

**OLIRE®**  
(liraglutida)

EMS S.A.

SOLUÇÃO INJETÁVEL

6,0 mg/mL

## IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

**OLIRE®**  
**liraglutida**

### APRESENTAÇÕES

**OLIRE®** (liraglutida) solução injetável de 6,0 mg/mL. em caneta aplicadora (multidose e descartável) preenchida com 3 mL.

Embalagem contendo 1 ou 3 canetas aplicadoras preenchidas com 3 mL cada.

A caneta aplicadora preenchida possui 18 mg em 3 mL e pode dispensar doses de 0,6 mg, 1,2 mg, 1,8 mg, 2,4 mg ou 3,0 mg.

### USO SUBCUTÂNEO USO ADULTO E PEDIÁTRICO ACIMA DE 12 ANOS

#### COMPOSIÇÃO

Cada 1 ml de **OLIRE®** solução injetável contém:  
liraglutida..... 6,0 mg  
veículo\* q.s.p..... 1 mL  
\*fosfato de sódio dibásico, propilenoglicol, fenol, ácido clorídrico, hidróxido de sódio, água para injeção.

### INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

#### 1. INDICAÇÕES

##### • **Adultos**

**OLIRE®** é indicado em associação a uma dieta hipocalórica e aumento do exercício físico para controle crônico de peso em adultos com Índice de Massa Corporal (IMC) de:

- 30 kg/m<sup>2</sup> ou maior (obesidade) ou,
- 27 kg/m<sup>2</sup> ou maior (sobrepeso) na presença de pelo menos uma comorbidade relacionada ao peso, como disglucemia (pré-diabetes e diabetes *mellitus* tipo 2), hipertensão arterial, dislipidemia ou apneia obstrutiva do sono.

##### • **Adolescentes (≥ 12 anos)**

**OLIRE®** é indicado em associação a dieta saudável e atividade física para controle de peso em adolescentes a partir de 12 anos com:

- peso corporal acima de 60 kg e
- obesidade (IMC correspondendo a ≥30 kg/m<sup>2</sup> para adultos por pontos de corte internacionais)\*.

\* Pontos de corte de IMC IOTF (do inglês, *International Obesity Task Force*) para obesidade por sexo e idade entre 12 – 18 anos (vide tabela 1):

**Tabela 1. Pontos de corte de IMC IOTF para obesidade por sexo entre 12 – 18 anos**

Idade (anos)	IMC correspondente a 30 kg/m <sup>2</sup> para adultos de acordo com os pontos de corte internacional (IMC IOTF)	
	Masculino	Feminino
12	26,02	26,67
12,5	26,43	27,24
13	26,84	27,76
13,5	27,25	28,20
14	27,63	28,57
14,5	27,98	28,87
15	28,30	29,11
15,5	28,60	29,29
16	28,88	29,43

16,5	29,14	29,56
17	29,41	29,69
17,5	29,70	29,84
18	30,00	30,00

## 2- RESULTADOS DE EFICÁCIA

A eficácia e segurança de liraglutida para controle crônico de peso juntamente com o consumo calórico reduzido e aumento na atividade física foram estudadas em quatro estudos clínicos fase 3 randomizados, duplo-cegos, controlados por placebo, que incluíram um total de 5.358 pacientes adultos. Em todos os estudos indivíduos foram instruídos a seguir uma dieta com redução calórica (déficit de 500kcal/dia) e um programa de exercícios físicos durante a duração dos estudos.

Todos os estudos incluíram um período de quatro semanas de aumento da dose e avaliaram o efeito de liraglutida uma vez ao dia. Os quatro estudos foram:

**Estudo 1 (SCALE Obesidade & Pré-Diabetes – 1839):** um total de 3.731 pacientes com obesidade (IMC  $\geq 30$  kg / m<sup>2</sup>) ou sobrepeso (IMC  $\geq 27$  kg / m<sup>2</sup>) com dislipidemia e/ou hipertensão foram estratificados de acordo com o estado pré-diabetes na triagem e IMC basal ( $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup> ou  $<30$  kg/m<sup>2</sup>). Todos os 3.731 pacientes foram randomizados para 56 semanas de tratamento e os 2.254 pacientes com pré-diabetes na triagem foram randomizados para 160 semanas de tratamento seguido de um período de acompanhamento observacional de 12 semanas sem medicamento/placebo. A intervenção no estilo de vida sob a forma de uma dieta de restrição energética e aconselhamento sobre exercício físico foi a terapia de base para todos os pacientes<sup>1,2</sup>.

A parte de 56 semanas do estudo 1 avaliou a perda de peso corporal em todos os 3.731 pacientes randomizados (2.590 concluintes)<sup>1</sup>.

A parte de 160 semanas do estudo 1 avaliou o tempo até o início do diabetes tipo 2 em 2.254 pacientes randomizados com pré-diabetes (1.128 concluintes)<sup>2</sup>.

**Estudo 2 (SCALE Diabetes – 1922):** estudo de 56 semanas avaliando a redução de peso em 846 pacientes randomizados (628 concluintes) com obesidade ou sobrepeso e diabetes *mellitus* tipo 2 insuficientemente controlada (HbA<sub>1c</sub> na faixa de 7-10%). O tratamento de base no início do estudo foi dieta e exercício, metformina, uma sulfonilureia, uma glitazona como agente único ou em qualquer combinação destes<sup>3</sup>.

**Estudo 3 (SCALE Apneia do sono – 3970):** estudo de 32 semanas avaliando a gravidade da apneia do sono e redução de peso em 359 pacientes randomizados (276 concluintes) com obesidade e apneia obstrutiva do sono moderada ou grave<sup>4</sup>.

**Estudo 4 (SCALE Manutenção - 1923):** estudo de 56 semanas avaliando manutenção e perda de peso em 422 pacientes randomizados (305 concluintes) com obesidade ou sobrepeso com hipertensão e/ou dislipidemia após perda de peso inicial  $\geq 5\%$  com dieta hipocalórica<sup>5</sup>.

Nos estudos 1, 3 e 4 os pacientes com diabetes *mellitus* tipo 2 foram excluídos<sup>1,2,4,5</sup>.

Definição geral de pacientes com obesidade e sobrepeso adotada nos estudos:

- obesidade IMC  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup>
- sobrepeso IMC  $\geq 27$ kg/m<sup>2</sup> e  $<30$  kg/m<sup>2</sup> com comorbidades (como dislipidemia ou hipertensão)

### Peso corporal

Uma perda de peso superior foi obtida com liraglutida em comparação ao placebo em pacientes com obesidade ou sobrepeso em todos os grupos estudados, incluindo aqueles com ou sem pré-diabetes, diabetes *mellitus* tipo 2 e apneia obstrutiva do sono moderada ou grave. Além disso, em todas as populações do estudo, proporções maiores de pacientes alcançaram uma perda de peso  $\geq 5\%$  e  $> 10\%$  com liraglutida do que com placebo (tabelas 2-9)<sup>1,2,3,4,5</sup>.

Também foi observada uma redução significativa do peso corporal no estudo 4, onde os pacientes atingiram uma perda de peso média de 6,0%, em uma dieta de baixa caloria durante um período de 12 semanas antes do tratamento com liraglutida. No estudo 4, mais pacientes mantiveram a perda de peso obtida antes do início do tratamento utilizando liraglutida em comparação com placebo (81,4% e 48,9%, respectivamente)<sup>5</sup>.

Dados específicos sobre perda de peso, respondedores precoces, tempo e distribuição cumulativa da variação de peso (%) para os estudos 1-4 são apresentados nas tabelas 2-9 e figuras 1-5<sup>1,2,3,4,5</sup>.

No estudo 1, os pacientes tratados com liraglutida atingiram perda de peso maior em comparação ao placebo. A perda de peso ocorreu principalmente no primeiro ano e foi sustentada durante as 160 semanas<sup>2</sup>.

No estudo 1, a porcentagem média de alteração no peso corporal e as proporções de pacientes atingindo uma perda de peso superior ou igual a 5% e superior a 10% a partir do basal até a semana 160 também foram significativas em comparação com placebo (vide tabela 4)<sup>2</sup>.

### **Perda de peso após 12 semanas de tratamento com liraglutida**

Pacientes respondedores precoces foram definidos como aqueles que atingiram perda de peso  $\geq 5\%$  após 12 semanas de tratamento na dose de manutenção com liraglutida (4 semanas na dose de titulação e 12 semanas na dose de manutenção). Na parte de 56 semanas do estudo 1, 67,5% dos pacientes atingiram uma perda de peso  $\geq 5\%$  após 12 semanas. No estudo 2, 50,4% dos pacientes atingiram uma perda de peso  $\geq 5\%$  após 12 semanas. Com o tratamento contínuo com liraglutida, 86,2% destes respondedores precoces atingiram uma perda de peso  $\geq 5\%$  e 51% atingiram uma perda de peso  $\geq 10\%$  após um ano de tratamento. A média da perda de peso em pacientes respondedores precoces que completaram um ano de tratamento foi de 11,2% do peso corporal inicial. Para pacientes que atingiram uma perda de peso  $< 5\%$  após 12 semanas de tratamento na dose de manutenção e completaram um ano de tratamento, a média da perda de peso foi de 3,8% após um ano.

### **Controle glicêmico**

O tratamento com liraglutida melhorou significativamente os parâmetros glicêmicos nas sub-populações com normoglicemia, pré-diabetes e diabetes *mellitus* tipo 2 (tabelas 2-6)<sup>1,2,3</sup>.

Na parte de 56 semanas do estudo 1, menos pacientes tratados com liraglutida desenvolveram diabetes *mellitus* tipo 2 em comparação com os pacientes tratados com placebo (0,2% vs. 1,1%). Mais pacientes com pré-diabetes no início tiveram o pré-diabetes revertido em comparação com os pacientes tratados com placebo (69,2% vs. 32,7%)<sup>1</sup>.

Na parte de 160 semanas do estudo 1, o desfecho de eficácia primário foi a proporção de pacientes com início de diabetes *mellitus* tipo 2 avaliados no início. Na semana 160, durante o tratamento, 3% dos pacientes tratados com liraglutida e 11% dos pacientes tratados com placebo foram diagnosticados com diabetes *mellitus* tipo 2. O tempo estimado para início do diabetes *mellitus* tipo 2 nos pacientes tratados com liraglutida 3,0 mg foi 2,7 vezes maior (com um intervalo de confiança de 95% [1,9; 3,9]), e a razão de risco para desenvolver diabetes *mellitus* tipo 2 foi de 0,2 para liraglutida *versus* placebo. Mais pacientes no grupo tratado com liraglutida 3,0 mg (65,9%) do que no grupo placebo (36,3%) regressaram seu pré-diabetes para normoglicemia na semana 160 (*odds ratio* 3,6 [IC95%, 3,0 a 4,4],  $P < 0,001$ )<sup>2</sup>.

