

LIRUX[®]
(liraglutida) EMS S.A.
SOLUÇÃO INJETÁVEL
6,0 mg/mL

IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

LIRUX[®]
liraglutida

APRESENTAÇÕES

LIRUX[®] (liraglutida) solução injetável de 6,0 mg/mL em caneta aplicadora (multidose e descartável) preenchida com 3 mL cada.

Embalagem contendo 1 ou 2 canetas aplicadoras preenchidas.

A caneta aplicadora de **LIRUX[®]** preenchida contém 18 mg de liraglutida em 3 mL e pode dispensar:

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

USO SUBCUTÂNEO

USO ADULTO E PEDIÁTRICO ACIMA DE 10 ANOS

COMPOSIÇÃO

Cada 1 mL de **LIRUX[®]** solução injetável contém:

Liraglutida.....6,0 mg/mL
veículo* q.s.p.....1 mL

*fosfato de sódio dibásico di-hidratado, propilenoglicol, fenol, ácido clorídrico, hidróxido de sódio, água para injeção.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

LIRUX[®] é indicado para o tratamento de 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 inadequado) ou em combinação com antidiabéticos orais e/ou insulina.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Cinco estudos clínicos fase 3a randomizados, duplo-cegos e controlados foram conduzidos em adultos para avaliar o efeito da liraglutida no controle glicêmico (Tabela 1). O tratamento com liraglutida produziu melhora clínica e estatisticamente significativa na hemoglobina glicada (HbA_{1c}), glicemia de jejum e glicemia pós-prandial, em comparação ao placebo^{1,2,3,4,5}. Estes estudos incluíram 3978 pacientes expostos com diabetes mellitus tipo 2 (2501 pacientes tratados com liraglutida), 53,7% de homens e 46,3% de mulheres, 797 pacientes (508 tratados com liraglutida) com idade ≥ 65 anos e 113 pacientes (66 tratados com liraglutida) com idade ≥ 75 anos^{1,2,3,4,5}.

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)^{6,7,8,9,10}.

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 cardiovascular¹¹.

- **Controle Glicêmico**

Monoterapia

A monoterapia com liraglutida durante 52 semanas resultou em reduções na HbA_{1c} 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 máxima¹ (Tabela 1).

Combinação com antidiabéticos orais

A liraglutida 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_{1c}), quando comparado aos pacientes tratados com placebo^{2,3,4,12} (Tabela 1).

Tabela 1. Estudos clínicos de fase 3 de liraglutida em monoterapia (52 semanas) e em combinação com antidiabéticos orais (26 semanas)^{1,2,4,5,12}

	N	HbA _{1c} média (%) Valor basal	HbA _{1c} média (%) Variação em relação ao valor basal	Pacientes (%) que atingiram HbA _{1c} <7%	Peso corporal médio (kg) Valor basal	Peso corporal médio (kg) Variação em relação ao valor basal
Monoterapia						
liraglutida 1,2 mg	251	8,18	-0,84*	42,8 ¹ , 58,3 ³	92,1	-2,05**
liraglutida 1,8 mg	246	8,19	-1,14**	50,9 ¹ , 62,0 ³	92,6	-2,45**
glimepirida 8 mg/dia	248	8,23	-0,51	27,8 ¹ , 30,8 ³	93,3	1,12
Combinação com metformina (2.000 mg/dia)						
liraglutida 1,2 mg	240	8,3	-0,97 [†]	35,3 ¹ , 52,8 ²	88,5	-2,58**
liraglutida 1,8 mg	242	8,4	-1,00 [†]	42,4 ¹ , 66,3 ²	88,0	-2,79**
Placebo	121	8,4	0,09	10,8 ¹ , 22,5 ²	91,0	-1,51
glimepirida 4 mg/dia	242	8,4	-0,98	36,3 ¹ , 56,0 ²	89,0	0,95
Combinação com glimepirida (4 mg/dia)						
liraglutida 1,2 mg	228	8,5	-1,08*	34,5 ¹ , 57,4 ²	80,0	0,32**
liraglutida 1,8 mg	234	8,5	-1,13**	41,6 ¹ , 55,9 ²	83,0	-0,23**
Placebo	114	8,4	0,23	7,5 ¹ , 11,8 ²	81,9	-0,10
rosiglitazona 4 mg/dia	231	8,4	-0,44	21,9 ¹ , 36,1 ²	80,6	2,11
Combinação com metformina (2.000 mg/dia) + rosiglitazona (4 mg duas vezes ao dia)						
liraglutida 1,2 mg	177	8,48	-1,48	57,5 ¹	95,3	-1,02
liraglutida 1,8 mg	178	8,56	-1,48	53,7 ¹	94,9	-2,02
Placebo	175	8,42	-0,54	28,1 ¹	98,5	0,60
Combinação com metformina (2.000 mg/dia) + glimepirida (4 mg/dia)						
liraglutida 1,8 mg	230	8,3	-1,33*	53,1 ¹	85,8	-1,81**
Placebo	114	8,3	-0,24	15,3 ¹	85,4	-0,42
insulina glargina4	232	8,1	-1,09	45,8 ¹	85,2	1,62

Combinação com iSGLT2⁵ ± metformina (≥ 1.500 mg/dia)						
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, †Não-inferioridade (p < 0,0001) vs. comparador ativo

¹todos os pacientes; ²monoterapia prévia com ADO;

³pacientes tratados previamente com dieta

⁵Liraglutida em combinação com iSGLT2 foi investigada em todas as doses aprovadas de iSGLT2

⁴a 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 glargina⁵

Automedição 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 ^a
≥6,7 mmol/L (≥120 mg/dL)	2 UI

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

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 alcançando o alvo de HbA_{1c} < 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_{1c} (-0,73% para liraglutida vs. -0,40% para o comparador) e peso corporal (-3,03 vs. 0,72 kg). A taxa de episódios de hipoglicemias (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)⁹.

