indivíduos do grupo da liraglutida estavam na dose de 0,6 mg, 15,9% na dose de 1,2 mg e 55,6% na dose de 1,8 mg. A partir da semana 3 e ao longo da duração do ensaio (até a semana 48 no grupo da liraglutida e até a semana 26 no grupo do placebo), as doses de liraglutida e placebo permaneceram relativamente constantes. O tratamento com liraglutida levou a uma redução na média de HbA<sub>1c</sub> desde o início do tratamento até a semana 26, que foi mantida no período de tratamento aberto, até a semana 52; com placebo, a média de HbA<sub>1c</sub> aumentou desde o início até as semanas 26 e 52 (Tabela 2). As diferenças estimadas de tratamento foram estatisticamente significativas em favor da liraglutida nas semanas 26 e 52. A superioridade da liraglutida em relação ao placebo na redução da HbA<sub>1c</sub> do início até a 26ª semana foi confirmada na análise primária pré-especificada. Uma maior porcentagem de indivíduos do grupo tratado com liraglutida atingiu os alvos glicêmicos ADA/EASD e IDF de HbA<sub>1c</sub> < 7,0% e HbA<sub>1c</sub> ≤ 6,5% aos seis meses ou um ano de tratamento. As probabilidades de atingir cada alvo glicêmico nesses momentos foram significativamente maiores com a liraglutida que o placebo. Reduções modestas no peso corporal, IMC e SDS IMC foram observadas com liraglutida em 6 meses e um ano de tratamento, alcançando diferença estaticamente positiva apenas em 1 ano de tratamento<sup>13</sup>.

**Tabela 2. HbA<sub>1c</sub> – alteração a partir do basal – PMM – FAS<sup>13</sup>**

		Alteração estimada a partir do basal		Diferença estimada	IC 95%	Valor p
		liraglutida	placebo			
<b>HbA<sub>1c</sub></b>						
Basal %	(mmol/mol)	7,87 (62,5)	7,69 (60,5)			
<b>Semana 26*</b>	%-pontos	-0,643	0,415	-1,058	[-1,653; -0,464]	< 0,001
	mmol/mol	-7,030	4,538	-11,57	[-18,07; -5,066]	
<b>Semana 52</b>	%-pontos	-0,499	0,801	-1,299	[-1,895; -0,704]	< 0,001

---

mmol/mol	-5,451	8,751	-14,20	[-20,71; -7,695]
----------	--------	-------	--------	------------------

---

\* desfecho primário

**Abreviações:** IC: intervalo de confiança; FAS: Full Analysis Set (análise completa), PMM: Pattern Mixture Model (modelo de mistura de padrões)

### 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<sub>1C</sub> 8,4%) em tratamento com metformina, Victoza® foi superior a lixisenatida na redução de HbA<sub>1C</sub> após 26 semanas de tratamento (-1,83% vs. -1,21%,  $p < 0,0001$ ). Um número significativamente maior de pacientes alcançou uma HbA<sub>1C</sub> abaixo de 7% com Victoza® quando comparado a lixisenatida (74,2% vs. 45,5%,  $p < 0,0001$ ), assim como uma meta de HbA<sub>1C</sub> abaixo ou igual a 6,5% (54,6% vs. 26,2%,  $p < 0,0001$ ). Perda de peso foi observada em ambos os braços de tratamento (-4,3 kg com Victoza® e -3,7 kg com lixisenatida). Eventos adversos gastrointestinais foram mais frequentemente relatados com liraglutida (43,6% vs. 37,1%)<sup>14</sup>.

Em um estudo clínico aberto, 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 inadequadamente controlados com metformina (HbA<sub>1C</sub> média 8,5%), Victoza® em ambas as doses foi estatisticamente superior ao tratamento com sitagliptina na redução da HbA<sub>1C</sub> após 26 semanas (-1,24%, -1,50% vs. -0,90%,  $p < 0,0001$ ). 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<sub>1C</sub> 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<sub>1C</sub> (-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<sup>7</sup>.

Em um estudo clínico aberto, comparando a eficácia e segurança de Victoza® 1,8 mg uma vez ao dia e exenatida 10 µg duas vezes ao dia em pacientes inadequadamente controlados com metformina e/ou sulfonilureia (HbA<sub>1C</sub> média 8,3%), Victoza® foi estatisticamente superior ao tratamento com exenatida na redução da HbA<sub>1C</sub> após 26 semanas (-1,12% vs. -0,79%; diferença estimada de tratamento: -0,33; 95% IC: -0,47 para -0,18). Significativamente mais pacientes alcançaram HbA<sub>1C</sub> 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<sub>1C</sub> (-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, ocorreram 12 eventos graves em 235 pacientes (5,1%) usando liraglutida, enquanto ocorreram 6 eventos graves em 232 pacientes (2,6%) usando exenatida. Não houve padrão consistente em relação à classe de sistemas de órgãos de eventos<sup>6</sup>.

### Referências:

1. Garber A, Henry R, Ratner R, Garcia-Hernandez PA, Rodriguez-Pattzi H, Olvera-Alvarez I, Hale PM, Zdravkovic M, Bode B; LEAD-3 (Mono) Study Group. Liraglutide versus glimepiride monotherapy for type 2 diabetes (LEAD-3 Mono): a randomised, 52-week, phase III, double-blind, parallel-treatment trial. *Lancet*. 2009 Feb 7;373(9662):473-81.
2. Marre M, Shaw J, Brändle M, Bebakar WM, Kamaruddin NA, Strand J, Zdravkovic M, Le Thi TD, Colagiuri S; LEAD-1 SU study group. 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). *Diabet Med*. 2009 Mar;26(3):268-78.
3. Nauck M, Frid A, Hermansen K, Shah NS, Tankova T, Mitha IH, Zdravkovic M, Düring M, Matthews DR; LEAD-2 Study Group. 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 Jan;32(1):84-90.