No estudo 2, 69,2% dos pacientes com obesidade e diabetes *mellitus* tipo 2 tratados com liraglutida atingiram uma meta de HbA<sub>1c</sub>  $< 7\%$  (ADA) comparados a 27,2% para placebo, e 56,5% dos pacientes com obesidade e diabetes *mellitus* tipo 2 tratados com liraglutida atingiram uma meta de HbA<sub>1c</sub>  $\leq 6,5\%$  (IDF) em comparação com 15,0% para placebo<sup>3</sup>.

### **Fatores de risco cardiometabólicos**

A liraglutida melhorou significativamente a pressão arterial sistólica, a circunferência abdominal e os lipídios em jejum em comparação com o placebo (tabelas 2-6)<sup>1,2,3</sup>.

### **Índice de Apneia-Hipopneia (IAH)**

O tratamento com liraglutida reduziu significativamente a gravidade da apneia obstrutiva do sono, avaliada pela mudança em relação ao valor basal no Índice de Apneia-Hipopneia (IAH) comparado ao placebo (tabela 8)<sup>4</sup>.

### **Estudo 1**

#### **• Controle do peso em pacientes com obesidade ou sobrepeso com ou sem pré-diabetes**

O efeito sobre o peso em um ano é apresentado na tabela 2. Foi atingida maior redução de peso com liraglutida em comparação com placebo na semana 56. Uma proporção maior dos pacientes randomizados para liraglutida do que para placebo atingiram perda de peso  $\geq 5\%$  e  $>10\%$  por volta da semana 56. O efeito na perda de peso foi semelhante nos pacientes com pré-diabetes em comparação com os pacientes sem pré-diabetes no basal<sup>1</sup>.

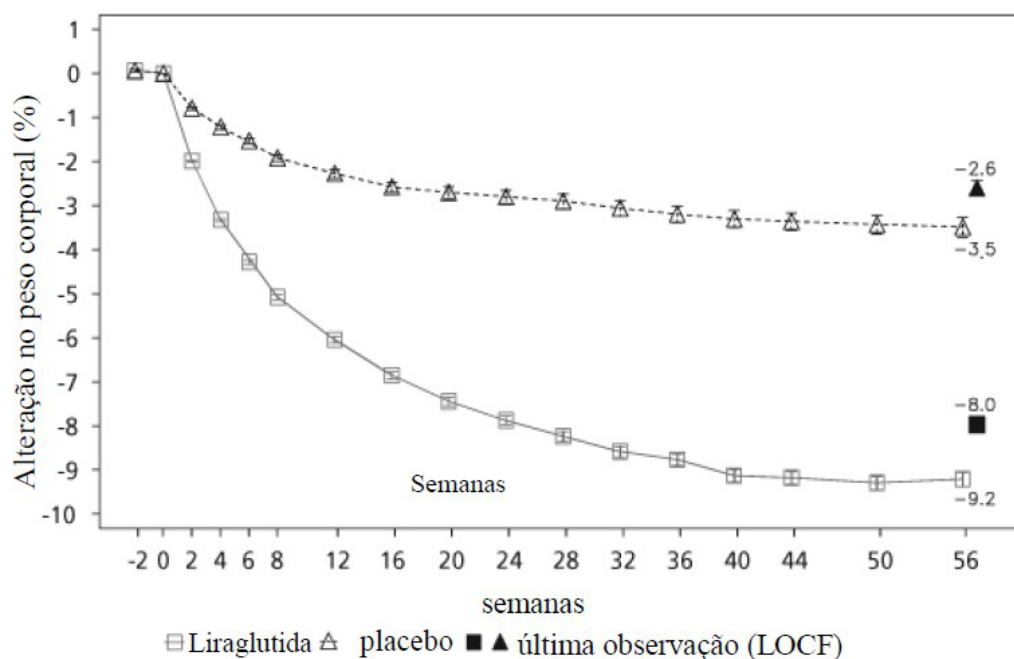
A evolução da perda de peso (%) ao longo do tempo com liraglutida e placebo até a semana 56 é ilustrada na figura 1 e a distribuição cumulativa empírica das alterações no peso corporal (%) após um ano de tratamento é apresentada na figura 2. A redução na HbA<sub>1c</sub> em um ano foi maior nos pacientes com pré-diabetes tratados com liraglutida em comparação com placebo. Após um ano em liraglutida, 69,2% dos

pacientes com pré-diabetes no início do tratamento reverteram o pré-diabetes em comparação a 32,7% para os pacientes tratados com placebo. A proporção de pacientes que desenvolveram diabetes *mellitus* tipo 2 durante o período de um ano foi de 0,2% para pacientes com liraglutida, comparado com 1,1% com placebo<sup>1</sup>.

**Tabela 2. Estudo 1: Mudanças a partir do basal no peso corporal na semana 56**

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

Análise completa. Para peso corporal, os valores basais são médias, as mudanças a partir do basal na semana 56 são médias estimadas (mínimos quadrados) e os contrastes de tratamento na semana 56 são diferenças estimadas de tratamento. Para as proporções de pacientes perdendo  $\geq 5$  /  $> 10$ % do peso corporal, os *odds ratios* estimados são apresentados. Os valores pós-basais ausentes foram imputados utilizando a última observação realizada.\*  $p < 0,0001$  IC = intervalo de confiança. DP = desvio padrão.



Valores observados para pacientes que completaram cada visita agendada

**Figura 1 - Alteração no peso corporal (%) por tempo em relação ao valor basal no Estudo 1 (0-56 semanas)**

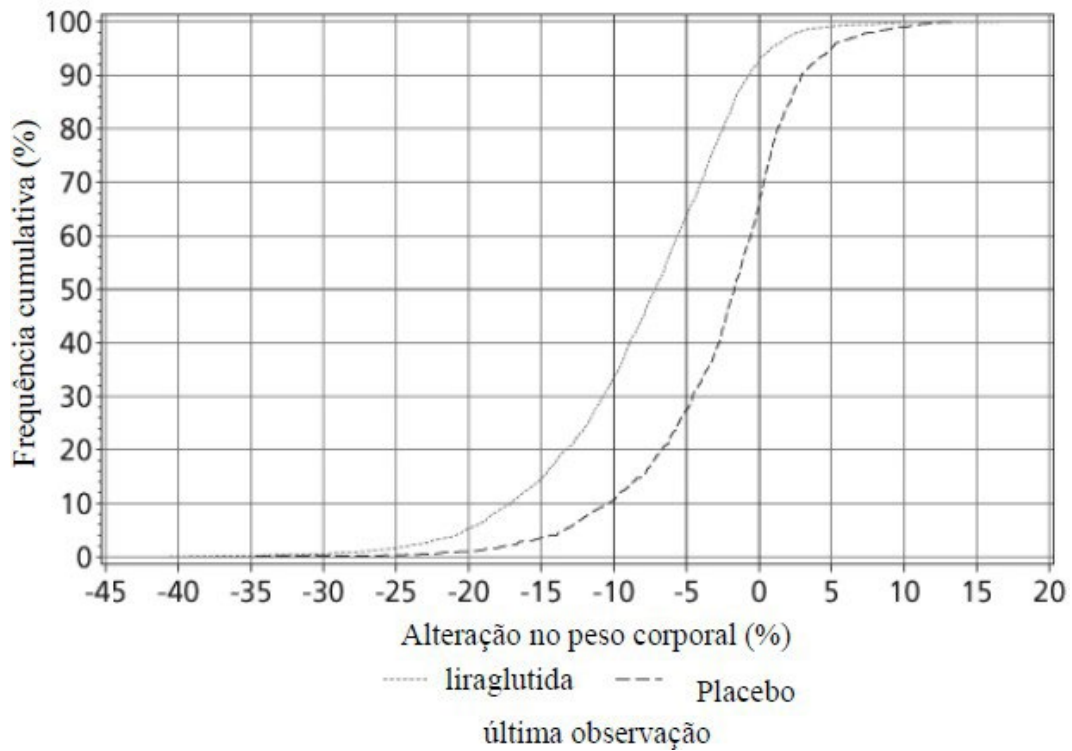
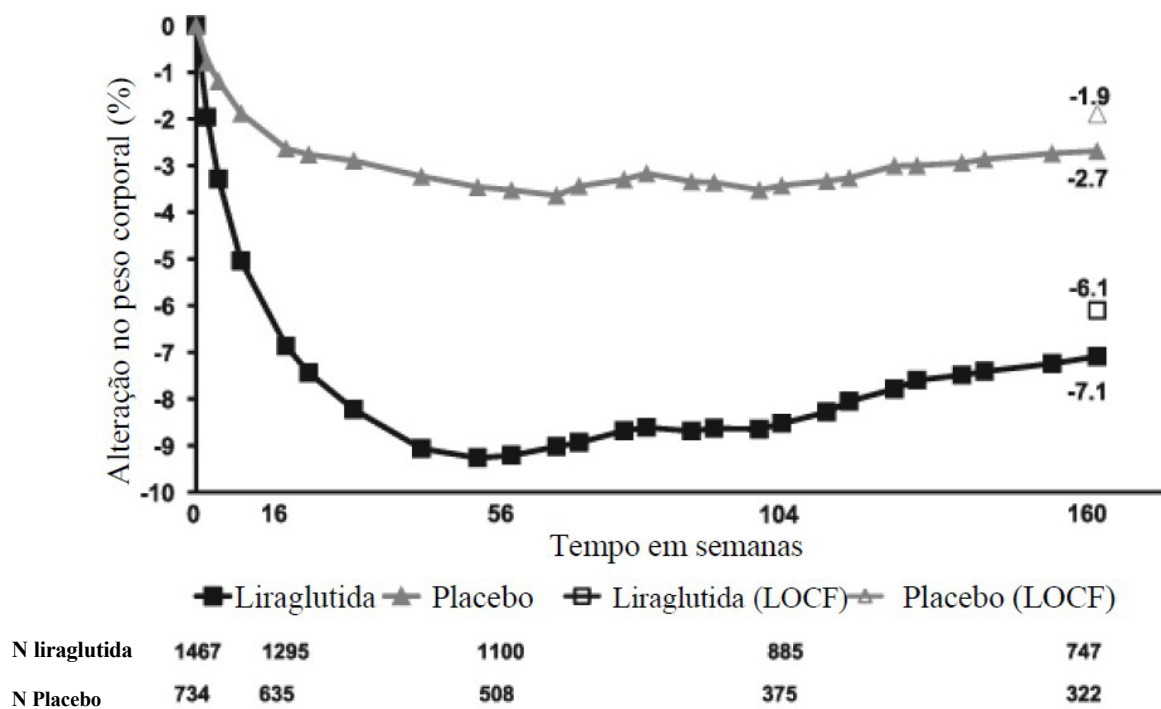


Figura 2 - Distribuição cumulativa de alteração no peso corporal (%) após 56 semanas no estudo 1



O número na parte inferior do gráfico corresponde ao número de indivíduos avaliados no tempo indicado

Figura 3 - Alteração no peso corporal (%) em relação ao valor basal por tempo no estudo 1 (0-160 semanas)

• **Efeito de liraglutida nos parâmetros cardiometabólicos e antropométricos**

As alterações na HbA<sub>1c</sub>, glicemia de jejum, pressão arterial, frequência cardíaca e lipídios no tratamento com liraglutida são demonstradas nas tabelas 3 e 4<sup>1</sup>.