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_{1c} em 0,54% em relação ao valor basal, quando comparado com os 0,20% de liraglutida 1,8 mg com metformina e ao grupo de controle com metformina. A perda de peso foi sustentada. Houve um pequeno aumento na taxa de episódios de hipoglicemias leve (0,23 vs. 0,03 eventos por paciente anos)⁸.

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_{1c} média era de 8,7% para liraglutida e placebo. Na semana 26, a alteração média estimada de HbA_{1c} 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]_{95% de IC}. 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 “REAÇÕES ADVERSAS”)¹¹.

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_{1c} após 26 semanas (-1,05% vs. -0,38%). Significativamente mais pacientes alcançaram HbA_{1c} 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.¹⁰

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

A monoterapia com liraglutida resultou em uma maior proporção, de forma estatisticamente significativa, de pacientes que alcançaram uma HbA_{1c} < 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_{1c} ≤ 6,5% em 26 semanas, em comparação aos pacientes tratados com estes agentes isoladamente^{1,2,3,4,12}.

Glicemia de jejum

O tratamento com liraglutida 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^{1,2,3,4,5}.

Glicemia pós-prandial

Liraglutida reduziu a glicemia pós-prandial em todas as três refeições diárias em 31-49 mg/dL (1,68-2,71 mmol/L)^{2,3,4,5}.

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)^{1,3,4,5}.

Peso corporal

A liraglutida 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^{3,4,5,12}.

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

Avaliação cardiovascular

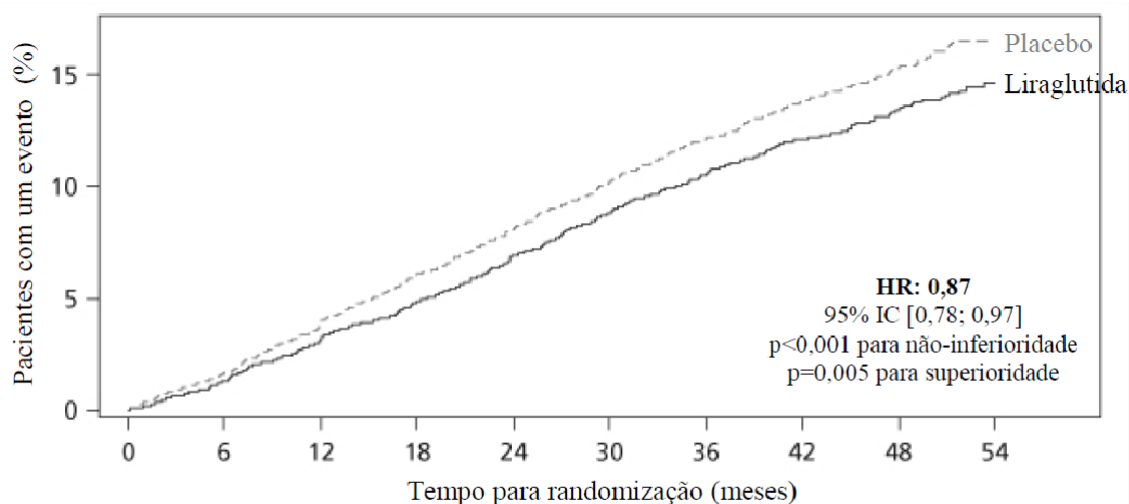
A análise post-hoc dos principais eventos adversos cardiovasculares graves (morte cardiovascular, infarto do miocárdio, acidente vascular cerebral) de todos os estudos intermediários e de longa duração de fase 2 e 3 (variando de 26 até 100 semanas de duração) incluindo 5.607 pacientes (3.651 expostos 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_{1c} e apresentando fatores de risco cardiovasculares (CV).

O desfecho primário ou *status* vital no final do estudo estava disponível para 99,7% e 99,6% dos participantes randomizados para liraglutida e placebo, respectivamente. A duração da observação foi de no mínimo 3,5 anos até um máximo de 5 anos. A população do estudo incluiu pacientes ≥ 65 anos (n=4.329) e ≥ 75 anos (n=836) e pacientes com insuficiência renal leve (n=3.907), moderada (n=1.934) ou grave (n=224). A idade média foi de 64 anos de idade e a média de IMC foi de 32,5 kg/m². A duração média do diabetes era de 12,8 anos¹¹.

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. A liraglutida foi superior em prevenir MACE *versus* placebo (**Figura 1**). A razão do risco relativo foi consistentemente abaixo de 1 para todos os 3 componentes MACE¹¹.