4. Zinman B, Gerich J, Buse JB, Lewin A, Schwartz S, Raskin P, Hale PM, Zdravkovic M, Blonde L; LEAD-4 Study Investigators. 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 Jul;32(7):1224-30.
5. Russell-Jones D, Vaag A, Schmitz O, Sethi BK, Lalic N, Antic S, Zdravkovic M, Ravn GM, Simó R; Liraglutide Effect and Action in Diabetes 5 (LEAD-5) met+SU Study Group. Liraglutide vs insulin glargine and placebo in combination with metformin and sulfonylurea therapy in type 2 diabetes mellitus (LEAD-5 met+SU): a randomised controlled trial. *Diabetologia*. 2009 Oct;52(10):2046-55.
6. Buse JB, Rosenstock J, Sesti G, Schmidt WE, Montanya E, Brett JH, Zychma M, Blonde L. Liraglutide once a day versus exenatide twice a day for type 2 diabetes: a 26-week randomised, parallel-group, multinational, open-label trial (LEAD-6). *The Lancet* 2009 Jul 04;374(9683):39-47.
7. Pratley RE, Nauck M, Bailey T, Montanya E, Cuddihy R, Filettu S, Thomsen AB, Søndergaard RE, Davies M. Liraglutide versus sitagliptin for patients with type 2 diabetes who did not have adequate glycaemic control with metformin: a 26-week, randomised, parallel-group, open-label trial. *The Lancet* 2010 Apr 24;375(9724):1447-1456.
8. DeVries JH, Bain SC, Rodbard HW, Seufert J, D'Alessio D, Thomsen AB, Zychma M, Rosenstock J; Liraglutide-Detemir Study Group. 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 Jul;35(7):1446-54.
9. Mathieu C, Rodbard HW, Cariou B, Handelsman Y, Philis-Tsimikas A, Ocampo Francisco AM, Rana A, Zinman B; BEGIN: VICTOZA ADD-ON (NN1250-3948) study group. 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 Obes Metab*. 2014 Jul;16(7):636-44.
10. Davies MJ, Bain SC, Atkin SL, Rossing P, Scott D, Shamkhalova MS, Bosch-Traberg H, Syrén Umpierrez GE. Efficacy and Safety of Liraglutide Versus Placebo as Add-on to Glucose-Lowering Therapy in Patients With Type 2 Diabetes and Moderate Renal Impairment (LIRA-RENAL): A Randomized Clinical Trial. *Diabetes Care* 2016 Feb; 39(2): 222-230.
11. Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K, Kristensen P, Mann JF, Nauck MA, Nissen SE, Pocock S, Poulter NR, Ravn LS, Steinberg WM, Stockner M, Zinman B, Bergenstal RM, Buse JB; LEADER Steering Committee; LEADER Trial Investigators. Liraglutide and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2016 Jul 28;375(4):311-22.
12. Blonde L, Belousova L, Fainberg U, Garcia-Hernandez PA, Jain SM, Kaltoft MS, Mosenzon O, Nafach J, Palle MS, Rea R. Liraglutide as add-on to SGLT2 inhibitors in patients with inadequately controlled type 2 diabetes: LIRA-ADD2SGLT2i, a 26-week, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Diabetes Obes Metab*. 2020 Jan 27.
13. Tamborlane WV, Barrientos-Pérez M, Fainberg U, Frimer-Larsen H, Hafez M, Hale PM, Jalaludin MY, Kovarenko M, Libman I, Lynch JL, Rao P, Shehadeh N, Turan S, Weghuber D, Barrett T; Ellipse Trial Investigators. Liraglutide in Children and Adolescents with Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2019 Aug 15;381(7):637-646.
14. Nauck M, Rizzo M, Johnson A, Bosch-Traberg H, Madsen J, Cariou B. 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.

### **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, a liraglutida tem um perfil farmacocinético e farmacodinâmico em humanos adequado 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 4 (DPP-4) 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. 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. De maneira recíproca, 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 atraso no esvaziamento gástrico.

Os receptores de GLP-1 também são expressos em locais específicos no coração, sistema vascular, sistema imunológico e rins. Em modelos de camundongos com aterosclerose, a liraglutida preveniu progressão da placa aórtica e reduziu a inflamação na placa. Em adição, a liraglutida teve um efeito benéfico nos lipídeos plasmáticos. A liraglutida não reduziu o tamanho de placas já estabelecidas.

#### **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.

#### **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 (peso corporal médio de aproximadamente 73 kg) para uma dose única subcutânea de 0,6 mg. Na dose de 1,8 mg de liraglutida, a concentração média no estado de equilíbrio ( $AUC_{T24}$ ) atingiu aproximadamente 34 nmol/L (peso corporal médio de aproximadamente 76 kg). A exposição de liraglutida diminui com o aumento do peso corporal. 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 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 extensivamente às proteínas plasmáticas (> 98%).

##### **Metabolismo/Biotransformação:**

Durante um período de 24 horas após a administração de uma dose única de [<sup>3</sup>H]-liraglutida radiomarcada em indivíduos saudáveis, o principal componente no plasma foi a liraglutida inalterada. Dois metabólitos plasmáticos menores foram detectados ( $\leq 9\%$  e  $\leq 5\%$  de exposição plasmática total ao radioisótopo). A liraglutida é metabolizada de forma semelhante às proteínas grandes, sem que um órgão específico tenha sido identificado como via principal de eliminação.