**Tabela 3. Estudo 1: Alterações a partir do basal nos parâmetros glicêmicos e cardiometabólicos na semana 56**

	<b>Liraglutida N=2437 (pacientes com pré-diabetes no valor basal N=1495)</b>		<b>Placebo N=1225 (pacientes com pré- diabetes no valor basal N=746)</b>		<b>Liraglutida menos placebo (LSMean)</b>
	<b>Valor basal</b>	<b>Alteração em relação ao valor basal (LSMean)</b>	<b>Valor basal</b>	<b>Alteração em relação ao valor basal (LSMean)</b>	
HbA <sub>1c</sub> (%)	5,6	-0,3	5,6	-0,1	-0,23** (-0,25; -0,21)
HbA <sub>1c</sub> (%) em pacientes com pré-diabetes no valor basal	5,8	-0,3	5,8	-0,1	-0,3*
Glicemia de jejum (mg/dL)	95,9	-7,0	95,5	-0,1	-6,9*
Glicemia de jejum (mg/dL) em pacientes com pré- diabetes no valor basal	99,1	-8,2	98,4	-0,1	-8,1*
Pressão arterial sistólica (mmHg)	123,0	-4,3	123,3	-1,5	-2,8** (-3,6; -2,1)
Pressão arterial diastólica (mmHg)	78,7	-2,7	78,9	-1,8	-0,9* (-1,4; -0,4)
Frequência cardíaca (bpm)	71,4	2,6	71,3	0,1	2,5*
Circunferência abdominal (cm)	115,0	-8,2	114,5	-4,0	-4,2** (-4,7; -3,7)
	<b>Valor basal</b>	<b>%de Alteração em relação ao valor basal (LSMean)</b>	<b>Valor basal</b>	<b>% de Alteração em relação ao valor basal (LSMean)</b>	<b>Diferença relativa de Liraglutida/placebo (LSMean) (%)</b>
Colesterol total (mg/dL)	193,8	-3,2	194,4	-0,9	-2,3* (-3,3; -1,3)
Colesterol LDL (mg/dL)	111,8	-3,1	112,3	-0,7	-2,4* (-4,0; -0,9)
Colesterol HDL (mg/dL)	51,4	2,3	50,9	0,5	1,9* (0,7; 3,0)
Triglicerídeos (mg/dL)	126,3	-13,6	129,3	-4,8	-9,3* (-11,5; -7,0)

Análise completa. Para HbA<sub>1c</sub>, GPJ, pressão sanguínea e circunferência abdominal, os valores basais são médias, as mudanças a partir do basal na semana 56 são médias estimadas (mínimos quadrados) e os contrastes de tratamento na

semana 56 são diferenças estimadas de tratamento. Para lipídeos, os valores basais são médias geométricas, as alterações a partir do basal na semana 56 são alterações relativas e os contrastes de tratamento na semana 56 são diferenças relativas de tratamento. Os valores pós-basais ausentes foram imputados utilizando a última observação realizada. \* p < 0,05. \*\*p < 0,0001 IC = intervalo de confiança. DP = desvio padrão.

**Tabela 4 Alterações médias no peso corporal, parâmetros glicêmicos e cardiometabólicos em 160 semanas no Estudo 1**

	Liraglutida (N=1472)		Placebo(N=738)		Liraglutida vs placebo
Perda de peso					
Basal Kg (DP)	107,6 (21,6)		108,0 (21,8)		
Alteração média na semana 160, % (95% IC)	-6,2		-1,8		-4,3** (-4,9; -3,7)
Alteração média na semana 160, Kg (95% IC)	-6,5		-2,0		-4,6** (-5,3; -3,9)
Proporção de pacientes com perda de peso corporal ≥ 5% na semana 160, % (95% IC)	49,6		23,4		3,2** (2,6; 3,9)
Proporção de pacientes com perda de peso corporal ≥ 10% na semana 160, % (95% IC)	24,4		9,5		3,1** (2,3; 4,1)
Fatores glicêmicos e cardiometabólicos	Basal	Alteração	Basal	Alteração	
HbA <sub>1c</sub> , %	5,8	-0,4	5,7	-0,1	-0,21** (-0,24; -0,18)
GPJ, mg/dL	99,0	-7,2	99,0	0,72	-7,2** (-9,0; -7,2)
Pressão arterial sistólica, mmHg	124,8	-3,2	125,0	-0,4	-2,8** (3,8; -1,8)
Pressão arterial diastólica, mmHg	79,4	-2,4	79,8	-1,7	-0,6 (-1,3; 0,1)
Circunferência abdominal (cm)	116,6	-6,9	116,7	-3,4	-3,5** (-4,2; -2,8)
Lipídeos					
Colesterol total, mg/dL	193,3	-2,9%	197,2	-1,2%	-69,6* (-127,6; -7,7)
LDL colesterol, mg/dL	112,1	-4,6%	116,0	-2,6%	-77,3 (-166,3; 15,5)
HDL colesterol, mg/dL	50,3	4,9%	50,3	3,9%	38,7 (-23,2; 104,4)
Triglicerídeos, mg/dL	132,9	-11,7%	132,9	-5,91	549,2** (-832,6; -256,9)
Análise completa para peso corporal, HbA <sub>1c</sub> , GPJ, pressão sanguínea e circunferência abdominal, os valores basais são médias, as mudanças a partir do basal na semana 160 são médias estimadas (mínimos quadrados) e os contrastes de tratamento na semana 160 são diferenças estimadas de tratamento. Para as proporções de pacientes perdendo ≥ 5 /> 10% de peso corporal, <i>odds ratios</i> estimados são apresentados. Para lipídeos, os valores basais são médias geométricas, as alterações a partir do basal na semana 160 são alterações relativas e os contrastes de tratamento na semana 160 são diferenças relativas de tratamento. Os valores pós-basais ausentes foram imputados utilizando a					

última observação realizada. \* p < 0,05. \*\* p < 0,0001 IC = intervalo de confiança. GPJ = glicose plasmática de jejum. DP = desvio padrão.

## Estudo 2

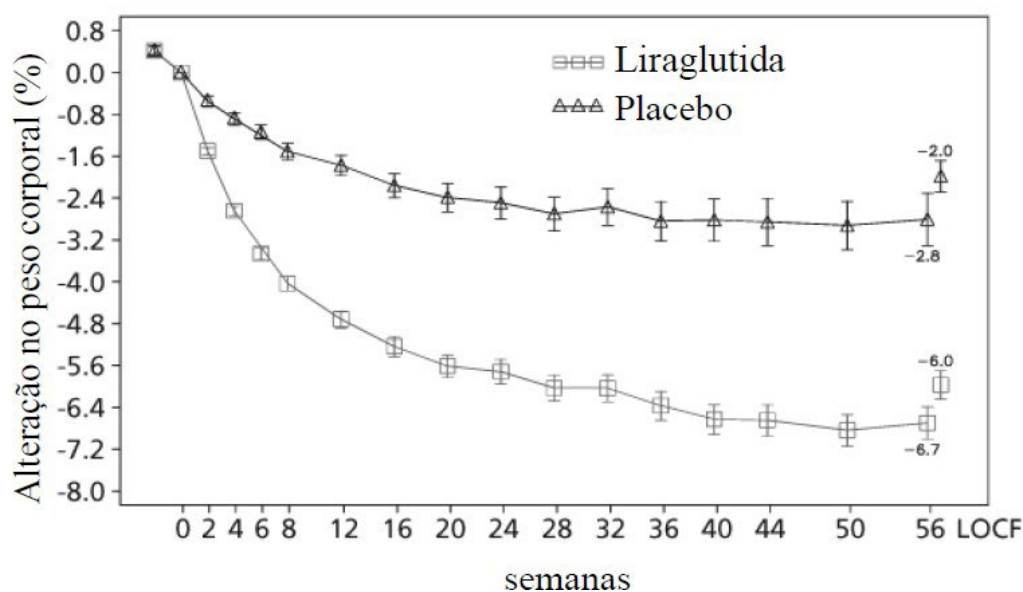
### • Controle do peso em pacientes com diabetes *mellitus* tipo 2, com obesidade ou sobrepeso

Redução de peso estatisticamente superior foi atingida nos pacientes com diabetes *mellitus* tipo 2 tratados com liraglutida em comparação com placebo após 56 semanas de tratamento, vide tabela 5. Uma proporção superior e estatisticamente significativa dos pacientes randomizados para liraglutida atingiu perda de peso  $\geq 5\%$  e  $>10\%$  após um ano em comparação ao grupo placebo. A evolução da perda de peso ao longo do tempo com liraglutida e placebo em um ano é ilustrada na figura 4<sup>3</sup>.

**Tabela 5. Estudo 2: Mudanças a partir do basal no peso corporal na semana 56**

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

Análise completa. Para peso corporal, os valores basais são médias, as mudanças a partir do basal na semana 56 são médias estimadas (mínimos quadrados) e os contrastes de tratamento na semana 56 são diferenças estimadas no tratamento. Para as proporções de pacientes que perdem  $\geq 5\%$  /  $> 10\%$  do peso corporal, os *odds ratios* estimados são apresentados. Os valores pós-basais ausentes foram imputados utilizando a última observação realizada. \* p < 0,0001. IC = intervalo de confiança. DP = desvio padrão.