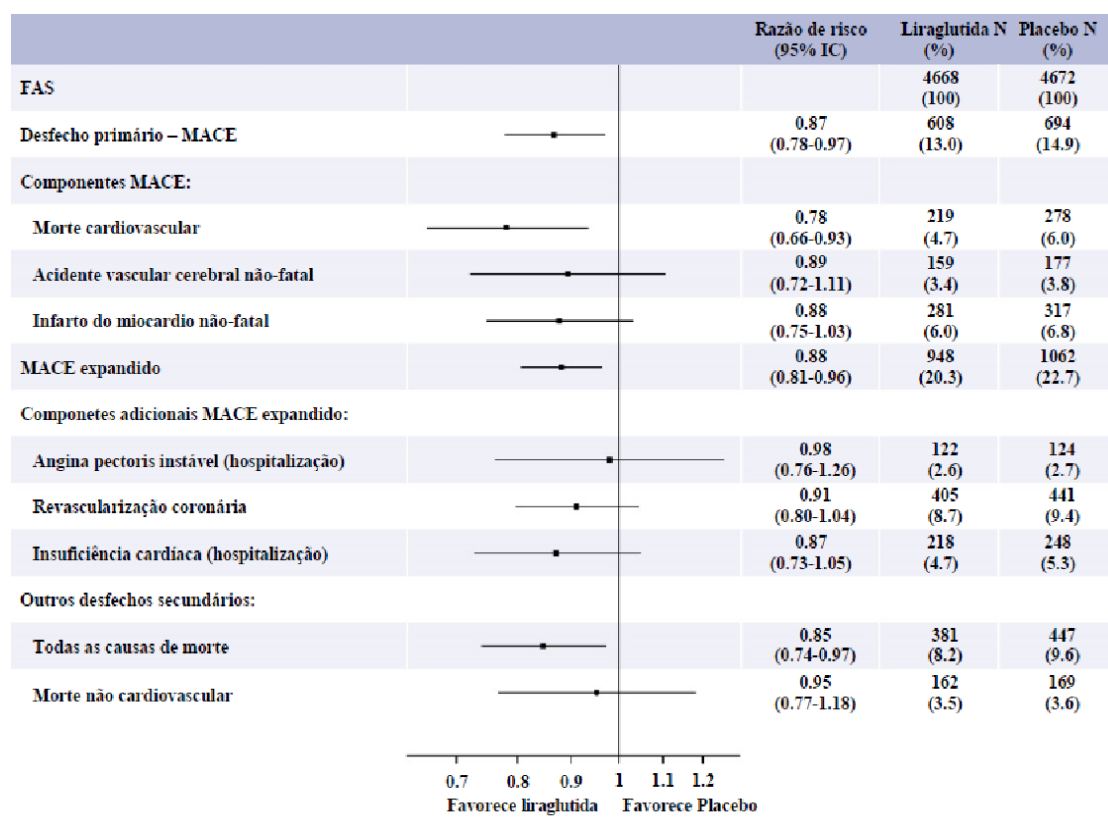
A liraglutida também reduziu significativamente o risco de MACE expandido (MACE primário, angina pectoris instável levando a hospitalização, revascularização coronária, ou hospitalização devido à insuficiência cardíaca) e outros desfechos secundários¹¹ (**Figura 2**).



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

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

Figura 1. Curva de Kaplan Meier do tempo para primeiro MACE – população FAS¹¹



FAS: conjunto de análise completa IC: intervalo de confiança

MACE: Evento adverso cardiovascular maior

%: proporção de pacientes com um evento

N: número de indivíduo

Figura 2. Gráfico Forest de análise individual dos tipos de eventos cardiovasculares – população FAS¹¹

Uma redução significativa e sustentada na HbA_{1c} a partir do basal até 36 meses foi observada com liraglutida *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 liraglutida *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])¹¹.

Pressão arterial e frequência cardíaca

Ao longo da duração dos estudos de fase 3a, liraglutida 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 mmHg¹¹.

Um aumento médio na frequência cardíaca, a partir do basal de 2 a 3 batimentos cardíacos por minuto foi observado com liraglutida nos estudos clínicos de longa duração incluindo o LEADER. No estudo LEADER, não foi observado qualquer impacto clínico em longo prazo no risco eventos cardiovasculares, devido ao aumento da frequência cardíaca¹¹.

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 retinopatia¹¹.

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_{1C} 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_{1C} 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_{1C} do início até a 26^a 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_{1C} < 7,0% e HbA_{1C} ≤ 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 tratamento¹³.

Tabela 2. HbA_{1C} – alteração a partir do basal – PMM – FAS¹³

	Alteração estimada a partir do basal		Diferença estimada	IC 95%	Valor p	
	liraglutida	placebo				
HbA _{1C}						
Basal %	(mmol/mol)	7,87 (62,5)	7,69 (60,5)			
Semana 26*	%-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]	
Semana 52	%-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 liraglutida 1,8 mg com lixisenatida 20 µg em 404 pacientes com controle glicêmico inadequado (média HbA_{1C} 8,4%) em tratamento com metformina, liraglutida foi superior a lixisenatida na redução de HbA_{1C} após 26 semanas de tratamento (-1,83% vs. -1,21%, p < 0,0001). Um número significativamente maior de pacientes alcançou uma HbA_{1C} abaixo de 7% com liraglutida quando comparado a lixisenatida (74,2% vs. 45,5%, p < 0,0001), assim como uma meta de HbA_{1C} abaixo ou igual a 6,5% (54,6% vs. 26,2%, p < 0,0001). Perda de peso foi observada em ambos os braços de tratamento (-4,3 Kg com liraglutida e -3,7 Kg com lixisenatida). Eventos adversos gastrointestinais foram mais frequentemente relatados com liraglutida (43,6% vs.

37,1%)¹⁴.

Em um estudo clínico aberto, comparando a eficácia e segurança de liraglutida (1,2 mg e 1,8 mg) e sitagliptina (um inibidor de DPP-4, 100 mg) em pacientes inadequadamente controlados com metformina (HbA_{1C} média 8,5%), liraglutida em ambas as doses foi estatisticamente superior ao tratamento com sitagliptina na redução da HbA_{1C} após 26 semanas (-1,24%, - 1,50% vs. -0,90%, p<0,0001). Pacientes tratados com liraglutida tiveram uma diminuição significativa no peso corporal comparado com os pacientes tratados com sitagliptina (-2,9 kg e -3,4 kg vs. -1,0 kg, p<0,0001). Uma maior proporção de pacientes tratados com liraglutida relatou náusea transitória vs. pacientes tratados com sitagliptina (20,8% e 27,1% para liraglutida vs. 4,6% para sitagliptina). As reduções na HbA_{1C} e a superioridade *versus* sitagliptina observadas após 26 semanas de tratamento com liraglutida (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 liraglutida após 52 semanas de tratamento resultou em redução adicional e estatisticamente significativa na HbA_{1C} (-0,24% e -0,45%, 95% IC: -0,41 a -0,07 e -0,67 a -0,23) na semana 78, mas um grupo controle formal não estava disponível⁷.