##### **Eliminação:**

Após uma dose de [<sup>3</sup>H]-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: 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: 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 indivíduos saudáveis.
- 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 indivíduos brancos, negros, asiáticos e hispânicos.
- Obesidade: a análise farmacocinética populacional sugeriu que o índice de massa corporal (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. A exposição à liraglutida foi reduzida em 13 - 23% em pacientes com insuficiência hepática leve a moderada em comparação com indivíduos saudáveis. A exposição foi significativamente menor (44%) em pacientes com insuficiência hepática grave (pontuação de Child-Pugh > 9).
- Insuficiência renal: a exposição à liraglutida foi reduzida em pacientes com insuficiência renal em comparação com indivíduos com função renal normal. A exposição à liraglutida foi reduzida em 33%, 14%, 27% e 26% em pacientes com insuficiência renal leve (clearance de creatinina, CrCl de 50 - 80 mL/min), moderada (CrCl de 30 -50 mL/min), grave (CrCl < 30 mL/min) e pacientes com doença renal terminal requerendo diálise, respectivamente. De forma semelhante, em um estudo clínico de 26 semanas, pacientes com diabetes tipo 2 e insuficiência renal moderada (CrCl 30 - 59 mL/min, vide item “2. Resultados de eficácia”) tiveram exposição à liraglutida 26% menor quando comparados com um estudo separado incluindo pacientes com diabetes tipo 2 com função renal normal ou insuficiência renal leve.
- Pacientes pediátricos: as propriedades farmacocinéticas foram avaliadas em estudos clínicos realizados na população pediátrica acima de 10 anos de idade com diabetes mellitus tipo 2. A exposição de liraglutida em adolescentes e crianças foi comparável à observada na população adulta.

#### 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 tireoide foram vistos em estudos de carcinogenicidade de dois anos em ratos e camundongos. Em ratos, um Nível de Efeito Adverso Não Observado (NOAEL, do inglês no observed adverse effect level) não foi encontrado. 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 provavelmente é 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 a redução do crescimento do filhote foi causada pela redução do consumo de leite devido ao efeito direto de GLP-1 ou pela redução da produção do leite materno devido à redução do consumo calórico.

#### 4. CONTRAINDICAÇÕES

Hipersensibilidade à liraglutida ou a qualquer excipiente, vide “Composição”.

#### 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 o uso de liraglutida não é recomendado 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 está associado a reações adversas gastrointestinais transitórias, incluindo náusea, vômito e diarreia.

- Aspiração associada à anestesia geral ou sedação profunda:

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

- Pancreatite aguda:

Pancreatite aguda foi observada com o uso de agonistas do receptor de GLP-1. 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 (vide itens “3. Características farmacológicas” e “9. Reações adversas”).

- 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 informados sobre o risco potencial de desidratação relacionado aos efeitos colaterais gastrointestinais e a tomarem precauções para evitar a depleção de fluidos.

- Hipoglicemia:

Os pacientes em tratamento com Victoza® em combinação com sulfonilureia ou insulina podem ter um risco aumentado de hipoglicemia (vide item “9. Reações adversas”). O risco de hipoglicemia pode ser diminuído reduzindo a dose da sulfonilureia ou da insulina.

Em pacientes pediátricos com 10 anos de idade ou mais, o risco de hipoglicemia foi maior com Victoza®, independentemente das terapias concomitantes de metformina, com ou sem insulina basal.

### **Excipientes**

Victoza® contém menos de 1 mmol de sódio (23 mg) por dose, portanto este medicamento é essencialmente ‘livre de sódio’.

### **Incompatibilidades**

Substâncias adicionadas à solução de Victoza® podem causar degradação da liraglutida. Na ausência de estudos de compatibilidade, Victoza® não deve ser misturado com outros produtos.

### **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.**

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

### **Gravidez:**

Não há dados suficientes sobre o uso de Victoza® em mulheres grávidas. Estudos em animais mostraram toxicidade reprodutiva (vide “Dados de segurança pré-clínica” no item “3. Características farmacológicas”). O risco potencial para humanos é desconhecido. Victoza® não deve ser usado durante a gravidez, sendo recomendada a substituição por insulina. Se uma paciente desejar engravidar ou ficar grávida durante o tratamento, o uso de 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. Estudos pré-clínicos mostraram redução de crescimento em ratos lactentes relacionada ao tratamento (vide “Dados de segurança pré-clínica” no item “3. Características farmacológicas”). 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 prejudiciais em relação à fertilidade.

**Efeitos sobre a capacidade de dirigir veículos e operar máquinas**

Victoza® possui pouca ou nenhuma influência na capacidade de dirigir e operar máquinas. 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 uma 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) e à ligação a proteínas plasmáticas.

O pequeno atraso no esvaziamento gástrico devido à 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 pacientes 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 atrasado em até 15 minutos. 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 atrasado 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%; no atraso de  $t_{max}$  mediano da digoxina 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 atrasado 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 dose única de um 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 detemir com a administração de uma dose única de insulina detemir 0,5 U/kg com liraglutida 1,8 mg no estado de equilíbrio em pacientes com diabetes tipo 2.

- População pediátrica: estudos de interações medicamentosas foram realizados somente em adultos.

## 7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Antes de começar a usar, Victoza® deve ser armazenado em refrigerador (2 °C a 8 °C), longe do compartimento congelador. Não congelar.

Antes do primeiro uso, Victoza® tem validade de 30 meses.

**Durante o uso, Victoza® deve ser armazenado em 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.**

Manter longe do compartimento congelador. Não congelar.

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

Victoza® não deve ser utilizado se tiver sido congelado.

