

Victoza®
liraglutida

IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

Victoza®
liraglutida

APRESENTAÇÕES

Solução injetável de liraglutida 6,0 mg/mL em sistema de aplicação (multidose e descartável) pré-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 ACIMA DE 18 ANOS

COMPOSIÇÃO

Cada mL da solução injetável contém 6,0 mg de liraglutida (peptídeo glucagon similar 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 pré-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. Victoza® pode ser usado em combinação com outros medicamentos para diabetes como metformina, uma sulfonilureia (como glimepirida ou glibenclamida), metformina e uma sulfoniureia (como glimepirida ou glibenclamida), assim como metformina e uma glitazona (como rosiglitazona ou pioglitazona).

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Foram conduzidos 5 estudos clínicos duplo-cegos, randomizados, controlados, para avaliar os efeitos de Victoza® no controle glicêmico. O tratamento com Victoza® produziu melhora clínica e estatisticamente significativa na hemoglobina glicada (HbA1c), glicemia de jejum e glicemia pós-prandial, em comparação ao placebo. Estes estudos incluíram 3978 indivíduos com diabetes tipo 2 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. Houve um estudo controlado randomizado aberto adicional comparando Victoza® com exenatida.

Controle glicêmico
Tabela 1 Resultados de um estudo 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
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	42,8	27,8
Tratamento anterior com dieta	62,0	58,3	30,8
Peso corporal (kg) (Média)			
Valor basal	92,6	92,1	93,3
Varição em relação ao valor basal	-2,45	-2,05	1,12

Victoza® em terapia combinada, por 26 semanas, com metformina, glimepirida ou metformina e rosiglitazona resultou em reduções estatisticamente significativas ($p < 0,0001$) e sustentadas da HbA_{1c} comparado com pacientes recebendo placebo (Tabelas 2 e 3).

Tabela 2 Resultados de dois estudos de 26 semanas. Victoza® em combinação com metformina e Victoza® em combinação com glimepirida.

Terapia Adjuvante com Metformina	liraglutida 1,8 mg + metformina ³	liraglutida 1,2 mg + metformina ³	placebo + metformina ³	glimepirida ² + metformina ³
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	35,3	10,8	36,3
Monoterapia prévia com ADO	66,3	52,8	22,5	56,0
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
Terapia Adjuvante com Glimepirida	liraglutida 1,8 mg + glimepirida ²	liraglutida 1,2 mg + glimepirida ²	placebo + glimepirida ²	rosiglitazona ¹ + glimepirida ²
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	34,5	7,5	21,9
Monoterapia prévia com ADO	55,9	57,4	11,8	36,1
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

¹rosiglitazona 4 mg/dia; ²glimepirida 4 mg/dia; ³metformina 2000 mg/dia

Tabela 3 Resultados de dois estudos de 26 semanas. Victoza® em combinação com metformina + rosiglitazona ou Victoza® em combinação com glimepirida + metformina.

Terapia Adjuvante com metformina + rosiglitazona	liraglutida 1,8 mg + metformina ² + rosiglitazona ³	liraglutida 1,2 mg + metformina ² + rosiglitazona ³	placebo + metformina ² + rosiglitazona ³	N/A
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	57,5	28,1	
Peso corporal (kg) (Média)				
Valor basal	94,9	95,3	98,5	
Varição em relação ao valor basal	-2,02	-1,02	0,60	

Terapia Adjuvante com metformina + glimepirida	liraglutida 1,8 mg + metformina ² + glimepirida ⁴	N/A	placebo + metformina ² + glimepirida ⁴	insulina glargina + metformina ² + glimepirida ⁴
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		15,3	45,8
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 A dose de insulina glargina foi aberta e ajustada de acordo com o seguinte guia de titulação.

A titulação da dose de insulina glargina foi controlada pelo paciente após instruções do investigador.

Guia para titulação da insulina glargina

Auto medição da glicemia de jejum	Aumento da dose de insulina glargina (unidade)
≤ 5,5 mmol/L (≤ 100 mg/dL) alvo	Nenhum ajuste
> 5,5 e < 6,7 mmol/L (> 100 e < 120 mg/dL)	0-2 ^a
≥ 6,7 mmol/L (≥ 120 mg/dL)	2

^a de acordo com a recomendação individual do investigador na visita anterior, por exemplo, dependendo se o paciente teve hipoglicemia.

² metformina 2000 mg/dia; ³ rosiglitazona 4 mg duas vezes ao dia; ⁴ glimepirida 4 mg/dia.