Em um estudo comparando a eficácia e segurança de liraglutida 1,8 mg uma vez ao dia e exenatida 10µg duas vezes ao dia em pacientes inadequadamente controlados com metformina e/ou sulfonilureia (HbA_{1C} média 8,3%), liraglutida foi estatisticamente superior tratamento com exenatida na redução da HbA_{1C} 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_{1C} abaixo de 7% com liraglutida 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 liraglutida após 26 semanas de tratamento resultou em redução adicional e estatisticamente significativa na HbA_{1C} (- 0,32%, 95% IC: - 0,41 para - 0,24) na semana 40, mas um grupo de controle formal não estava disponível. Durante as 26 semanas, 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 eventos⁶.

Referências bibliográficas

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 sulphonylurea 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, Filetto 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, 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 ($AUC_{\tau/24}$) atingiu aproximadamente 34 nmol/L (peso corporal médio de aproximadamente 76 kg). A exposição de liraglutida diminuiu 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 [³H]-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 [^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 a 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 "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

LIRUX® não deve ser usado em pacientes com diabetes mellitus tipo 1 ou para o tratamento de cetoacidose diabética.

LIRUX® 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 “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 **LIRUX®** 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, **LIRUX®** 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 **LIRUX®**. Pacientes tratados com **LIRUX®** 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 **LIRUX®** em combinação com sulfonilureia ou insulina podem ter um risco aumentado de hipoglicemia (vide “REAÇÕES ADVERSAS”). O risco de hipoglicemia pode ser diminuído pela redução na dose da sulfonilureia ou da insulina.

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

Excipientes

LIRUX® 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 **LIRUX®** podem causar degradação da liraglutida. Na ausência de estudos de compatibilidade, **LIRUX®** 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 **LIRUX**[®] em mulheres grávidas. Estudos em animais mostraram toxicidade reprodutiva (vide “Dados de segurança pré-clínica” na seção “3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS”). O risco potencial para humanos é desconhecido. **LIRUX**[®] 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 **LIRUX**[®] 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 vide “3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS”). Devido à falta de experiência, **LIRUX**[®] 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

LIRUX[®] 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 **LIRUX**[®] 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) 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 liraglutida 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 liraglutida em paciente sob uso de varfarina ou outros derivados cumarínicos, é recomendado um monitoramento mais frequente da INR (razão normalizada internacional).
- paracetamol: a liraglutida não alterou a exposição global do paracetamol após uma dose única de 1000 mg. A C_{max} do paracetamol foi reduzida em 31% e o t_{max} mediano foi atrasado 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 1h para 3h 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 prolongamento 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 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 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

Armazenar em geladeira. Proteger da luz. Manter longe do compartimento do congelador. Não congelar.

O prazo de validade do medicamento a partir da data de fabricação é de 18 meses.

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.

Após aberto, válido por 4 semanas em geladeira.

Manter na embalagem original e a caneta aplicadora tampada para proteger da luz.

LIRUX[®] não deve ser utilizado se tiver sido congelado. Características físicas e organolépticas

LIRUX[®] é uma solução injetável límpida e incolor.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Transporte:

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

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Método de administração

LIRUX[®] é administrado uma vez ao dia a qualquer horário, independentemente das refeições, e pode ser injetado por via subcutânea no abdômen, coxa ou parte superior do braço. O local de administração e o horário podem ser alterados sem ajuste da dose. Entretanto, é preferível que **LIRUX[®]** 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”).

LIRUX[®] não deve ser administrado por via intravenosa ou intramuscular.

As instruções para usar a caneta aplicadora de **LIRUX**[®] encontram-se ao final deste item.

Precauções especiais para manuseio e descarte

LIRUX[®] pode ser administrado com agulhas de até 8 mm de comprimento. Sua caneta aplicadora foi desenvolvida para ser utilizada com agulhas descartáveis **BD Ultra Fine Nano 4mm ou BD Micro-fine – 32 g – 0,23mm x 4mm**. 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” presentes nesse item, e guardar a caneta aplicadora 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 sua caneta aplicadora 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 da caneta aplicadora ou reutilizá-la. Uma vez vazia, ela deve ser descartada.

No caso de esquecimento de uma dose, **LIRUX**[®] 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, **LIRUX**[®] 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 **LIRUX**[®] 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 **LIRUX**[®] 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 “ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES”). A combinação com sulfonilureia é válida somente para pacientes adultos.

A auto monitoração da glicemia não é necessária para ajustar a dose de **LIRUX**[®]. A auto monitoração da glicemia é necessária para ajustar a dose de sulfonilureia e insulina, particularmente quando a terapia com **LIRUX**[®] 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,” em “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, **LIRUX**[®] não é recomendado para uso nesses pacientes (vide “PROPRIEDADES FARMACOCINÉTICAS” em “CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS”).

- Pacientes com insuficiência hepática: não é recomendado o ajuste da dose em pacientes com insuficiência hepática leve ou moderada. **LIRUX**[®] 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, **LIRUX**[®] pode ser adicionado ao tratamento existente com metformina, ou metformina em combinação com insulina basal. Quando **LIRUX**[®] é adicionado ao tratamento com insulina basal, deve ser considerada a redução da dose de insulina para minimizar o risco de hipoglicemia (vide “ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES”). A auto monitoração da glicemia não é necessária para ajustar a dose de **LIRUX**[®]. Porém, ao iniciar o tratamento com **LIRUX**[®] em combinação com insulina basal, a auto monitoração da glicemia pode se tornar necessária para ajustar a dose da insulina.