**Figura 4 - Alteração em relação ao valor basal (%) no peso corporal durante o estudo 2**

- Efeito de liraglutida nos parâmetros cardiometabólicos e antropométricos em pacientes com diabetes *mellitus* tipo 2

As alterações na HbA<sub>1c</sub>, glicemia de jejum, pressão arterial, frequência cardíaca e lipídios no tratamento com liraglutida são apresentadas na tabela 6<sup>3</sup>.

**Tabela 6. Alterações médias nos parâmetros glicêmicos e cardiometabólicos na semana 56 no Estudo 2**

	Liraglutida N=412		Placebo N=211		Liraglutida/placebo (LSMean)
	Valor basal	Alteração em relação ao valor basal (LSMean)	Valor basal	Alteração em relação ao valor basal (LSMean)	
HbA <sub>1c</sub> (%)	7,9	-1,3	7,9	-0,4	-0,9** (-1,1; -0,8)
Glicemia de jejum (mg/dL)	158,5	-34,1	155,5	-2,2	-31,9* (-2,1; 1,4)
Pressão arterial sistólica (mmHg)	128,9	-3,0	129,2	-0,4	-2,6* (-4,6; -0,6)
Pressão arterial diastólica (mmHg)	79,0	-1,0	79,3	-0,6	-0,4 (-1,7; 1,0)
Frequência cardíaca (bpm)	74,0	2,0	74,0	-1,5	3,4*
Circunferência abdominal (cm)	118,1	-6,0	117,3	-2,8	-3,2** (-4,2; -2,2)
	Valor basal	% de Alteração em relação ao valor basal (LSMean)	Valor basal	% de Alteração em relação ao valor basal (LSMean)	Diferença relativa liraglutida/placebo (LSMean) (%)
Colesterol total (mg/dL)	171,0	-1,4	169,4	2,3	-3,6* (-6,3; -0,8)
Colesterol LDL (mg/dL)	86,4	0,8	85,2	3,1	-2,2 (-7,0; 2,8)
Colesterol HDL (mg/dL)	45,2	4,8	45,4	2,0	2,8* (0,2; 5,3)
Triglicerídeos (mg/dL)	162,0	-14,6	158,0	-1,1	-13,7** (-19,5; -7,4)

Análise completa. Para HbA<sub>1c</sub>, GPJ, pressão arterial e circunferência abdominal, os valores basais são médias, as mudanças a partir do basal na semana 56 são médias estimadas (mínimos quadrados) e os contrastes de tratamento na semana 56 são diferenças estimadas no tratamento. Para lipídeos, os valores iniciais são geométricos, as alterações da linha de base na semana 56 são mudanças relativas e os contrastes do tratamento na semana 56 são diferenças relativas de tratamento. Os valores pós-basais ausentes foram imputados usando a última observação realizada. \* p <0,05. \*\* p <0,0001. GPJ = glicose plasmática em jejum.

### Estudo 3

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

A tabela 7 fornece os resultados para a perda de peso em seis meses no Estudo 3. Perda de peso estatisticamente maior em pacientes com obesidade e apneia obstrutiva do sono moderada ou grave foi atingida com liraglutida em comparação ao placebo após seis meses. Uma porção estatística e significativamente maior dos pacientes randomizados para liraglutida do que para placebo atingiram perda de peso  $\geq 5\%$  e  $>10\%$  após seis meses<sup>4</sup>.

A liraglutida reduziu a gravidade da apneia obstrutiva do sono conforme avaliado pela alteração em relação ao valor basal no índice de apneia-hipopneia em comparação com placebo, vide tabela 8<sup>4</sup>.

**Tabela 7. Estudo 3: Mudanças no peso corporal a partir do basal na semana 32**

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

Análise completa. Os valores basais são médias, as mudanças a partir do basal na semana 32 são médias estimadas (mínimos quadrados) e os contrastes de tratamento na semana 32 são diferenças estimadas no tratamento (IC 95%). Para as proporções de pacientes que perdem  $\geq 5\%$  /  $> 10\%$  do peso corporal, os *odds ratios* estimados são apresentados. Os valores pós-basais ausentes foram imputados utilizando a última observação realizada. \* p < 0,0001. IC = intervalo de confiança. DP = desvio padrão.

**Tabela 8. Estudo 3: Mudanças no Índice de Apneia Hipopneia (IAH) a partir do basal na semana 32**

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

Análise completa. Os valores basais são médias, as mudanças a partir do basal na semana 32 são médias estimadas (mínimos quadrados) e os contrastes de tratamento na semana 32 são diferenças estimadas no tratamento (IC 95%). Os valores pós-basais ausentes foram imputados utilizando a última observação realizada. \* p < 0,0001. IC = intervalo de confiança. DP = desvio padrão.

#### Estudo 4

##### • Redução de peso em pacientes com obesidade ou com sobrepeso e pelo menos uma comorbidade após uma perda de peso inicial $\geq 5\%$ induzida por dieta hipocalórica.

Durante o período de “run-in” de três meses, os pacientes atingiram uma perda de peso média de 6,0%, correspondendo a 6,3 kg em dieta hipocalórica antes do tratamento com liraglutida. Após a randomização, uma perda de peso adicional de 6,1% (5,7 kg) foi atingida no grupo tratado com liraglutida em comparação com uma perda de peso adicional de 0,1% (0,2 kg) para o grupo placebo. Perda de peso estatisticamente maior em pacientes com obesidade ou sobrepeso foi atingida com liraglutida em comparação com placebo, após um ano em comparação com o valor basal (semana 0), vide tabela 9. Uma proporção estatística e significativamente maior de pacientes randomizados para liraglutida do que para placebo atingiu perda de peso  $\geq 5\%$  e  $>10\%$  em um ano de tratamento. A porcentagem de pacientes que mantiveram a perda de peso corporal do “run-in” após um ano foi 81,4% e 48,9% para liraglutida e placebo, respectivamente<sup>5</sup>.

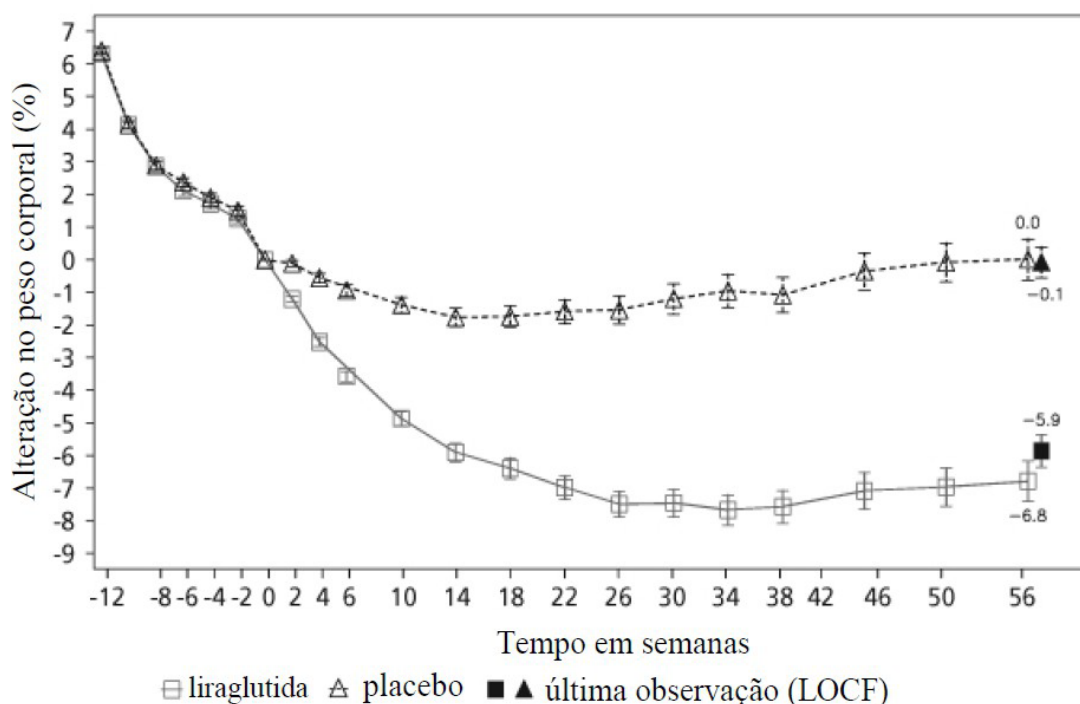
Antes da semana “0”, os pacientes foram tratados apenas com uma dieta hipocalórica e exercícios. Na semana “0”, os pacientes foram randomizados para receber liraglutida ou placebo. A evolução da perda

de peso com liraglutida e placebo a partir da triagem (semana 12) e até um ano de tratamento é ilustrada na figura 5<sup>5</sup>.

**Tabela 9. Estudo 4: Mudanças no peso corporal a partir do basal na semana 56**

	<b>Liraglutida N = 207</b>	<b>Placebo N = 206</b>
<b>Perda de peso (kg)</b>		
Média basal (DP)	100,7 (20,8)	98,9 (21,2)
Alteração em relação ao valor basal (média ajustada)	-6,0	-0,2
Diferença do placebo (média ajustada) (IC 95%)	-5,9* (-7,3; -4,4)	
<b>Perda de peso (%)</b>		
Alteração percentual em relação ao valor basal (média ajustada)	-6,3	-0,2
Diferença do placebo (média ajustada) (IC 95%)	-6,1* (-7,5; -4,6)	
<b>% de pacientes com perda de peso corporal ≥5%</b>	50,7%	21,3%
Razão de probabilidade (de perder ≥5% do PC com liraglutida) (IC 95%)	3,8* (2,4; 6,0)	
<b>% de pacientes com de peso corporal &gt;10%</b>	27,4%	6,8%
Razão de probabilidade (de perder >10% do PC com liraglutida) (IC 95%)	5,1* (2,7; 9,7)	

Análise completa. Os valores basais são médias, as mudanças a partir do basal na semana 56 são médias estimadas (mínimos quadrados) e os contrastes de tratamento na semana 56 são diferenças estimadas no tratamento (IC 95%). Para as proporções de pacientes que perdem ≥5 / > 10% do peso corporal, os *odds ratios* estimados são apresentados. Os valores pós-basais ausentes foram imputados utilizando a última observação realizada. \* p < 0,0001. IC = intervalo de confiança. DP = desvio padrão.