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.

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%.

Victoza® em tratamento combinado, durante 26 semanas, com metformina, uma sulfoniluréia ou metformina e uma tiazolidinediona, resultou em reduções estatisticamente significativas (p < 0,0001) e sustentadas da HbA_{1c}, em comparação com pacientes recebendo placebo.

A eficácia de Victoza® na dose de 0,6 mg também foi testada em combinação com uma sulfoniluréia ou com metformina e foi superior ao placebo, mas inferior às demais doses de Victoza®, 1,2 mg e 1,8 mg.

Quando liraglutida combinada com metformina foi comparada à glimepirida combinada com metformina, não houve superioridade a este segundo tratamento.

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.

Victoza® em combinação com metformina, uma sulfoniluréia ou metformina e tiazolidinediona, resultou em uma maior proporção, de forma estatisticamente significativa ($p \leq 0,0001$), de pacientes que alcançaram uma HbA1c $\leq 6,5\%$ em 26 semanas, em comparação aos pacientes tratados com estes agentes isoladamente.

Em todos os estudos de combinação de 26 semanas, mais indivíduos alcançaram uma HbA1c $<7\%$ quando Victoza® foi usado como adjuvante ao invés de tratamento de substituição.

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).

Função da célula beta

Estudos clínicos 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. Foi demonstrada melhora da secreção de insulina de primeira e segunda fase após tratamento de 52 semanas com Victoza® em um conjunto de pacientes com diabetes tipo 2 (N=29).

Peso corporal

A monoterapia com Victoza® por 52 semanas foi associada a uma redução do peso sustentada.

Victoza® em combinação com metformina, metformina e glimepirida ou metformina e rosiglitazona foi associada à redução do peso sustentada ao longo da duração dos estudos 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.

Foi observada redução no peso corporal em pacientes tratados com Victoza®, independentemente da ocorrência de náusea.

Em combinação com metformina, Victoza® reduziu o tecido adiposo visceral em uma faixa de 13-17%.

Pressão arterial

Durante a duração dos estudos, Victoza® reduziu a pressão arterial sistólica em um intervalo médio de 2,3 a 6,7 mmHg do valor basal e comparado ao comparador ativo a diminuição foi de 1,9 a 4,5 mmHg. A redução na pressão arterial sistólica ocorreu antes da perda de peso.

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. A liraglutida reduz o peso corporal e a massa de gordura corporal através de mecanismos que envolvem a redução da fome e da ingestão de energia.

Efeitos Farmacodinâmicos

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

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.

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_{t/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 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: 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 sujeitos 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 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.

Pacientes com 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 diminuiu em 13-23% em indivíduos com insuficiência hepática leve a moderada em comparação a indivíduos saudáveis.

A exposição foi significativamente menor (44%) em indivíduos com insuficiência hepática grave (pontuação de Child-Pugh > 9).

Pacientes com insuficiência renal: A exposição à liraglutida foi menor em indivíduos com insuficiência renal, comparado aos indivíduos com função renal normal. A exposição à liraglutida diminuiu em 33%, 14%, 27% e 28%, respectivamente, em indivíduos com insuficiência renal leve (clearance de creatinina 50-80 mL/min), moderada (clearance de creatinina 30-50 mL/min) e grave (clearance de creatinina < 30 mL/min) e em doença renal terminal requerendo diálise.

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 o crescimento diminuído de filhotes de cachorro é causado pela ingestão reduzida de leite devido ao efeito direto do GLP-1 ou à redução da produção de leite materno devido à ingestão calórica diminuída.

4. CONTRAINDICAÇÕES

Hipersensibilidade à liraglutida ou a qualquer excipiente.

Este medicamento é contraindicado para menores de 18 anos.

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.

Há limitada experiência em pacientes com insuficiência cardíaca congestiva (New York Heart Association - NYHA) classe I-II. Não há experiência em pacientes com insuficiência cardíaca congestiva NYHA classe III-IV.

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

O uso de análogos de GLP-1 foi associado com o risco de pancreatite. Foram relatados poucos eventos de pancreatite aguda. Os pacientes devem ser informados sobre os sintomas característicos de pancreatite aguda: dor abdominal grave e persistente. Se houver suspeita de pancreatite, Victoza® e outros medicamentos potencialmente suspeitos devem ser descontinuados.

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

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.

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

Incompatibilidades

Substâncias adicionadas à solução de Victoza® podem causar degradação de 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.