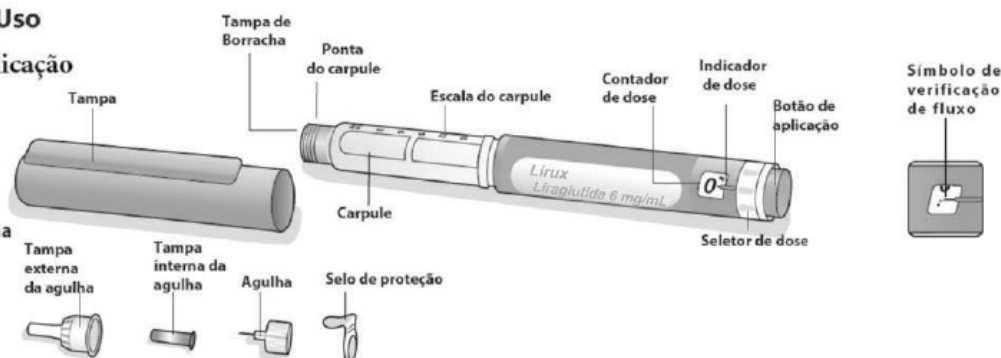
INSTRUÇÃO DE USO

Instrução de Uso

sistema de aplicação

LIRUX
(liraglutida)

Exemplo de agulha



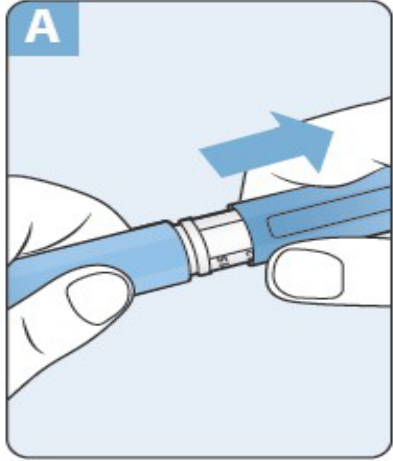

- Primeiramente leia a bula que acompanha o medicamento **LIRUX**[®] e então leia as Instruções de Uso para informações de como usar corretamente a caneta aplicadora **LIRUX**[®];
- As Instruções de Uso não substituem a conversa com seu médico sobre sua condição de saúde e seu tratamento;
- Nunca compartilhe sua caneta aplicadora ou agulhas com outras pessoas, você pode passar ou pegar uma grave infecção;
- A caneta aplicadora **LIRUX**[®] é de uso individual, pré-preenchido, contendo 3 mL de solução injetável de liraglutida, capaz de entregar doses de 0,6 mg, 1,2 mg ou 1,8 mg. O número de doses depende da dose prescrita para você. Seu médico informará a dose que você deverá usar;
- A caneta aplicadora **LIRUX**[®] deverá ser usada com agulhas descartáveis de até 8mm, agulhas descartáveis da BD Medical, BD Ultra Fine Nano 4mm ou BD Micro-fine – 32 g – 0,23mm x 4mm;

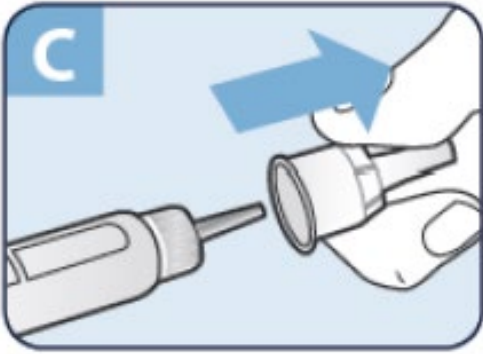
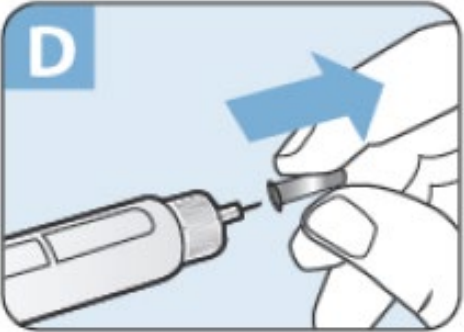


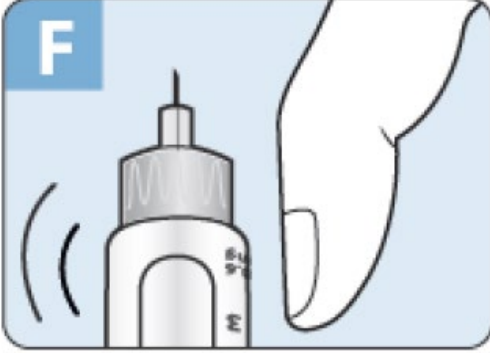


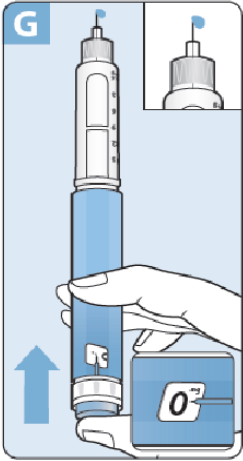
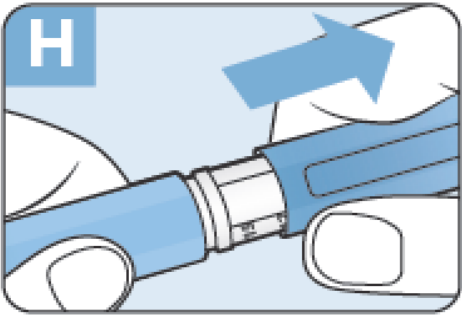
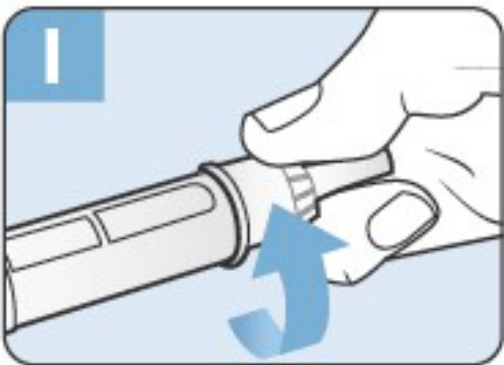
Informações Importantes