**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.**

A data de validade se refere ao último dia do mês indicado na etiqueta do sistema de aplicação e no cartucho.

Victoza® é uma solução isotônica (pH = 8,15), límpida e incolor ou quase incolor em um sistema de aplicação preenchido.

**Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.**

Victoza® não deve ser utilizado se a solução não estiver límpida e incolor ou quase incolor.

Transporte:

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

**Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.**

## 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

**Método de administração:**

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 administração e o horário podem ser alterados sem ajuste da dose. Entretanto, é preferível que Victoza® seja administrado em torno do mesmo horário todos os dias, quando o horário mais conveniente tiver sido escolhido. Os locais de injeção devem ser sempre alternados para reduzir o risco de depósitos de amiloides no local da injeção (vide item “9. Reações Adversas”).

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

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

**Precauções especiais para manuseio e descarte:**

Victoza® pode ser administrado com agulhas de até 8 mm de comprimento. Seu sistema de aplicação foi desenvolvido para ser utilizado com agulhas descartáveis NovoFine®. As agulhas não estão incluídas na embalagem.

O paciente deve ser aconselhado a descartar a agulha após cada aplicação, de acordo com a informação de “Descarte” presente nesse item, e a guardar o sistema de aplicação sem a agulha rosqueada. Isto previne contaminação, infecção e vazamento, e garante que a dose seja precisa.

**Descarte:**

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

Não tente repor o conteúdo do sistema de aplicação ou reutilizá-lo. Uma vez vazio, ele deve ser descartado.

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:**

• **População pediátrica**

Para melhorar a tolerabilidade gastrointestinal, inicie Victoza® com uma dose de 0,6 mg por dia. Após pelo menos uma semana de tratamento com a dose de 0,6 mg por dia, se houver a necessidade de controle glicêmico adicional, a dose pode ser aumentada para 1,2 mg por dia. Se após pelo menos uma semana de tratamento com a dose de 1,2 mg, ainda for necessário controle glicêmico adicional, a dose pode ser aumentada para 1,8 mg por dia.

• **Adultos**

Para melhorar a tolerabilidade gastrointestinal, a dose inicial é de 0,6 mg por dia. Após pelo menos uma semana, a dose deve ser aumentada para 1,2 mg. Espera-se que alguns pacientes se beneficiem com o aumento de 1,2 mg para 1,8 mg diários e, com base na resposta clínica, após pelo menos uma semana, a dose pode ser aumentada para 1,8 mg para melhora do controle glicêmico.

Não são recomendadas doses diárias superiores a 1,8 mg.

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 combinação com sulfonilureia é válida somente para pacientes adultos.

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.

**Populações especiais**

- Idosos (> 65 anos): não é necessário ajuste da dose com base na idade (vide “Propriedades Farmacocinéticas” no item “3. Características farmacológicas”).

- Pacientes com insuficiência renal: não é necessário ajuste de dose para pacientes com insuficiência renal leve, moderada ou grave. Não há experiência terapêutica em pacientes com doença renal terminal e, portanto, Victoza® não é recomendado para uso nesses pacientes (vide “Propriedades Farmacocinéticas” no item “3. Características farmacológicas”).

- Pacientes com insuficiência hepática: não é recomendado o ajuste da dose em pacientes com insuficiência hepática leve ou moderada. Victoza® não é recomendado para uso em pacientes com insuficiência hepática grave.

- Crianças e adolescentes: não é necessário ajuste de dose para adolescentes e crianças acima de 10 anos de idade e pesando acima de 40 kg. Não há dados disponíveis para crianças abaixo de 10 anos de idade, ou crianças acima de 10 anos, mas que pesem menos de 40 kg. Em crianças e adolescentes, Victoza® pode ser adicionado ao tratamento existente com metformina, ou metformina em combinação com insulina basal. Quando Victoza® é adicionado ao tratamento com insulina basal, deve ser considerada a redução da dose de 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®. Porém, ao iniciar o tratamento com Victoza® em combinação com insulina basal, a automonitoração da glicemia pode se tornar necessária para ajustar a dose da insulina.

## 9. REAÇÕES ADVERSAS

### Resumo do perfil de segurança:

Em cinco estudos clínicos fase 3a de longa duração, mais de 2.500 pacientes adultos receberam tratamento com Victoza® em monoterapia ou em associação com metformina, sulfonilureia (com ou sem metformina) ou metformina e rosiglitazona.

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 nasofaringites 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 3 lista as reações adversas relatadas em estudos controlados de longa duração de fase 3a, no estudo LEADER (um estudo de longa duração de desfecho cardiovascular) e em relatos espontâneos (pós-comercialização). As frequências para todas as reações adversas foram calculadas com base na incidência em estudos clínicos de fase 3a.

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 ( $< 1/10.000$ ). Dentro de cada grupo de frequência, as reações adversas são apresentadas em ordem de diminuição da gravidade.