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.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Avaliação *in vitro* mostrou um potencial muito baixo de envolvimento de liraglutida em interações farmacocinéticas com outras substâncias ativas biotransformadas pelo citocromo P450 e de ligação a proteínas plasmáticas.

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

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.

Varfarina e outros derivados cumarínicos: nenhum estudo de interação foi realizado. 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).

Insulina: a combinação de Victoza® com insulina não foi avaliada.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

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

Após aberto, válido por 1 mês, sendo armazenado à temperatura ambiente (entre 15 °C e 30 °C) ou em refrigerador (2 °C a 8 °C). Não congele.

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

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.
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 por 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® não deve ser usado se a solução não estiver com aparência límpida e incolor.

Victoza® não deve ser usado se foi congelado.

O sistema de aplicação Victoza® foi desenvolvido para ser utilizado com agulhas descartáveis da Novo Nordisk.

As agulhas de injeção não estão incluídas na embalagem de Victoza®.

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.

Posologia:

A dose inicial é de 0,6 mg de liraglutida por 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.

Quando Victoza® é adicionado ao tratamento com sulfonilureia, deve ser considerada a redução da dose de sulfonilureia 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 uma sulfonilureia, a automonitoração da glicemia pode se tornar necessária para ajustar a dose da sulfonilureia.

Grupos específicos de pacientes:

Idosos (> 65 anos): Não é necessário ajuste da dose com base na idade. A experiência com pacientes idosos \geq 75 anos de idade é limitada (veja em “Propriedades Farmacocinéticas”).

Pacientes com insuficiência renal: Para pacientes com insuficiência renal leve, não é necessário ajuste de dose. A experiência com pacientes com insuficiência renal moderada é limitada. Atualmente, Victoza® não pode ser recomendado para pacientes com insuficiência renal grave incluindo pacientes com doença renal terminal (veja em “Propriedades Farmacocinéticas”).

Pacientes com insuficiência hepática: A experiência com pacientes com insuficiência hepática é muito limitada para recomendar o uso em pacientes com insuficiência hepática leve, moderada ou grave (veja em “Propriedades Farmacocinéticas”).

Crianças: Victoza® não é recomendado para pacientes abaixo de 18 anos de idade devido à falta de dados.

9. REAÇÕES ADVERSAS A MEDICAMENTOS

Resumo do perfil de segurança:

As reações adversas mais frequentemente relatadas durante os estudos clínicos foram os eventos adversos gastrointestinais: náusea, diarreia (relatados por > 10% dos pacientes) e vômito, constipação, dor abdominal e dispepsia (relatados por \geq 1% e \leq 10% dos pacientes).

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 são frequentemente relatadas (por 1-10% dos pacientes). Além disso, pode ocorrer hipoglicemia especialmente quando Victoza® é utilizado em combinação com sulfonilureia (> 10% dos pacientes). Hipoglicemia grave foi observada principalmente em combinação com sulfonilureia.

Muito pouco dos eventos adversos relatados foram sérios.

Lista de Reações Adversas:

A tabela 4 lista reações adversas relacionadas a Victoza® relatadas em estudos controlados de Fase 3 e relatos espontâneos (pós-comercialização). As reações adversas identificadas em estudos de Fase 3 de longa duração são apresentadas se elas ocorreram com uma frequência > 5% e se a frequência foi maior entre pacientes tratados com Victoza® do que entre pacientes tratados com o comparador. Reações adversas que ocorreram com uma frequência \geq 1% se a frequência foi 2 vezes maior do que em pacientes tratados com o comparador também foram incluídas.

As frequências para relatos espontâneos relacionados (pós-comercialização) foram calculados com base na incidência em estudos clínicos de Fase 3.

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

Tabela 4 Reações adversas relatadas em estudos de Fase 3 controlados de longa duração e relatos espontâneos (pós-comercialização)