Valores observados para pacientes que completaram cada visita agendada

**Figura 5 - Alteração a partir da randomização (semana 0) no peso corporal (%) durante o estudo 4**

Antes da semana 0 os pacientes eram tratados somente com dieta hipocalórica e exercícios. Na semana 0 os pacientes foram randomizados para receber liraglutida ou placebo<sup>5</sup>.

- **Insulina em jejum**

A média de insulina em jejum no valor basal variou de 65 a 117 pmol/L nos estudos 1 e 4 e foi ligeiramente maior no estudo 2 nos indivíduos com diabetes *mellitus* tipo 2 (125 pmol/L). A média de insulina em jejum foi reduzida com liraglutida vs. placebo no estudo 1 e estudo 4 (p<0,05) com diferença relativa do tratamento (liraglutida/placebo) de -8,4% e -12,2%, respectivamente.

- **Pacientes que atingiram perda de peso  $\geq 5\%$  após quatro meses**

Pacientes que atingiram uma perda de peso de  $\geq 5\%$  após quatro meses (um mês de aumento da dose e três meses com a dose de tratamento) foram definidos como respondedores precoces. No Estudo 1, 67,5% atingiram perda de peso  $\geq 5\%$  após quatro meses. A alteração média em relação ao valor basal no peso corporal para os respondedores precoces foi de -11,5% após um ano de tratamento com liraglutida<sup>1</sup>. No Estudo 2, 50,4% atingiram perda de peso  $\geq 5\%$  após quatro meses e a alteração média em relação ao valor basal no peso corporal para os respondedores precoces foi de -9,3% após um ano de tratamento com liraglutida<sup>3</sup>.

- **Imunogenicidade**

Compatível com as propriedades potencialmente imunogênicas de proteínas e peptídeos farmacêuticos, os pacientes podem desenvolver anticorpos anti-liraglutida após o tratamento com liraglutida. Nos estudos clínicos, 2,5% dos pacientes tratados com liraglutida desenvolveram anticorpos anti-liraglutida. A formação de anticorpos não foi associada à eficácia reduzida de liraglutida.

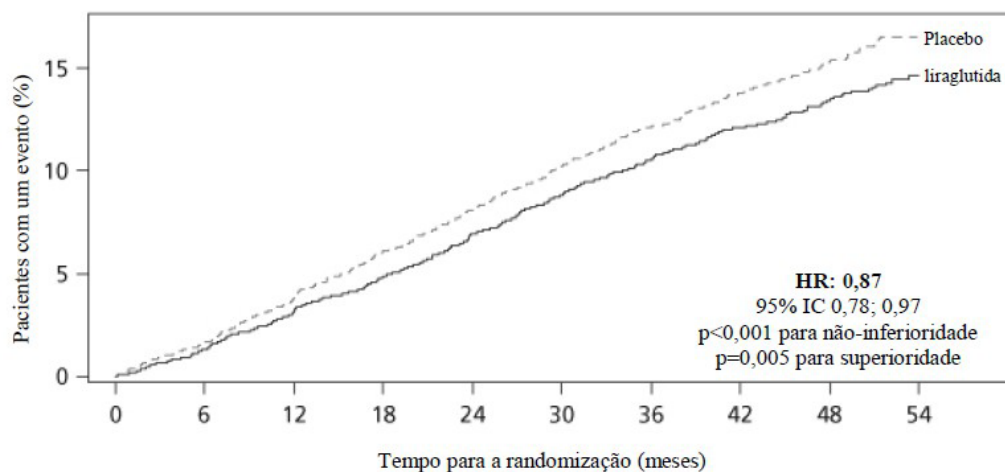
- **Avaliação cardiovascular**

Os eventos adversos cardiovasculares maiores (MACEs, do inglês, *Major Adverse Cardiovascular Events*) foram avaliados e definidos como infarto do miocárdio não-fatal, acidente vascular cerebral não-fatal e morte cardiovascular. A partir de 5 estudos clínicos de fase 2 e fase 3 duplo-cegos controlados com liraglutida houve 6 MACEs para os pacientes tratados com liraglutida e 10 MACEs para os pacientes tratados com placebo. A razão de risco (HR, do inglês, *hazard ratio*) e IC de 95% é 0,33 [0,12; 0,90] para liraglutida *versus* placebo. Foi observado um aumento médio da frequência cardíaca a partir do basal de 2,5 batimentos por minuto (variando entre os estudos de 1,6 a 3,6 batimentos por minuto) com liraglutida em estudos clínicos de fase 3 (vide “ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES”). A frequência cardíaca atingiu o pico após aproximadamente 6 semanas. A alteração na frequência cardíaca foi reversível após a descontinuação da liraglutida<sup>1, 3, 4, 5,6</sup>.

O estudo do efeito e ação da liraglutida na avaliação dos desfechos cardiovasculares no diabetes (LEADER, do inglês, *Liraglutide Effect and Action in Diabetes: Evaluation of cardiovascular Outcomes*) incluiu 9.340 pacientes com diabetes *mellitus* tipo 2 inadequadamente controlados, sendo que a maioria desses pacientes apresentavam doença cardiovascular estabelecida. Os pacientes foram randomizados para liraglutida (4.668 pacientes) em uma dose diária de 1,8 mg ou placebo (4.672 pacientes), ambos em adição ao tratamento padrão<sup>7</sup>.

A exposição teve duração entre 3,5 e 5 anos. A idade média foi de 64 anos de idade e o IMC médio foi de 32,5 kg/m<sup>2</sup>. A média basal de HbA<sub>1c</sub> foi de 8,7 e houve melhora após 3 anos de 1,2% em pacientes expostos a liraglutida e 0,8% em pacientes expostos ao placebo. O desfecho primário foi o tempo desde a randomização até a primeira ocorrência de qualquer evento adverso cardiovascular maior (MACE): morte cardiovascular, infarto do miocárdio não-fatal ou acidente vascular cerebral não-fatal<sup>7</sup>.

A liraglutida reduziu significativamente a taxa de eventos adversos cardiovasculares maiores (desfechos primários, MACEs) *versus* placebo (3,41 *versus* 3,90 por 100 pacientes-ano de observação nos grupos liraglutida e placebo, respectivamente) com uma redução de risco de 13%, HR 0,87, [0,78, 0,97] [95% IC] (p=0,005) (vide figura 6)<sup>7</sup>.

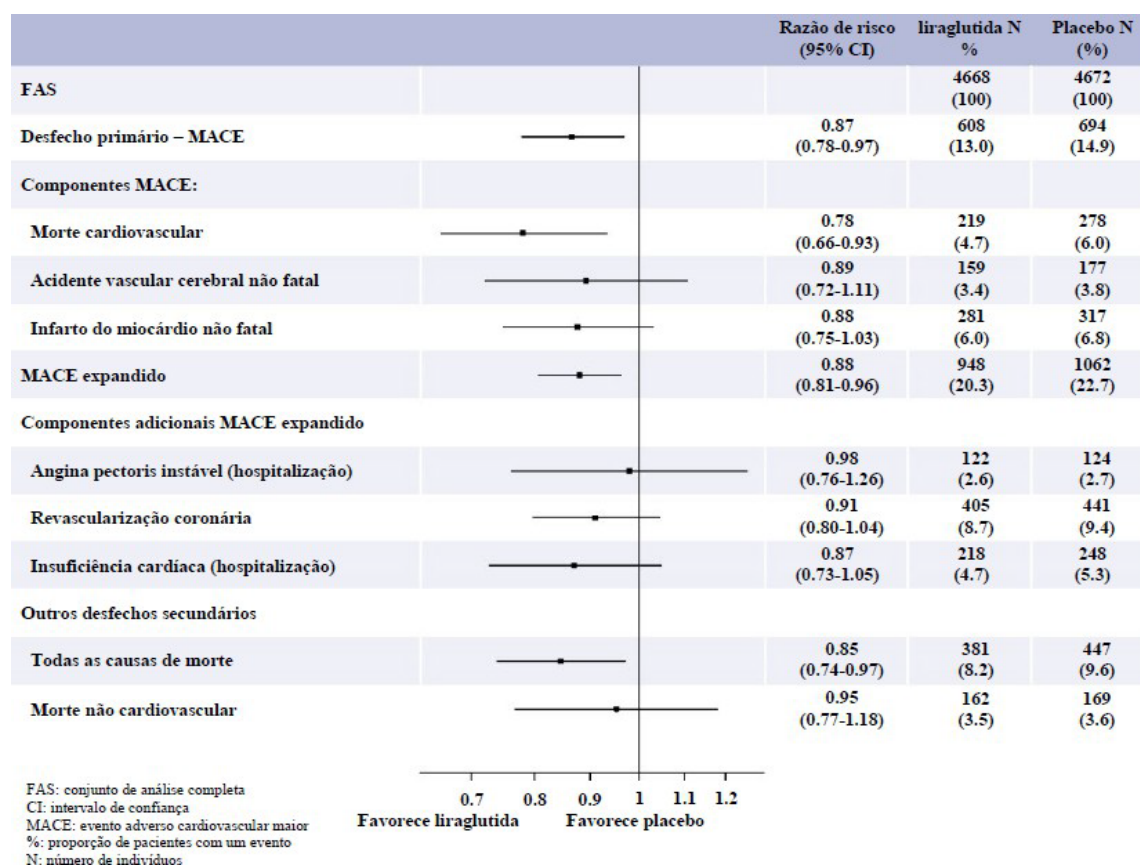


Pacientes sob risco		0	6	12	18	24	30	36	42	48	54
Placebo		4672	4587	4473	4352	4237	4123	4010	3914	1543	407
liraglutida		4668	4593	4496	4400	4280	4172	4072	3982	1562	424

FAS:conjunto de análise completa.

**Figura 6 – Curva de Kaplan Meier do tempo para o primeiro MACE – população FAS**

A liraglutida também reduziu significativamente o risco de MACE expandido (MACE primário, angina pectoris instável levando a hospitalização, revascularização coronariana, ou hospitalização devido à insuficiência cardíaca) e outros desfechos secundários (vide figura 7)<sup>7</sup>.



**Figura 7 - Gráfico Forest de análise individual dos tipos de eventos cardiovasculares – população FAS**

- **Medicação concomitante**

A liraglutida apresentou maior probabilidade do que o placebo de reduzir o uso de medicamentos anti-hipertensivos e hipolipemiantes após um ano de tratamento e, em pacientes com diabetes *mellitus* tipo 2, liraglutida também apresentou maior probabilidade do que o placebo de reduzir o uso de medicamentos antidiabéticos orais após um ano de tratamento.