<ul style="list-style-type: none"> • Para evitar contaminação sempre utilize uma agulha nova a cada injeção; • Mude o local da injeção todos os dias para diminuir o risco de desenvolvimento de caroços. • Sempre remova a agulha após cada aplicação, e guarde sua caneta aplicadora sem uma agulha acoplada. Isto reduz o risco de contaminação, infecção, vazamento de liraglutida, entupimento da agulha e dose imprecisa; • Mantenha sua caneta aplicadora LIRUX® longe do alcance das crianças; • Se você derrubar sua caneta aplicadora LIRUX®, repita as etapas para verificação de fluxo antes de aplicar a injeção (etapas de 1 à 4); • Tome cuidado para não entortar ou danificar a agulha; • Não use a escala do carpule para medir a quantidade de liraglutida a ser aplicada; • Cuidado ao manusear as agulhas para não se ferir; • Você pode usar a caneta aplicadora LIRUX® até 4 semanas após o primeiro uso armazenado em geladeira.

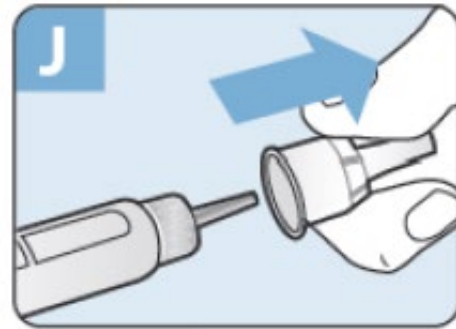
Primeira Vez Que Usar Uma Nova Caneta Aplicadora

<p>1 – Checar a caneta aplicadora LIRUX®</p> <ul style="list-style-type: none"> • Lave suas mãos com água e sabão; • Verifique o nome e a cor do rótulo da sua caneta aplicadora para ter certeza que ela contém LIRUX®. • Retire a tampa da caneta aplicadora; • Verifique se a solução no carpule está límpida, incolor e sem partículas. Se LIRUX® estiver turvo, não utilize a caneta aplicadora. • Limpe a tampa de borracha com algodão embebido em álcool. 	
<p>2 – Colocar a agulha</p> <ul style="list-style-type: none"> • Remova o selo de proteção de uma agulha nova; • Empurre a agulha na caneta aplicadora de forma reta, em seguida rosqueie até ficar firme. 	

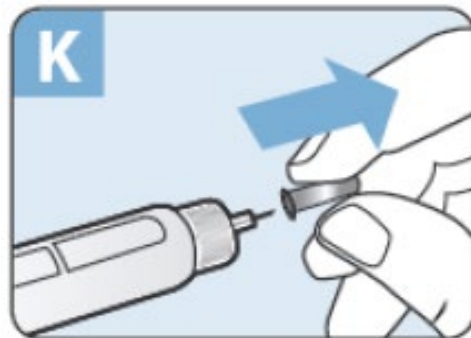
<ul style="list-style-type: none"> • Puxe a tampa externa da agulha e a guarde para ser usada depois; • Você precisará dela após a injeção para remover a agulha da caneta aplicadora com segurança. 	
<ul style="list-style-type: none"> • Puxe a tampa interna da agulha e jogue-a fora; • Uma gota de LIRUX® poderá aparecer na ponta da agulha. Isto é normal, mesmo assim você ainda deve verificar o fluxo de LIRUX® se estiver utilizando uma nova caneta aplicadora pela primeira vez. 	
<p>3 – Verificação de fluxo</p> <ul style="list-style-type: none"> • Essa etapa é feita apenas uma vez para cada nova caneta aplicadora, e deve ser realizada somente antes do primeiro uso do nova caneta aplicadora; • Gire o seletor de dose até que o contador de dose mostre o símbolo de verificação de fluxo (); • Se sua caneta aplicadora LIRUX® já estiver em uso, vá direto para o item “5. Selecione sua dose”. 	
<p>4 – Prepare a caneta aplicadora</p> <ul style="list-style-type: none"> • Segure a caneta aplicadora 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. 	

<ul style="list-style-type: none"> • Mantenha a agulha apontada para cima e aperte o botão de aplicação até que 0 mg fique alinhado com o indicador de dose; • Uma gota de LIRUX[®] deve aparecer na ponta da agulha. Se nenhuma gota aparecer, repita os passos das figuras E a G por até 6 vezes, até que apareça uma gota do medicamento na ponta da agulha; • Caso ainda não apareça nenhuma gota de LIRUX[®], troque a agulha e repita os passos das figuras E a G mais uma vez; • Não utilize a caneta aplicadora se a gota de LIRUX[®] não aparecer. Isso indica que a caneta aplicadora está danificada e você deve usar uma nova. 	
<ul style="list-style-type: none"> • Uso Na Rotina Do Dia A Dia 	
<p>5 - Checar a caneta aplicadora LIRUX[®]</p> <ul style="list-style-type: none"> • Lave suas mãos com água e sabão; • Verifique o nome e a cor do rótulo do sua caneta aplicadora para ter certeza de que ele contém LIRUX[®]; • Retire a tampa da caneta aplicadora; • Verifique se a solução no carpule está límpida, incolor e sem partículas. Caso negativo, não utilize a caneta aplicadora; • Limpe a tampa de borracha com algodão umedecido em álcool. 	
<p>6 - Colocar a agulha</p> <ul style="list-style-type: none"> • Remova o selo de proteção de uma agulha nova; • Empurre a agulha na caneta aplicadora de forma reta, em seguida rosqueie até ficar firme. 	