Sistema/ termos para reações adversas	Frequência de ocorrência	
	Estudos Fase 3	Relatos espontâneos
Distúrbios do metabolismo e nutrição		
Hipoglicemia	Comum	
Anorexia	Comum	
Diminuição do apetite	Comum	
Distúrbios do sistema nervoso		
Cefaléia	Comum	
Distúrbios gastrintestinais		
Náusea	Muito comum	
Diarreia	Muito comum	
Vômito	Comum	
Dispepsia	Comum	
Dor abdominal superior	Comum	
Constipação	Comum	
Gastrite	Comum	
Flatulência	Comum	
Distensão abdominal	Comum	
Doença do refluxo gastroesofágico	Comum	
Eructação	Comum	
Distúrbios do sistema imune		
Reação anafilática		Rara
Infecções e infestações		
Infecção do trato respiratório superior	Comum	
Distúrbios gerais e condições do local de aplicação		
Mal estar		Incomum
Reações no local de aplicação*	Comum	
Distúrbios renais e urinários		
Insuficiência renal aguda**		Incomum
Disfunção renal**		Incomum
Distúrbios do metabolismo e nutrição		
Desidratação		Incomum
Distúrbios da pele e do tecido subcutâneo		
Urticária*		Incomum
Erupção		Comum
Prurido		Incomum

N = 2501 pacientes tratados com Victoza®

** Vide seção 5. Advertência e Precauções.

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 sulfoniluréia (0,02 eventos/indivíduo-ano). Pouquíssimos episódios (0,001 eventos/indivíduo-ano) foram observados com a administração de Victoza® em combinação com outros antidiabéticos orais que não sulfoniluréia.

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

Tabela 5: 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.

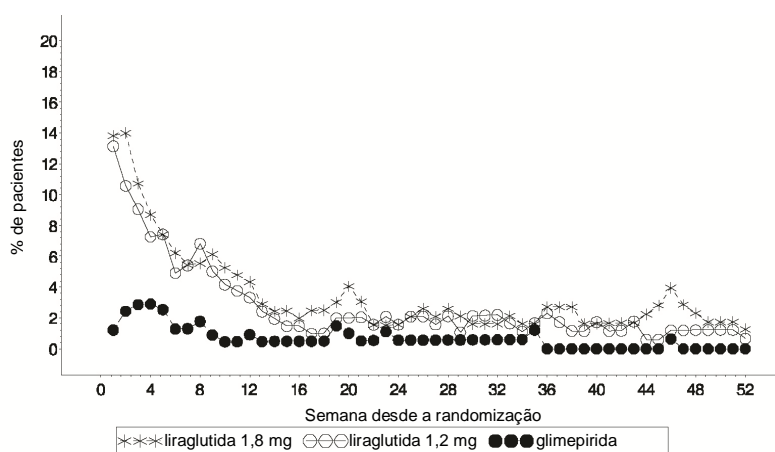


Figura 1 Porcentagem de pacientes com náusea por semana – estudo clínico de longa duração

Quando Victoza® foi combinado com metformina, 20,7% dos pacientes relataram pelo menos um episódio de náusea e 12,6% relataram pelo menos um episódio de diarreia. Ao combinar Victoza® com uma sulfoniluréia, 9,1% dos pacientes relataram pelo menos um episódio de náusea e 7,9% dos pacientes relataram pelo menos um episódio de diarreia.

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 efeitos gastrointestinais quando tratados com Victoza®. Pacientes com insuficiência renal (clearance de creatinina 60-90 mL/min) podem apresentar efeitos gastrointestinais quando tratados com Victoza®.

Imunogenicidade:

De forma consistente com as propriedades potencialmente imunogênicas de medicamentos contendo proteínas ou peptídeos, os pacientes podem desenvolver anticorpos antiliraglutida após o tratamento com Victoza®. Em média, 8,6% dos pacientes desenvolveram anticorpos. A formação de anticorpos não foi associada à redução da eficácia de Victoza®.

Reações no local de injeção:

Reações no local de injeção foram relatadas em aproximadamente 2% dos indivíduos tratados com Victoza® em estudos controlados de longa duração (26 semanas ou mais). Estas reações normalmente foram leves.

Pancreatite:

Pouquíssimos casos (< 0,2%) de pancreatite aguda foram relatados durante estudos clínicos de longa duração com Victoza®. Pancreatite também foi relatada no uso comercial. A incidência não é diferente da incidência na população de pacientes com diabetes tipo 2. Uma relação causal entre Victoza® e pancreatite não pode ser estabelecida ou excluída.

Eventos tireoidianos:

As taxas globais de eventos adversos tireoidianos em todos os estudos de duração intermediária e longa duração são de 33,5, 30,0 e 21,7 eventos por 1000 indivíduos por ano de exposição para liraglutida total, placebo e comparador total; 5,4, 2,1 e 1,2 eventos se referem, respectivamente, a eventos adversos sérios da tireoide.