- **Resultados de qualidade de vida relatados pelos pacientes**

A liraglutida melhorou vários resultados relacionados à qualidade de vida relatados pelos pacientes, em comparação com o placebo. Foram observadas melhoras significativas na pontuação total de IWQoL-Lite (estudos 1 e 2) e em todos os domínios do SF-36 (estudo 1), indicando efeitos favoráveis na função física e saúde mental.

- **População pediátrica**

Em um estudo duplo-cego comparando eficácia e segurança de liraglutida *versus* placebo para perda de peso em pacientes adolescentes a partir de 12 anos e acima de 60 kg com obesidade, liraglutida foi superior ao placebo em redução de peso (avaliado através do desvio padrão (DP) do IMC (IMC-DP)) após 56 semanas de tratamento (tabela 10).

Uma proporção maior de pacientes atingiu redução de IMC  $\geq 5\%$  e  $\geq 10\%$  com liraglutida do que com placebo, assim como uma redução maior no IMC médio e peso corporal (tabela 10). Após 26 semanas de acompanhamento sem o medicamento do estudo, reganho de peso foi observado no grupo que havia aplicado liraglutida *versus* placebo (tabela 10).

**Tabela 10. Estudo 4180: Alterações a partir do basal no peso corporal e IMC na semana 56 e alteração no IMC-DP da semana 56 até a semana 82**

	<b>Liraglutida (N=125)</b>	<b>Placebo (N=126)</b>	<b>Liraglutida vs. placebo</b>
<b>IMC-DP</b>			
Basal, IMC-DP	3,14 (0,65)	3,20 (0,77)	
Média de alteração na semana 56 (95% IC)	-0,23	-0,00	-0,22* (-0,37; -0,08)
Semana 56, IMC-DP	2,88 (0,94)	3,14 (0,98)	
Média de alteração da semana 56 à semana 82, IMC-DP (95% IC)	0,22	0,07	0,15** (0,07; 0,23)
<b>Peso corporal</b>			
Basal, kg (DP)	99,3 (19,7)	102,2 (21,6)	-
Média de alteração na semana 56, % (95% IC)	-2,65	2,37	-5,01** (-7,63; -2,39)
Média de alteração na semana 56, kg (95% IC)	-2,26	2,25	-4,50** (-7,17; -1,84)
<b>IMC</b>			
Basal, kg/m <sup>2</sup> (DP)	35,3 (5,1)	35,8 (5,7)	-
Média de alteração na semana 56, kg/m <sup>2</sup> (95% IC)	-1,39	0,19	-1,58** (-2,47; -0,69)
Proporção de pacientes com redução $\geq 5\%$ no IMC basal na semana 56, % (95% IC)	43,25	18,73	3,31** (1,78; 6,16)
Proporção de pacientes com redução $\geq 10\%$ no IMC basal na semana 56, % (95% IC)	26,08	8,11	4,00** (1,81; 8,83)

Análise completa. Para IMC-DP, peso corporal e IMC, os valores basais são médias, as mudanças a partir do basal na semana 56 são médias estimadas (mínimos quadrados) e os contrastes de tratamento na semana 56 são diferenças

estimadas no tratamento. Para IMC-DP, os valores na semana 56 são médias, as mudanças da semana 56 à semana 82 são médias estimadas (mínimos quadrados) e os contrastes de tratamento na semana 82 são diferenças estimadas no tratamento. Para as proporções de pacientes que perdem  $\geq 5$  /  $\geq 10\%$  do IMC basal, os odds ratios estimados são apresentados. Observações ausentes foram imputadas do braço do placebo com base em um salto à referência de abordagem de imputação múltipla (x100).

\* p < 0,01, \*\*p < 0,001. IC = intervalo de confiança. DP = desvio padrão.

Com base na tolerabilidade, 103 pacientes (82,4%) foram escalonados e permaneceram na dose de 3,0 mg, 11 pacientes (8,8%) foram escalonados e permaneceram na dose de 2,4 mg, 4 pacientes (3,2%) foram escalonados e permaneceram na dose de 1,8 mg, 4 pacientes (3,2%) foram escalonados e permaneceram na dose de 1,2 mg e 3 pacientes (2,4%) permaneceram na dose de 0,6 mg.

Nenhum efeito no crescimento ou no desenvolvimento puberal foi encontrado.

#### Referências bibliográficas

1. Pi-Sunyer, X., et al. A Randomized, Controlled Trial of 3.0 mg of Liraglutide in Weight Management. *N Engl J Med* 373(1): 11-22, 2015.

2. Le Roux C. et al - 3 years of liraglutide versus placebo for type 2 diabetes risk reduction and weight management in individuals with prediabetes: a randomised, double-blind trial. *Lancet* Published Online February 22, 2017

3. Davies, M.J., et al. Efficacy of Liraglutide for Weight Loss Among Patients With Type 2 Diabetes: The SCALE Diabetes Randomized Clinical Trial. *JAMA* 314(7): 687-699, 2015.

4. Blackman, A., et al. Effect of liraglutide 3.0 mg in individuals with obesity and moderate or severe obstructive sleep apnea: the SCALE Sleep Apnea randomized clinical trial. *Int J Obes (Lond)* 40(8): 1310-9, 2016.

5. Wadden, T.A., et al. Weight maintenance and additional weight loss with liraglutide after low-calorie-diet-induced weight loss: the SCALE Maintenance randomized study. *Int J Obes (Lond)* 37(11): 1443-1451, 2013.

6. Astrup, A., et al. Safety, tolerability and sustained weight loss over 2 years with the once-daily human GLP-1 analog, liraglutide. *Int J Obes (Lond)* 36(6): 843-854, 2012.

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

8. Kelly AS, Auerbach P, Barrientos-Perez M, Gies I, Hale PM, Marcus C, Mastrandrea LD, Prabhu N, Arslanian S; NN8022-4180 Trial Investigators. A Randomized, Controlled Trial of Liraglutide for Adolescents with Obesity. *N Engl J Med*. 2020 May 28;382(22):2117-2128. doi: 10.1056/NEJMoa1916038. Epub 2020 Mar 31.

### 3- CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

#### Propriedades Farmacodinâmicas

##### Mecanismo de ação

A liraglutida é um agonista do receptor do Peptídeo Glucagon símile 1 humano (GLP-1) acilado, com 97% de homologia na sequência de aminoácidos ao GLP-1 humano endógeno. A liraglutida se liga e ativa o receptor de GLP-1 (GLP-1R).

O GLP-1 é um regulador fisiológico do apetite e do consumo de calorias e o receptor de GLP-1 está presente em várias regiões do cérebro envolvidas na regulação do apetite. Os receptores de GLP-1 também são expressos em locais específicos no coração, na vasculatura, sistema imune e rins. Em modelos de camundongos com aterosclerose, a liraglutida preveniu a progressão de placa aórtica e reduziu a inflamação na placa. Adicionalmente, a liraglutida teve efeito benéfico nos lipídios plasmáticos. A liraglutida não reduziu o tamanho de placas previamente estabelecidas. O mecanismo de ação da liraglutida em humanos é reduzir o peso corporal principalmente através da perda de massa gorda. O peso corporal é reduzido devido à redução do consumo calórico. A liraglutida não aumenta o gasto energético em 24 horas. A liraglutida afeta os quatro principais componentes do apetite (plenitude, saciedade, fome e consumo prospectivo de alimento). A liraglutida regula o apetite através do aumento da sensação de saciedade e redução da sensação de fome, reduzindo conseqüentemente a ingestão alimentar. A liraglutida estimula a secreção de insulina, reduz a secreção inapropriadamente alta de glucagon e melhora a função

das células beta de forma dependente de glicose, o que resulta em redução da glicemia de jejum e pós-prandial. O mecanismo de redução da glicemia também envolve uma diminuição da velocidade do esvaziamento gástrico.

Estudos em animais, a administração periférica de liraglutida levou à absorção em regiões cerebrais específicas, incluindo o hipotálamo, onde a liraglutida, através da ativação específica do GLP-1R, aumentou a saciedade e diminuiu os sinais de fome, levando assim ao menor peso corporal.

A liraglutida é estável contra degradação metabólica e possui meia-vida plasmática de 13 horas após a administração subcutânea. O perfil farmacocinético de liraglutida, que a torna adequada para administração uma vez ao dia, é resultado de uma autoassociação que atrasa a absorção, ligação às proteínas plasmáticas e estabilidade contra degradação metabólica pela dipeptidil peptidase-4 (DPP-4) e endopeptidase neutra (NEP).

### **Efeitos Farmacodinâmicos**

Em estudos clínicos de longo prazo envolvendo pacientes com obesidade e sobrepeso, liraglutida em conjunto com o consumo calórico reduzido e aumento na atividade física diminuiu significativamente o peso corporal.

### **Distribuição da perda de peso**

Em um sub-estudo de 113 pacientes com obesidade (IMC 30-40kg/m<sup>2</sup>) e não-diabéticos, a análise por DEXA e TC foram realizadas antes e após 20 semanas de tratamento em 15 pacientes em uso de liraglutida e 14 pacientes em uso de placebo. Neste sub-estudo, a perda de peso foi predominantemente de massa gordurosa ao invés de massa corporal magra para ambos os grupos de tratamento. A área média de tecido adiposo visceral e subcutâneo foi reduzida após 20 semanas de tratamento em comparação com o valor basal. Além disso, as reduções relativas em gordura visceral foram maiores do que para a gordura subcutânea com liraglutida.

### **Efeito nas sensações de apetite, consumo calórico e gasto energético, esvaziamento gástrico e glicemia de jejum e pós-prandial**

Foi conduzido um estudo clínico farmacológico de cinco semanas com 49 pacientes com obesidade (IMC 30-40 kg/m<sup>2</sup>) não-diabéticos para investigar os efeitos farmacodinâmicos da liraglutida.

### **Sensações de apetite, consumo calórico e gasto energético**

As sensações de apetite foram avaliadas antes e até cinco horas após uma refeição de desjejum padronizada e o consumo calórico “ad libitum” foi avaliado no almoço subsequente. A liraglutida aumentou as taxas de saciedade e plenitude pós-prandial, diminuiu as taxas de consumo prospectivo de alimento e diminuiu o consumo calórico “ad libitum” em comparação com placebo. Não foi observado aumento no gasto energético de 24 horas conforme avaliado em uma câmara respiratória. O efeito da indução de perda de peso da liraglutida é considerado mediado pela regulação do apetite e do consumo calórico.