- **Puxe a tampa externa da agulha** e guarde-a para ser usada depois;
- Você precisará dela após a injeção para remover a agulha da caneta aplicadora com segurança.

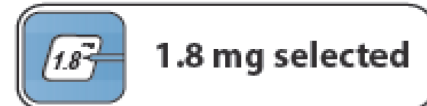
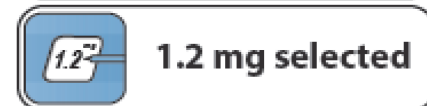
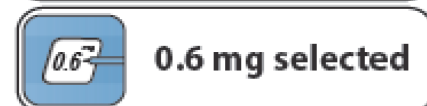
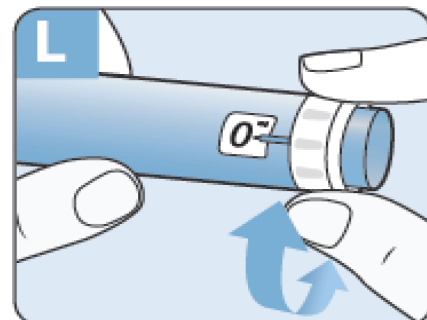


- **Puxe a tampa interna da agulha e jogue-a fora.**
- Uma gota de **LIRUX®** poderá aparecer na ponta da agulha. Isto é normal.



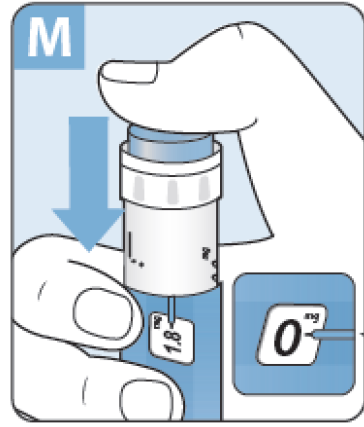
7 - Seleção da dose

- 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, a caneta aplicadora pode entregar 0,6 mg (dose inicial), 1,2 mg ou 1,8 mg de liraglutida;
- Tenha certeza que sabe qual a dose de **LIRUX®** foi prescrita para você;
- Você ouvirá um clique cada vez que girar o seletor de dose. Não utilize o número de cliques para selecionar a sua dose;
- Se você selecionar 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 da caneta aplicadora.

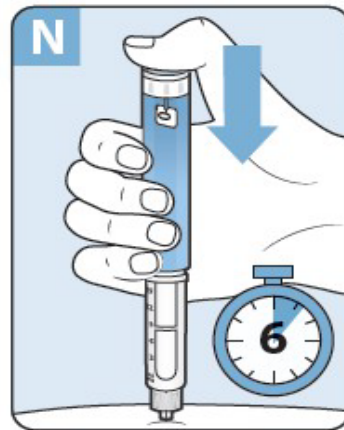


8- Injetar a dose

- Insira a agulha na sua pele usando a técnica de injeção mostrada por seu médico ou enfermeiro. Você poderá injetar na parte da frente das coxas, na frente da cintura (abdome), ou na parte superior do braço;
- Não injete **LIRUX**[®] na veia ou no músculo;
- Pressione o botão de aplicação para injetar, até que 0 mg fique alinhado com o indicador de dose;
- 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.

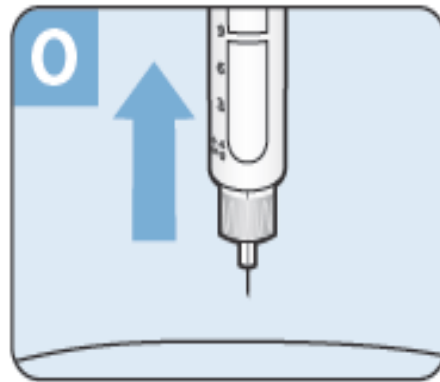


- Mantenha o botão de aplicação pressionado para que a agulha fique sob a pele durante pelo menos 6 segundos. Isto assegura que você receba sua dose completa;
- Altere sempre o local da injeção escolhido para cada dose, não use o mesmo local de injeção já utilizado.



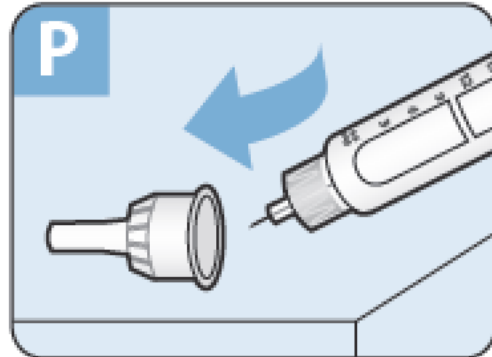
9 - Retire a agulha.

- Depois disso, pode aparecer uma gota de **LIRUX**[®] na ponta da agulha. Isto é normal e não afeta a dose que você acabou de aplicar.
- Se aparecer sangue no local após retirar a agulha da sua pele, faça uma leve pressão no local, mas não esfregue a área.