Neoplasia da tireoide, aumento da concentração sanguínea de calcitonina e bócio foram os eventos adversos tireoidianos mais frequentemente relatados. As taxas em cada 1000 indivíduos por ano de exposição foram de 6,8, 10,9 e 5,4 em pacientes tratados com liraglutida em comparação com 6,4, 10,7 e 2,1 em pacientes tratados com placebo e de 2,4, 6,0 e 1,8 em pacientes tratados com o comparador, respectivamente.

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

10. SUPERDOSE

A partir de estudos clínicos e uso comercial, foram relatados até 40 vezes a dose de manutenção recomendada (72 mg).

Eventos relatados incluíram náusea e vômito graves. Nenhum dos relatos incluiu hipoglicemia grave. Todos os pacientes se recuperaram sem complicações.

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

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 04/06/2012



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

© 2012

Novo Nordisk A/S

Victoza[®] liraglutida

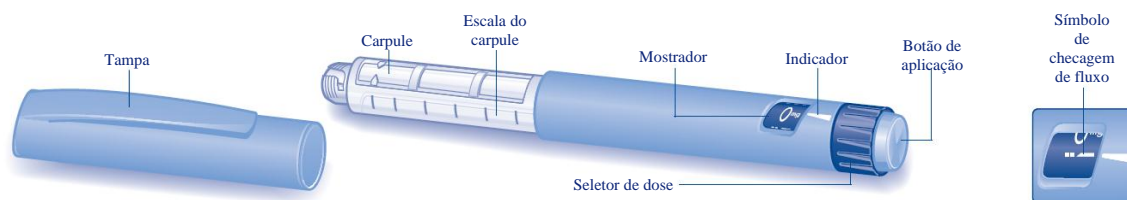
Instruções de uso

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

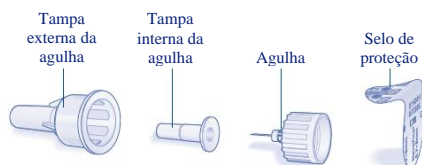
Seu sistema de aplicação Victoza[®] vem com 18 mg de liraglutida. Você pode selecionar doses de 0,6 mg, 1,2 mg e 1,8 mg.

O sistema de aplicação Victoza[®] foi desenvolvido para ser usado com agulhas descartáveis da Novo Nordisk.

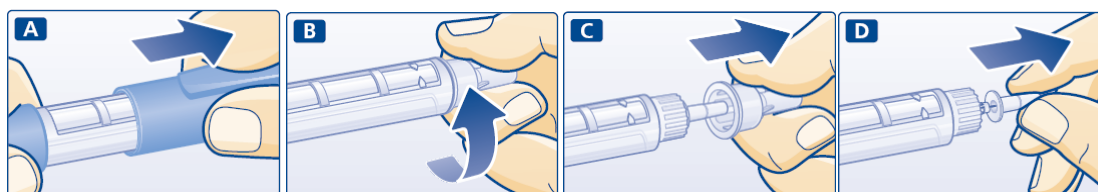
Sistema de Aplicação Victoza[®]



Agulha (exemplo)



Preparação do sistema de aplicação Victoza[®]

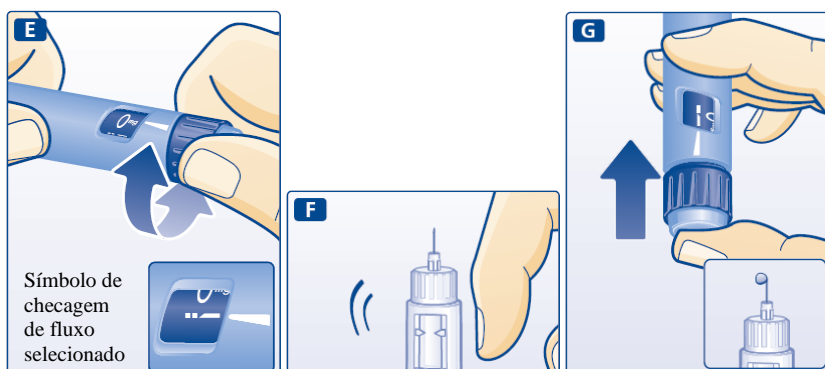


- A.** Tire a tampa do sistema de aplicação.
- B.** Remova o selo de proteção de uma agulha descartável nova. Rosqueie a agulha no sistema de aplicação de forma reta e firmemente.
- C.** Tire e guarde a tampa externa da agulha.
- D.** Tire e descarte a tampa interna da agulha.