**Tabela 3. Reações adversas de estudos de fase 3a controlados de longa duração, do estudo de longa duração de desfechos cardiovasculares (LEADER) e relatos espontâneos (pós-comercialização)**

Classificação de sistema de órgãos MedDRA	Muito comum	Comum	Incomum	Rara	Muito rara	Desconhecida
Infecções e infestações		Nasofaringite Bronquite				
Distúrbios do sistema imunitário				Reação anafilática		
Distúrbios metabólicos e nutricionais		Hipoglicemia Anorexia Diminuição do apetite	Desidratação			
Distúrbios do sistema nervoso		Cefaleia Tontura	Disgeusia			
Distúrbios cardíacos		Frequência cardíaca aumentada				
Distúrbios gastrointestinais	Náusea Diarreia	Vômito Dispepsia Dor abdominal superior Constipação Gastrite Flatulência Distensão abdominal Doença do refluxo gastroesofágico Desconforto abdominal Dor de dente	Atraso no esvaziamento gástrico	Obstrução intestinal	Pancreatite (incluindo pancreatite necrosante)	
Distúrbios hepatobiliares			Colelitíase Colecistite			
Distúrbios dos tecidos cutâneos e subcutâneos		Erupção	Urticária Prurido			Amiloidose cutânea

Distúrbios renais e urinários			Insuficiência renal Disfunção renal aguda			
Distúrbios gerais e quadros clínicos no local de administração		Fadiga Reações no local de aplicação	Mal-estar			
Investigações		Aumento da lipase* Aumento da amilase*				

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

### Descrição das principais reações adversas:

Em um estudo clínico com Victoza® em monoterapia, as taxas de hipoglicemia relatadas com Victoza® foram menores que as relatadas por pacientes tratados com comparador ativo (glimepirida). As reações adversas mais frequentemente relatadas foram distúrbios gastrointestinais, infecções e infestações.

#### 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 com frequência incomum e foi observada principalmente quando o tratamento com Victoza® foi combinado com uma sulfonilureia (0,02 eventos/paciente ano). Pouquíssimos episódios (0,001 eventos/paciente ano) foram observados com a administração de Victoza® em combinação com outros antidiabéticos orais que não sulfonilureia. O risco de hipoglicemia é baixo quando são associados os usos de insulina basal e liraglutida (1,0 eventos/paciente ano) (vide item “2. Resultados de Eficácia”). No estudo LEADER, episódios de hipoglicemia grave foram relatados numa taxa menor com liraglutida versus placebo (1,0 vs. 1,5 eventos por 100 paciente-anos; razão da taxa estimada 0,69 [0,51 a 0,93]) (vide item “2. Resultados de Eficácia”). Para os pacientes tratados com pré-mistura de insulina no início e por pelo menos nas 26 semanas seguintes, a taxa de hipoglicemia grave tanto para liraglutida quanto para o placebo foi de 2,2 eventos por 100 paciente-anos.

Em um estudo clínico em pacientes pediátricos, duplo-cego, controlado por placebo de 26 semanas de duração mais 26 semanas de extensão, 21,2% dos pacientes tratados com Victoza® (idade média de 14,6 anos) com diabetes tipo 2 apresentaram hipoglicemia, com glicemia < 54 mg/dL com ou sem sintomas (335 eventos por 1000 pacientes-ano). Nenhum episódio hipoglicêmico grave ocorreu no grupo de tratamento com Victoza® (hipoglicemia grave foi definida como um episódio que requer assistência de outra pessoa para administrar ativamente carboidratos, glucagon ou outras ações de ressuscitação).

#### Eventos adversos gastrointestinais:

Quando Victoza® foi combinado com metformina, 20,7% dos pacientes relataram pelo menos um episódio de náusea e 12,6% dos pacientes relataram pelo menos um episódio de diarreia. Quando Victoza® foi combinado com uma sulfonilureia, 9,1% dos pacientes relataram pelo menos um episódio de náusea e 7,9% dos pacientes relataram pelo menos um episódio de diarreia. A maioria dos episódios foi leve a moderado e ocorreu de forma dose-dependente. Com a continuação do tratamento, a frequência e a gravidade diminuíram na maioria dos pacientes que inicialmente tiveram náusea.

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 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 relatados 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 (vide item “2. Resultados de Eficácia”).

#### Amiloidose cutânea

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

#### Descontinuação do tratamento:

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

#### Reações no local de injeção:

Reações no local de injeção foram 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:

Poucos casos de pancreatite aguda (< 0,2%) foram relatados durante estudos clínicos controlados fase 3 de longa duração 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 (vide itens “2. Resultados de Eficácia” e “5. Advertências e Precauções”).

#### 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 e edema foram relatados no uso comercial de Victoza®. Poucos casos (0,05%) de angioedema foram relatados durante todos os estudos clínicos de longa duração com Victoza®.

#### População pediátrica:

No geral, a frequência, o tipo e a gravidade das reações adversas em adolescentes e crianças acima de 10 anos de idade foram comparáveis àquelas observadas na população adulta.

A taxa de episódios hipoglicêmicos confirmados foi maior com liraglutida (0,58 eventos/paciente ano) comparada ao placebo (0,29 eventos/paciente ano). Em pacientes tratados com insulina antes de um episódio hipoglicêmico confirmado, a taxa foi maior com liraglutida (1,82 eventos/paciente ano) comparada ao placebo (0,91 eventos/paciente ano). Nenhum episódio hipoglicêmico grave ocorreu no grupo tratado com liraglutida.

#### Notificação de possíveis reações adversas

A notificação de possíveis reações adversas após a comercialização do medicamento é importante. Permite o monitoramento contínuo da relação risco/benefício do medicamento.

**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 VigiMed, disponível no Portal da Anvisa.**

## 10. SUPERDOSE

A partir de estudos clínicos e uso comercial, foram relatadas superdoses de até 40 vezes (72 mg) da dose de manutenção recomendada. Eventos relatados incluíram náusea grave, vômito, diarreia e hipoglicemia grave.