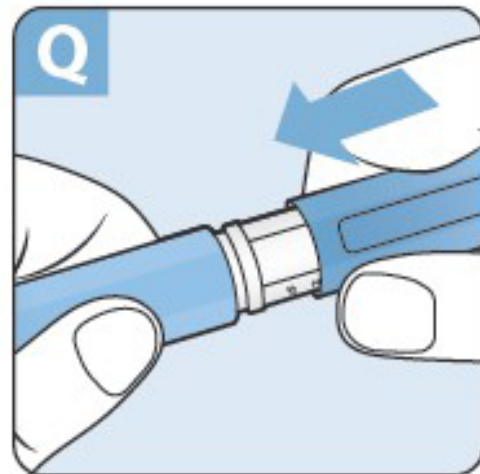
10 – Remova e descarte a agulha

- Apoie a tampa externa da agulha sobre uma superfície reta e conduza a caneta aplicadora até a tampa, sem tocar na agulha ou na tampa externa da agulha;
- Nunca tente colocar a tampa interna da agulha, você poderá se ferir;
- Quando a agulha estiver coberta, empurre a tampa externa da agulha, com cuidado, completamente para dentro. Então desenrosque a agulha. Descarte a agulha com cuidado e recoloque a tampa da caneta aplicadora;
- Quando a caneta aplicadora estiver vazia, descarte-a com cuidado, sem uma agulha rosqueada;
- Descarte a caneta aplicadora e a agulha de acordo com o item “Descarte” do item “5. Onde, como e por quanto tempo posso guardar este medicamento?”;
- **Não jogue a agulha no lixo doméstico.**



Cuidados com a sua caneta aplicadora

- Sempre remova a agulha após cada aplicação, e guarde sua caneta aplicadora sem uma agulha rosqueada. Isto reduz o risco de contaminação, infecção, vazamento de liraglutida, entupimento da agulha e dose incorreta;
- **Após remover a agulha, feche a caneta aplicadora LIRUX® com a tampa;**
- Não tente repor o conteúdo da caneta aplicadora. Uma vez que estiver vazia, ela deve ser descartada;
- Não tente consertar sua caneta aplicadora ou desmontá-la;
- Mantenha a caneta aplicadora longe de pó, sujeira e todos os tipos de líquidos;
- Se for necessário limpar a caneta aplicadora limpe com um pano limpo e umedecido.



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 **LIRUX**[®] 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 **LIRUX**[®] 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 liraglutida foi utilizada em combinação com sulfonilureia. Hipoglicemia grave foi observada principalmente em combinação com sulfonilureia.

Lista de Reações Adversas:

A tabela 3 lista 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 subcutâneo		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 liraglutida em monoterapia, as taxas de hipoglicemia relatadas com liraglutida foram menores que as relatadas por pacientes tratados com comparador ativo (glimpirida). 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 liraglutida foi combinado com uma sulfonilureia (0,02 eventos/paciente ano). Pouquíssimos episódios (0,001 eventos/paciente ano) foram observados com a administração de liraglutida 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 “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 “ 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 liraglutida (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 liraglutida (hipoglicemia grave foi definida como um episódio que requereu assistência de outra pessoa para administrar ativamente carboidratos, glucagon ou outras ações de ressuscitação).

Eventos adversos gastrointestinais:

Quando liraglutida 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 liraglutida foi combinada 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 liraglutida.

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 liraglutida.

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

liraglutida.

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 liraglutida. 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 “**RESULTADOS DE EFICÁCIA**”).

Amiloidose cutânea:

Amiloidose cutânea pode ocorrer no local da injeção (vide “**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 liraglutida 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 liraglutida. 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 seção “**2. RESULTADOS DE EFICÁCIA**” “**5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES**”).

Reações alérgicas:

Reações alérgicas incluindo urticária, erupção cutânea e prurido também foram relatadas no uso comercial de liraglutida.

Poucos casos de reação anafilática com sintomas adicionais como hipotensão, palpitação, dispneia e edema foram relatados no uso comercial de liraglutida. Poucos casos (0,05%) de angioedema foram relatados durante todos os estudos clínicos de longa duração com liraglutida.

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 aconteceu no grupo tratado com liraglutida.

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 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.

III - DIZERES LEGAIS

Registro: 1.0235.1447

Registrado por: **EMS S/A**

Rod. Jornalista Francisco Aguirre Proença, KM 08 Bairro Chácara Assay
Hortolândia/SP - CEP: 13186-901 CNPJ: 57.507.378.0003-65

Indústria Brasileira

Produzido por: **RIO BIOFARMA BRASIL LTDA**

Hortolândia/SP

VENDA SOB PRESCRIÇÃO - COM RETENÇÃO DA RECEITA

SAC: 08000 19 19 14



Bula-prof-350685-EMS-v1

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Nº. expediente	Assunto	Data do expediente	Nº. expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
29/07/2025	0982073/25-9	10458 - MEDICAMENTO NOVO - Inclusão Inicial de Texto de Bula - publicação no Bulário RDC 60/12	01/09/2022	4645166/22-8	10775 - MEDICAMENTO NOVO - Registro de Medicamento com mesmo IF A de Medicamento Novo já registrado	24/12/2024	Submissão eletrônica para disponibilização do texto de bula no Bulário eletrônico da ANVISA.	VP/VPS	Solução Injetável 6 mg/mL. Embalagem contendo 1 ou 2 canetas aplicadoras preenchidas.
-	-	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - publicação no Bulário RDC 60/12	-	-	-	-	6. COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO? -INSTRUÇÃO DE USO 8. QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR? III - DIZERES LEGAIS 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR -INSTRUÇÃO DE USO 10. REAÇÕES ADVERSAS III - DIZERES LEGAIS	VP/VPS	Solução Injetável 6 mg/mL. Embalagem contendo 1 ou 2 canetas aplicadoras preenchidas.