- △ Sempre use uma agulha nova para cada aplicação, para prevenir contaminação.
- △ Tome cuidado para não entortar ou danificar a agulha.
- △ Nunca recoloque a tampa interna da agulha após removê-la. Isto reduz o risco de você se ferir com a agulha.

Verificação do fluxo de liraglutida

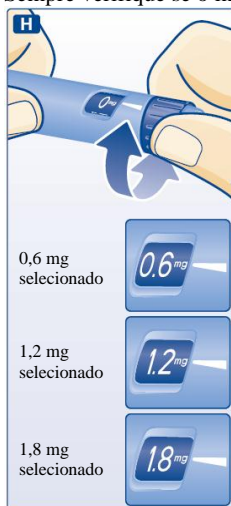
Antes de você aplicar a injeção com um sistema de aplicação novo, sempre verifique o fluxo de liraglutida, da seguinte forma:



- E.** Gire o seletor de dose até que o símbolo de checagem de fluxo fique alinhado com o indicador.
- F.** 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.
- G.** Mantenha a agulha apontada para cima e aperte o botão de aplicação até que 0 mg fique alinhado com o indicador. Repita os passos E a G até que uma gota de liraglutida apareça na ponta da agulha. Se nenhuma gota aparecer depois de seis vezes, troque a agulha e repita os passos E a G mais seis vezes. Se ainda não aparecer uma gota de liraglutida, o sistema de aplicação está quebrado 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.



- H.** 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. Prepare um novo sistema de aplicação para injeção e injete o número de mg que falta para completar sua dose.

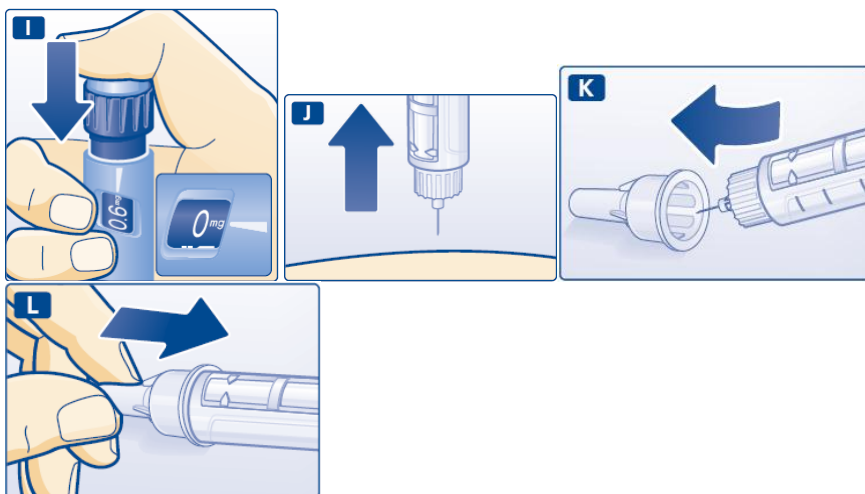
Injetar a dose completa com um novo sistema de aplicação:

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 de um novo sistema de aplicação.

- △ 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.
- △ 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.

Aplicação da injeção

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



- I.** 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. 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.
 - J.** 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.
 - K.** Coloque a agulha na tampa externa da agulha, sem tocar na tampa externa da agulha.
 - L.** 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. 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.
-
- △ Sempre remova a agulha após cada aplicação, e guarde seu sistema de aplicação Victoza® sem uma agulha acoplada.
 - △ Isto previne contaminação, infecção ou vazamento de liraglutida e também garante que a dose esteja correta.
 - △ Os responsáveis pelo cuidado dos pacientes devem ter cautela ao manusear agulhas usadas, para evitarem se ferir com elas.

Cuidados com seu sistema de aplicação Victoza®

Seu sistema de aplicação é preciso e seguro para usar, mas você deve cuidar dele:

- Não tente consertar ou desmontar seu sistema de aplicação.
- Mantenha seu sistema de aplicação longe de pó, sujeira e todos os tipos de líquidos.

- Limpe o sistema de aplicação com um pano umedecido com um sabão neutro. Não tente lavar, molhar ou lubrificar o sistema de aplicação – isto pode danificá-lo.

△ **Informações importantes**

- Não compartilhe seu sistema de aplicação Victoza® com outras pessoas.
- Mantenha seu sistema de aplicação Victoza® fora do alcance de outras pessoas, especialmente das crianças.