### **Esvaziamento gástrico**

A liraglutida causou uma diminuição na velocidade do esvaziamento gástrico durante a primeira hora após a refeição, reduzindo assim a taxa e o nível total de glicose pós-prandial que surgiu na circulação.

### **Glicose, insulina e glucagon em jejum e pós-prandial**

As concentrações de glicose, insulina e glucagon em jejum e pós-prandial foram avaliadas antes e até cinco horas após uma refeição padronizada. Em comparação com placebo, liraglutida reduziu a glicose em jejum e glicose pós-prandial (AUC<sub>0-60</sub> min) na primeira hora após a refeição e reduziu a AUC da glicose em 5 horas e glicose incremental (AUC<sub>0-300</sub> min). Além disso, liraglutida diminuiu o glucagon pós-prandial (AUC<sub>0-300</sub> min), insulina pós-prandial (AUC<sub>0-60</sub> min) e insulina incremental (iAUC<sub>0-60</sub> min) após a refeição em comparação com placebo.

As concentrações de glicose e insulina em jejum e incrementais também foram avaliadas durante um teste oral de tolerância à glicose de 75-g (TOTG) antes e depois de 56 semanas de tratamento em 3.731 pacientes com sobrepeso ou obesidade com ou sem pré-diabetes. Em comparação com placebo, liraglutida reduziu as concentrações de glicose em jejum e incremental. O efeito foi mais evidente em pacientes com pré-diabetes. Além disso, liraglutida reduziu a insulina de jejum e aumentou as concentrações de insulina incremental em comparação com placebo. Comparado com os níveis basais, a AUC da semana 160 pós-teste de glicose plasmática foi reduzida com liraglutida 3,0 mg, durante o

tratamento, mas permaneceu inalterado com placebo. Adicionalmente, a AUC da insulina pós-teste manteve-se relativamente estável com liraglutida 3,0 mg durante o período de tratamento de 160 semanas, ao mesmo tempo que diminuiu no grupo placebo. Os efeitos estimados do tratamento foram todos estatisticamente significativos a favor da liraglutida 3,0 mg.

- **Efeitos no incremento de glicose em jejum e pós-prandial em pacientes com sobrepeso ou obesidade e diabetes *mellitus* tipo 2**

A liraglutida reduziu a glicemia de jejum e incremento de glicose pós-prandial (90 minutos após a refeição, média de 3 refeições diárias), em comparação com placebo.

- **Função das células beta**

Estudos clínicos de até um ano com liraglutida em pacientes com sobrepeso ou obesidade com e sem diabetes *mellitus* demonstraram melhora sustentada na função das células beta, utilizando-se medidas como o modelo de avaliação de homeostase para função de células beta (HOMA-B) e a proporção pró-insulina/insulina.

- **Eletrofisiologia cardíaca (QTc)**

O efeito de liraglutida na repolarização cardíaca foi testado em um estudo de QTc. A liraglutida nas concentrações em estado de equilíbrio com doses diárias de até 1,8 mg não produziu prolongamento do QTc. A exposição de liraglutida para pacientes com sobrepeso e obesidade tratados com liraglutida é comparável à exposição avaliada no estudo de QTc com voluntários saudáveis.

### **Propriedades Farmacocinéticas**

#### **Absorção:**

A absorção de liraglutida após a administração subcutânea foi lenta, atingindo a concentração máxima aproximadamente 11 horas após a administração. A concentração média de liraglutida no estado de equilíbrio ( $AUC_{\tau/24}$ ) atingiu aproximadamente 31 nmol/L em indivíduos com obesidade (IMC 30-40 kg/m<sup>2</sup>) após a administração de liraglutida 3,0 mg. A exposição de liraglutida aumentou proporcionalmente à dose, na faixa de dose de 0,6 mg até 3,0 mg. A biodisponibilidade absoluta de liraglutida após a administração subcutânea é de aproximadamente 55%.

#### **Distribuição:**

O volume médio aparente de distribuição após a administração subcutânea de liraglutida 3,0 mg é de 20-25L (para uma pessoa com peso aproximado de 100 kg). A liraglutida liga-se amplamente às proteínas plasmáticas (>98%).

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

Durante 24 horas após a administração de uma dose única de [<sup>3</sup>H]-liraglutida a indivíduos saudáveis, o principal componente no plasma foi a liraglutida inalterada. Dois metabólitos plasmáticos secundários foram detectados ( $\leq 9\%$  e  $\leq 5\%$  de exposição plasmática total ao radioisótopo).

#### **Eliminação:**

A liraglutida é metabolizada endogenamente de forma semelhante às proteínas grandes, sem que um órgão específico tenha sido identificado como via principal de eliminação. Após uma dose de [<sup>3</sup>H]-liraglutida, liraglutida intacta não foi detectada na urina ou fezes. Apenas uma pequena parte da radioatividade administrada foi excretada na forma de metabólitos relacionados à liraglutida na urina ou fezes (6% e 5%, respectivamente). A radioatividade na urina e fezes foi excretada principalmente durante os primeiros 6-8 dias e correspondeu a três metabólitos menores, respectivamente.

A depuração média após a administração subcutânea de liraglutida 3,0 mg é de aproximadamente 0,9-1,4 L/h com meia-vida de eliminação de aproximadamente 13 horas.

#### **Populações especiais:**

- **Idosos:** não é necessário ajuste na dose com base na idade. A idade não apresentou efeito clinicamente relevante na farmacocinética de liraglutida 3,0 mg, com base na análise farmacocinética populacional de pacientes com sobrepeso ou obesidade (18 a 82 anos).
- **Gênero:** com base nos resultados das análises farmacocinéticas populacionais, as mulheres apresentam depuração 24% menor de liraglutida ajustada ao peso, em comparação aos homens. Com base nos dados de resposta à exposição, nenhum ajuste na dose é necessário com base no gênero.

- **Etnia:** a origem étnica não teve efeito clinicamente relevante na farmacocinética de liraglutida 3,0 mg com base nos resultados da análise farmacocinética populacional, que incluiu pacientes com sobrepeso ou obesidade de grupos de brancos, negros, asiáticos e hispânicos/não hispânicos.
- **Peso corporal:** a exposição de liraglutida diminuiu com um aumento no peso corporal basal. A dose diária de 3,0 mg de liraglutida forneceu exposição sistêmica adequada ao longo da faixa de peso corporal de 60-234 kg, avaliada para resposta à exposição no estudo clínico. A exposição à liraglutida não foi estudada em indivíduos com peso corporal >234 kg.
- **Pacientes com insuficiência hepática:** a farmacocinética de liraglutida foi avaliada em pacientes com graus variados de comprometimento hepático em um estudo de dose única. A exposição à liraglutida foi reduzida em 23% e 13% nos pacientes com comprometimento hepático leve e moderado, respectivamente, em comparação com indivíduos saudáveis. A exposição foi significativamente menor (44%) nos pacientes com comprometimento hepático grave (pontuação de Child Pugh >9).
- **Pacientes com insuficiência renal:** a exposição à liraglutida foi reduzida nos pacientes com comprometimento renal em comparação com os indivíduos com função renal normal. A exposição à liraglutida foi reduzida em 33%, 14%, 27% e 26%, respectivamente, em pacientes com comprometimento renal leve (depuração de creatinina, CrCl 50-80 mL/min), moderado (CrCl 30-50 mL/min) e grave (CrCl <30 mL/min) e em nefropatia em estágio terminal que requer diálise.
- **População pediátrica:** as propriedades farmacocinéticas para liraglutida 3,0 mg foram avaliadas em estudos clínicos em pacientes adolescentes com obesidade com idade entre 12 anos e 18 anos e acima de 60 kg (134 pacientes, peso corporal 62-178 kg). A exposição à liraglutida em adolescentes (com idade entre 12 e 18 anos) foi similar à de adultos com obesidade.

#### Dados de segurança pré-clínico

Os dados não-clínicos não revelam riscos especiais aos humanos com base nos estudos convencionais de farmacologia de segurança, toxicidade de dose repetida ou genotoxicidade.

Tumores de células C não-letais na tireoide foram observados em estudos de carcinogenicidade de dois anos em ratos e camundongos. Em ratos, não foi observado um nível no qual não foram observados efeitos adversos (NOAEL). Estes tumores não foram observados em macacos tratados por 20 meses. Estes achados em roedores são causados por um mecanismo não-genotóxico específico, mediado pelo receptor de GLP-1 ao qual os roedores são particularmente sensíveis. Não foi observado nenhum outro tumor relacionado ao tratamento.

Os estudos em animais não indicaram efeitos nocivos diretos em relação à fertilidade, mas um aumento discreto nas mortes embrionárias precoces, quando doses maiores foram administradas. A administração de liraglutida durante a gestação média causou redução no peso materno e crescimento fetal com efeitos equivocados nas costelas de ratos e variação esquelética em coelhos. O crescimento neonatal foi reduzido em ratos durante a exposição à liraglutida e persistiu no período pós-desmame no grupo de dose elevada. Não se sabe se estes efeitos estão relacionados ao consumo reduzido de calorias das fêmeas prenhes ou se são um efeito direto de GLP-1 no recém-nascido.

Em ratos jovens, a liraglutida causou atraso na maturação sexual tanto em machos quanto fêmeas em exposições clinicamente relevantes. Esses atrasos não tiveram impacto na fertilidade e capacidade reprodutiva em ambos os sexos, ou na capacidade das fêmeas de manter a gravidez.

#### 4- CONTRAINDICAÇÕES

Hipersensibilidade à liraglutida ou a qualquer excipiente (vide “COMPOSIÇÃO”).

**Este medicamento é contraindicado em casos de gravidez e, caso a paciente deseje engravidar o mesmo deve ser descontinuado.**

#### 5- ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

**OLIRE®** não está indicado no tratamento do diabetes *mellitus* tipo 2. **OLIRE®** não deve ser usado junto com outros medicamentos que contenham liraglutida em sua formulação. **OLIRE®** não deve ser utilizado em combinação com qualquer outro agonista do receptor de GLP-1. A segurança e eficácia de liraglutida em combinação com outros produtos destinados à perda de peso, incluindo medicamentos prescritos, medicamentos vendidos sem receita e preparações à base de plantas, não foram estabelecidos.

Não há experiência clínica em pacientes com insuficiência cardíaca congestiva NYHA (New York Heart Association) classe IV, portanto não é recomendado o uso de **OLIRE®** nesses pacientes.