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

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

## DIZERES LEGAIS

### Registro MS 1.1766.0028

Farm. Resp.: Laura F. O. Azevedo  
CRF/SP nº 100487

### Fabricado por:

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

**Importado por:**

Novo Nordisk Farmacêutica do Brasil Ltda.  
Rua Francisco Munõz Madrid, 625  
São José dos Pinhais/PR

**Registrado por:**

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

**SAC: 0800 0144488**

**VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA**

**Esta bula foi aprovada pela ANVISA em 18/12/2024.**



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

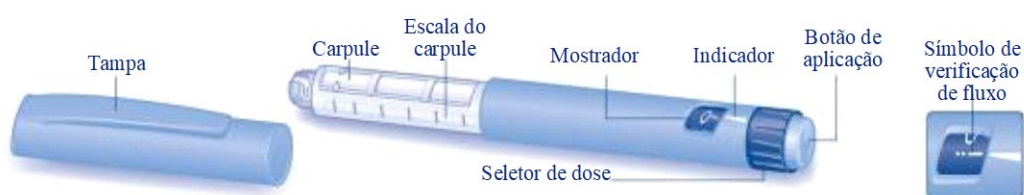
© 2024  
Novo Nordisk A/S

## Victoza® liraglutida

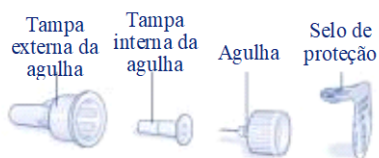
### Instruções de uso

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. Victoza® pode ser administrado com agulhas de até 8 mm de comprimento. Seu sistema de aplicação foi desenvolvido para ser utilizado com agulhas descartáveis NovoFine®.

#### Sistema de aplicação Victoza®

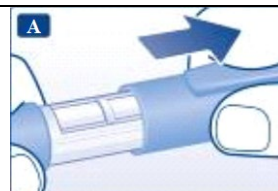


#### Agulha (exemplo)



#### Preparação do sistema de aplicação

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.



- △ 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.

#### Cuidados com o sistema de aplicação

- Não tente consertar 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.

#### Informações importantes

- Não compartilhe seu sistema de aplicação ou agulhas com outras pessoas.
- Mantenha o sistema de aplicação fora do alcance de outras pessoas, especialmente das crianças.
- Mude o local da injeção todos os dias para diminuir o risco de desenvolvimento de caroços.

#### Para cada sistema de aplicação, verifique o fluxo.

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 H “Seleção da dose”.

Gire o seletor de dose até que o símbolo de verificação de fluxo fique alinhado com o indicador.



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.

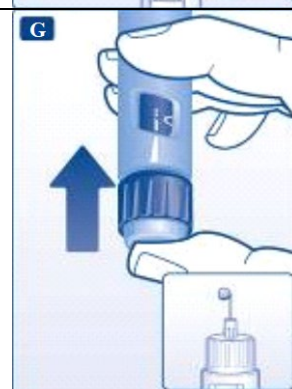


Mantenha a agulha apontada para cima e aperte o botão de aplicação até que 0 mg fique alinhado com o indicador.

Uma gota de liraglutida deve aparecer na ponta da agulha. Se nenhuma gota aparecer, repita os passos E a G por até quatro vezes.

Caso ainda não apareça nenhuma gota de liraglutida, troque a agulha e repita os passos E a G mais uma vez.

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.



- △ 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.

### Seleção da dose

Sempre verifique se o indicador está alinhado com 0 mg.

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).

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.

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.

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:

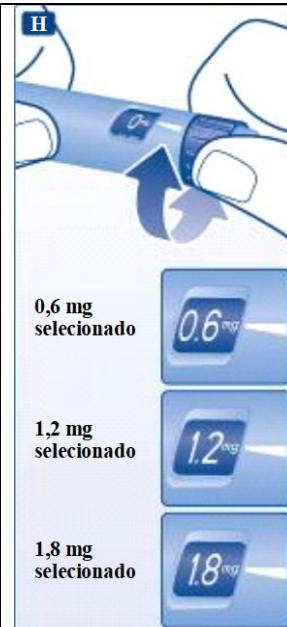
#### Dividir sua dose em 2 aplicações:

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 a injeção, começando pelo passo A, e injete o número de mg que falta para completar sua dose.

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.

#### 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, começando pelo passo A, e aplique a dose completa com o novo sistema de aplicação.



⚠ 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 sua dose. Não use a escala do carpule para medir a quantidade de liraglutida a ser aplicada – esta não é precisa o suficiente.




### Injeção da dose

Insira a agulha na sua pele usando a técnica de injeção mostrada por seu médico ou enfermeiro. Depois siga as instruções a seguir:

Pressione o botão de aplicação 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 interromper a injeção.

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>Retire a agulha. 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>Apoie a tampa externa da agulha sobre uma superfície reta e conduza o sistema de aplicação até a tampa, 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 desrosque a agulha. Descarte a agulha com cuidado e recoloque a tampa do sistema de aplicação. Quando o sistema de aplicação estiver vazio, descarte-o com cuidado, sem uma agulha rosqueada. Descarte o sistema de aplicação e a agulha de acordo com o item “Descarte” de “Precauções especiais para manuseio e descarte”, no item “8. Posologia e modo de usar”.</p>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>△ Sempre remova a agulha após cada aplicação, e guarde seu sistema de aplicação sem uma agulha rosqueada.</li> <li>△ Isto reduz o risco de contaminação, infecção, vazamento de liraglutida, entupimento da agulha e dose incorreta.</li> <li>△ Cuidadores dos pacientes devem ter muita cautela ao manusear agulhas usadas para prevenir ferimentos e infecção cruzada.</li> </ul>	

ANEXO B  
HISTÓRICO DE ALTERAÇÃO DE TEXTO DE BULA

VICTOZA 6 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
n/a	n/a	n/a	22/03/2011	237401/11-3	Notificação de alteração de texto de bula	13/10/2011	Seção 5. Advertências e Precauções	VP/VPS	2 Sist. aplic. x 3 ML cada
n/a	n/a	n/a	04/08/2011	671484/11-6	Notificação de alteração de texto de bula	08/09/2011	Seção 9. Reações adversas a medicamentos	VP/VPS	2 Sist. aplic. x 3 ML cada
n/a	n/a	n/a	04/06/2012	0469898/12-3	Notificação de alteração de texto de bula	04/06/2012	Seção 5. Advertências e Precauções e Seção 9. Reações adversas a medicamentos	VP/VPS	2 Sist. aplic. x 3 ML cada
05/07/2013	0543533/13-1	Notificação de alteração de texto de bula	05/07/2013	0543533/13-1	Notificação de alteração de texto de bula + Inclusão inicial de texto de bula RDC 60/12	05/07/2013	Seção 9. Reações adversas a medicamentos	VP/VPS	2 Sist. aplic. x 3 ML cada
07/08/2014	0643041/14-4	Notificação de alteração de texto de bula	07/08/2014	0643041/14-4	Notificação de alteração de texto de bula	07/08/2014	Seção 10. Superdose	VPS	2 Sist. aplic. x 3 ML cada
13/01/2015	0029815/15-8	Notificação de alteração de texto de bula	13/01/2015	0029815/15-8	Notificação de alteração de texto de bula	13/01/2015	Seção 5. Advertências e Precauções	VP/VPS	2 Sist. aplic. x 3 ML cada
27/05/2015	0469932/15-7	Notificação de alteração de texto de bula	13/02/2015	0148197/15-5	Alteração de Texto de Bula	11/05/2015	Seção 5. Advertências e Precauções Seção 9. Reações adversas a medicamentos	VP/VPS	2 Sist. aplic. x 3 ML cada
22/07/2015	0645581/15-6	Notificação de alteração de texto de bula	19/09/2012	0763260/12-6	Inclusão de Nova Indicação Terapêutica	22/06/2015	Seção 1. Indicações Seção 2. Resultados de eficácia Seção 6. Interações medicamentosas	VP/VPS	2 Sist. aplic. x 3 ML cada

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
14/03/2016	1356922/16-8	Notificação de alteração de texto de bula	15/12/2015	1090606/15-1	Alteração de Texto de Bula	26/01/2016 (Ofício de aprovação recebido em 04/03/2016)	2. Resultados de eficácia	VPS	2 Sist. aplic. x 3 ML cada
11/04/2016	1536089/16-0	Notificação de alteração de texto de bula	11/04/2016	1536089/16-0	Notificação de alteração de texto de bula	11/04/2016 (Inf. de segurança) + 23/03/2016 (Alt. de texto de bula, Ofício nº 1376812163/2016)	5. Advertências e Precauções Seção 9. Reações adversas a medicamentos Seção 3. Características Farmacológicas	VPS	2 Sist. aplic. x 3 ML cada
11/10/2016	2376796/16-1	Notificação de alteração de texto de bula	19/02/2015	0148342/15-1	1692 - PRODUTO BIOLÓGICO - Ampliação de Uso	12/09/2016	2. Resultados de Eficácia 7. Cuidados de armazenamento do medicamento 8. Posologia e Modo de Usar 9. Reações Adversas a Medicamentos	VPS/VP	2 Sist. aplic. x 3 ML cada
01/12/2016	2545919168	Notificação de alteração de texto de bula	01/12/2016	2545919168	Notificação de alteração de texto de bula	24/11/2016	06/12/2017 9. Reações Adversas a Medicamentos	VPS/VP	2 Sist. aplic. x 3 ML cada
04/10/2017	2084622/17-3	Notificação de alteração de texto de bula	04/02/2016	1250137/16-9	1692 - PRODUTO BIOLÓGICO - Ampliação de Uso	04/09/2017	8. Posologia e Modo de Usar	VPS/VP	2 Sist. aplic. x 3 ML cada

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
21/11/2017	2221526/17-3	Notificação de alteração de texto de bula	16/12/2016	2623488.16-7	1692 - PRODUTO BIOLÓGICO - Ampliação de Uso	30/10/2017	8. Posologia e Modo de Usar	VPS/VP	2 Sist. aplic. x 3 ML cada
07/12/2017	2273649172	Notificação de alteração de texto de bula	07/12/2017	2273649172	Notificação de alteração de texto de bula	07/12/2017	5. Advertências e Precauções	VP	2 Sist. aplic. x 3 ML cada
11/04/2018	0279268/18-1	Notificação de alteração de texto de bula	16/12/2016	2623497164	1922 - PRODUTO BIOLÓGICO - Inclusão de Nova Indicação Terapêutica	12/03/2018	1. Indicações 2. Resultados de Eficácia 3. Características farmacológicas 5. Advertências e Precauções 9. Reações adversas	VPS/VP	2 Sist. aplic. x 3 ML cada
23/07/2018	0588150/18-1	Notificação de alteração de texto de bula	16/12/2016	2623436/16-0	1692 - PRODUTO BIOLÓGICO - Ampliação de Uso	25/06/2018	8. Posologia e Modo de Usar 4. O que devo saber antes de usar este medicamento? 6. Como devo usar este medicamento?	VPS/VP	2 Sist. aplic. x 3 ML cada
28/02/2019	0190612/19-7	Notificação de alteração de texto de bula	16/12/2016	2623477/16-5	10279 - PRODUTO BIOLÓGICO - Alteração de Texto de Bula	31/01/2019	5. Advertências e Precauções	VPS	2 Sist. aplic. x 3 ML cada
03/07/2019	0585824/19-1	Notificação de alteração de texto de bula	03/07/2019	0585824/19-1	Notificação de alteração de texto de bula	03/07/2019	8. Posologia e Modo de Usar 5. Advertências e Precauções 4. O que devo saber antes de usar este medicamento?	VPS/VP	2 Sist. aplic. x 3 ML cada

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
29/08/2019	2076513194	Notificação de alteração de texto de bula	19/03/2019	0249059/19-5	1692 - P RODUTO BIOLÓGICO - Ampliação de Uso	05/08/2019	1. Indicações 2. Resultados de Eficácia 3. Características farmacológicas 5. Advertências e Precauções 6. Interações medicamentosas 8. Posologia e modo de usar 9. Reações adversas 4. O que devo saber antes de usar este medicamento? 6. Como devo usar este medicamento?	VPS/VP	2 Sist. aplic. x 3 ML cada
17/12/2019	3486456193	Notificação de alteração de texto de bula	17/12/2019	3486456193	Notificação de alteração de texto de bula	17/12/2019	9. Reações adversas 8. Quais os males que este medicamento pode me causar? Instrução de uso	VPS/VP	2 Sist. aplic. x 3 ML cada
13/02/2020	0448356201	Notificação de alteração de texto de bula	14/08/2019	1986752/19-2	1692 - P RODUTO BIOLÓGICO - Ampliação de Uso	10/02/2020	2. Resultados de Eficácia 8. Posologia e modo de usar 9. Reações adversas 1. Para que este medicamento é indicado?	VPS/VP	2 Sist. aplic. x 3 ML cada

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
15/04/2020	1161322/20-0	Notificação de alteração de texto de bula	01/11/2019	2688013/19-0	1921 - PRODUTO BIOLÓGICO - Inclusão do Local de Fabricação do Produto a Granel	06/04/2020	10. Superdose 9. O que fazer se alguém usar uma quantidade maior do que a indicada deste medicamento? Dizeres legais	VPS/VP	2 Sist. aplic. x 3 ML cada
			01/11/2019	2688069/19-5	1923 - PRODUTO BIOLÓGICO - Inclusão do local de fabricação do produto em sua embalagem primária	06/04/2020			
			01/11/2019	2688047/19-4	1688 - PRODUTO BIOLÓGICO - Inclusão do Local de Fabricação do Produto em sua Embalagem Secundária	06/04/2020			
			15/04/2020	1161322/20-0	Notificação de alteração de texto de bula	15/04/2020			
15/07/2020	2293031/20-1	Notificação de alteração de texto de bula	15/07/2020	2293031/20-1	Notificação de alteração de texto de bula	15/07/2020	7. Cuidados de armazenamento do medicamento 8. Posologia e modo de usar 9. Reações adversas Dizeres legais 5. Onde, como e por quanto tempo posso guardar este medicamento?	VPS/VP	2 Sist. aplic. x 3 ML cada

							Dizeres legais		
20/08/2020	2793956/20-1	Notificação de alteração de texto de bula	20/08/2020	2793956/20-1	Notificação de alteração de texto de bula	20/08/2020	2. Resultados de eficácia 9. Reações adversas	VPS	2 Sist. aplic. x 3 ML cada
18/03/2021	1052316/21-2	Notificação de alteração de texto de bula	18/03/2021	1052316/21-2	Notificação de alteração de texto de bula	18/03/2021	9. Reações adversas	VPS	2 Sist. aplic. x 3 ML cada
02/12/2021	4740072/21-1	Notificação de alteração de texto de bula	02/12/2021	4740072/21-1	Notificação de alteração de texto de bula	02/12/2021	Dizeres legais	VPS/VP	2 Sist. aplic. x 3 ML cada
21/06/2022	4318037/22-3	Notificação de alteração de texto de bula	19/11/2020	4093594/20-9	10279 – PRODUTO BIOLÓGICO - Alteração de Texto de Bula	30/05/2022	Composição 2. Resultados de eficácia 3. Características farmacológicas 5. Advertências e precauções 6. Interações medicamentosas 7. Cuidados de armazenamento do medicamento 8. Posologia e modo de usar 9. Reações adversas 10. Superdose Instruções de uso  1. Para que este medicamento é indicado? 4. O que devo saber antes de usar este medicamento? 5. Onde, como e por quanto tempo posso guardar este medicamento? 6. Como devo usar este medicamento? 7. O que devo fazer quando eu me esquecer de usar este medicamento? 8. Quais os males que este medicamento pode me causar? 9. O que fazer se alguém	VPS/VP	2 Sist. aplic. x 3 ML cada

							usar uma quantidade maior do que a indicada deste medicamento? Instruções de uso		
16/08/2023	0862660/23-8	Notificação de alteração de texto de bula	16/08/2023	0862660/23-8	Notificação de alteração de texto de bula	16/08/2023	5. Advertências e precauções 9. Reações adversas  4. O que devo saber antes de usar este medicamento? 8. Quais os males que este medicamento pode me causar?	VPS/VP	2 Sist. aplic. x 3 ML cada
26/09/2024	1322715/24-6	Notificação de alteração de texto de bula	26/09/2024	1322715/24-6	Notificação de alteração de texto de bula	26/09/2024	4. O que devo saber antes de usar este medicamento?  5. Advertências e Precauções	VP/VPS	2 Sist. aplic. x 3 ML cada
18/12/2024	-	Notificação de alteração de texto de bula	18/12/2024	-	Notificação de alteração de texto de bula	18/12/2024	6. Como devo usar este medicamento? 8. Quais os males que este medicamento pode me causar?  8. Posologia e modo de usar 9. Reações adversas	VP/VPS	2 Sist. aplic. x 3 ML cada