A segurança e eficácia de **OLIRE**<sup>®</sup> para controle de peso ainda não foi estabelecida nos seguintes pacientes:

- com 75 anos ou mais;
- tratados com outros medicamentos para controle de peso;
- com obesidade secundária a doença endócrina, distúrbios alimentares ou em tratamento com outros medicamentos que podem causar ganho de peso;
- com insuficiência renal grave;
- com insuficiência hepática grave.

O uso de liraglutida não é recomendado nestes pacientes (vide “REAÇÕES ADVERSAS”).

A liraglutida para controle de peso não foi investigada em pacientes com insuficiência hepática leve a moderada, portanto deve ser usado com cautela nesses pacientes (vide “REAÇÕES ADVERSAS” e “PROPRIEDADES FARMACOCINÉTICAS”).

A experiência em pacientes com doença inflamatória intestinal e gastroparesia diabética é limitada. O uso de **OLIRE**<sup>®</sup> não é recomendado nestes pacientes uma vez que isto 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**

Foi observada pancreatite aguda com o uso de agonistas do receptor de GLP-1. Os pacientes devem ser informados dos sintomas característicos de pancreatite aguda. Se houver suspeita de pancreatite, **OLIRE**<sup>®</sup> deve ser descontinuado. Se a pancreatite aguda for confirmada, **OLIRE**<sup>®</sup> não deve ser reiniciado. Na ausência de outros sinais e sintomas de pancreatite aguda, a isolada elevação das enzimas pancreáticas não é preditiva de pancreatite aguda.

#### **Colelitíase e Colecistite**

Em estudos clínicos para controle de peso, foi observada uma taxa mais elevada de colelitíase e colecistite em pacientes tratados com liraglutida do que nos pacientes tratados com placebo. O fato de que a perda de peso substancial pode aumentar o risco de colelitíase e conseqüentemente colecistite, explicada apenas parcialmente a taxa mais elevada com liraglutida. Colelitíase e colecistite podem levar a hospitalização e colecistectomia. Os pacientes devem ser informados sobre os sintomas característicos de colelitíase e colecistite.

#### **Doenças da tireoide**

Eventos adversos relacionados à tireoide, como bócio, foram relatados em estudos clínicos de diabetes tipo 2, particularmente em paciente com doença da tireoide pré-existente. Portanto, **OLIRE**<sup>®</sup> deve ser usada com cautela em pacientes com doenças da tireoide.

#### **Frequência cardíaca**

Um aumento na frequência cardíaca foi observado nos estudos clínicos (vide “Propriedades Farmacodinâmicas” em “CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS”). A frequência cardíaca deve ser monitorada em intervalos regulares compatíveis com a prática clínica habitual. Os pacientes devem ser informados sobre os sintomas do aumento da frequência cardíaca (palpitações, sensação de frequência cardíaca acelerada durante o descanso). Em pacientes que apresentam frequência cardíaca aumentada em repouso, relevante e clinicamente sustentada, o tratamento com **OLIRE**<sup>®</sup> deve ser descontinuado.

#### **Desidratação**

Sinais e sintomas de desidratação, incluindo comprometimento renal e insuficiência renal aguda, foram relatados em pacientes tratados com agonistas do receptor de GLP-1. Os pacientes tratados com **OLIRE**<sup>®</sup> devem ser aconselhados sobre o risco potencial de desidratação devido aos efeitos colaterais gastrointestinais e tomar precauções para evitar a depleção de líquido.

### **Hipoglicemia em pacientes com sobrepeso ou obesidade e diabetes *mellitus* tipo 2**

Pacientes com diabetes tipo 2 que recebem **OLIRE**<sup>®</sup> em combinação com insulina e/ou sulfonilureia podem apresentar aumento no risco de hipoglicemia. O risco de hipoglicemia pode ser reduzido através de uma redução na dose de insulina e/ou sulfonilureia.

### **População pediátrica**

Episódios de hipoglicemia clinicamente significativos foram reportados em adolescentes ( $\geq 12$  anos) tratados com liraglutida. Os pacientes devem ser informados sobre os sintomas característicos de hipoglicemia e as ações apropriadas nesses casos.

### **Hiperlicemia em pacientes com diabetes *mellitus* tratados com insulina**

Em pacientes com diabetes *mellitus*, **OLIRE**<sup>®</sup> não deve ser utilizado como 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”).

### **Excipientes**

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

### **Fertilidade, gravidez e amamentação**

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

**Fertilidade:** além de uma ligeira diminuição no número de implantes vivos, estudos em animais não indicaram efeitos nocivos em relação a fertilidade (vide “Dados de segurança pré-clínico” em “CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS”).

**Gravidez:** existem dados limitados sobre o uso de liraglutida em mulheres grávidas. Estudos em animais mostraram toxicidade reprodutiva (vide “Dados de segurança pré-clínico” em “CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS”). O risco potencial para humanos é desconhecido. **OLIRE**<sup>®</sup> não deve ser usado durante a gravidez. Se uma paciente desejar engravidar ou engravidar, o tratamento com **OLIRE**<sup>®</sup> deve ser descontinuado.

**Amamentação:** não é conhecido se liraglutida é excretada no leite materno humano. Estudos em animais mostraram que a transferência para o leite materno de liraglutida e metabólitos com relação estrutural parecida é baixa. Estudos não clínicos demonstraram uma redução, relacionada ao tratamento, do crescimento neonatal em filhotes de ratos em amamentação (vide “Dados de segurança pré-clínico” em “CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS”). Devido à falta de experiência, **OLIRE**<sup>®</sup> não deve ser usado durante a amamentação.

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

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

**OLIRE**<sup>®</sup> possui pouca ou nenhuma influência na capacidade de dirigir e operar máquinas. No entanto, podem ocorrer tonturas principalmente durante os primeiros 3 meses de tratamento com **OLIRE**<sup>®</sup>. Dirigir veículos ou operar máquinas deve ser realizado com precaução caso ocorra tonturas.

## **6- INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS**

### **Avaliação de interação medicamento-medimento *in vitro***

A liraglutida mostrou um potencial muito baixo de envolvimento em interações farmacocinéticas com outras substâncias ativas relacionadas ao citocromo P450 e ligação a proteínas plasmáticas.

### **Avaliação de interação medicamento-medimento *in vivo***

O pequeno prolongamento no esvaziamento gástrico com o uso de liraglutida pode influenciar na absorção de medicamentos orais administrados concomitantemente. Estudos de interação não demonstraram nenhum atraso clinicamente relevante na absorção e, portanto, nenhum ajuste de dose é necessário.

Estudos de interações medicamentosas foram realizados com 1,8 mg de liraglutida. O efeito na taxa de esvaziamento gástrico foi equivalente entre liraglutida 1,8 mg e 3,0 mg, (AUC<sub>0-300</sub> min de paracetamol).

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 derivados de cumarina: não foram realizados estudos de interação. Uma interação clinicamente relevante com substâncias ativas com fraca solubilidade ou janelas terapêuticas estreitas como a varfarina não pode ser excluída. Após o início do tratamento com OLIRE® em paciente sob uso de varfarina ou outros derivados cumarínicos, é recomendado um monitoramento mais frequente da INR (Razão Normalizada Internacional).

- paracetamol: a liraglutida não alterou a exposição global do paracetamol após uma dose única de 1000 mg. A  $C_{max}$  do paracetamol foi reduzida em 31% e o  $T_{max}$  médio foi prolongado em até 15 min. Não é necessário ajuste da dose para o uso concomitante com paracetamol.

- atorvastatina: a liraglutida não alterou a exposição global da atorvastatina após administração de dose única de 40 mg de atorvastatina. Portanto, não é necessário ajuste da dose de atorvastatina quando administrada com liraglutida. A  $C_{max}$  da atorvastatina foi reduzida em 38% e o  $T_{max}$  mediano foi prolongado de 1h para 3h com liraglutida.

- griseofulvina: a liraglutida não alterou a exposição global da griseofulvina após administração de dose única de 500 mg de griseofulvina. A  $C_{max}$  da griseofulvina aumentou em 37%, enquanto o  $T_{max}$  médio não se alterou. Não é necessário ajuste da dose para griseofulvina e outros compostos com baixa solubilidade e alta permeabilidade.

- digoxina: a administração de uma dose única de 1 mg de digoxina com liraglutida resultou em uma redução na AUC da digoxina em 16%; a  $C_{max}$  diminuiu em 31%. O  $T_{max}$  médio da digoxina foi atrasado de 1 hora para 1,5 horas. Não é necessário ajuste na digoxina com base nestes resultados.

- lisinopril: a administração de uma dose única de 20 mg de lisinopril com liraglutida resultou em uma redução na AUC do lisinopril em 15%; a  $C_{max}$  diminuiu em 27%. O  $T_{max}$  médio de lisinopril foi atrasado de 6 horas para 8 horas com liraglutida. Não é necessário ajuste na dose de lisinopril com base nestes resultados.

- contraceptivos orais: a liraglutida diminuiu a  $C_{max}$  do etinilestradiol e do levonorgestrel em 12% e 13%, respectivamente, após a administração de uma dose única de um contraceptivo oral. O  $T_{max}$  foi atrasado em 1,5 hora com liraglutida para ambos os compostos. Não houve efeito clinicamente relevante na exposição global tanto do etinilestradiol quanto do levonorgestrel. Portanto, é previsto que o efeito contraceptivo não seja afetado quando administrado concomitantemente com liraglutida.

- população pediátrica: estudos de interação foram realizados apenas com adultos.

## **7- CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO**

Armazenar em geladeira. Proteger da luz e do calor.

Manter longe do compartimento do congelador. Não congelar.

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

### **Após aberto, válido por 4 semanas em geladeira.**

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

Características físicas e organolépticas

**OLIRE®** é uma solução injetável límpida e incolor.

**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.**

**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:**

**OLIRE®** é administrado uma vez ao dia a qualquer horário, independentemente das refeições. Deve ser injetado por via subcutânea no abdome, coxa ou parte superior do braço. O local de injeção e o horário podem ser alterados sem ajuste da dose. Entretanto, é preferível que **OLIRE®** seja injetado na mesma hora do dia, quando a hora mais conveniente do dia for escolhida.

**OLIRE®** não deve ser administrado por via intravenosa ou intramuscular. Os locais de injeção devem ser sempre alternados para reduzir o risco de depósitos de amiloides no local da injeção (vide REAÇÕES ADVERSAS).

Se uma dose for esquecida dentro de 12 horas a partir de quando é normalmente injetada, o paciente deve injetar a dose assim que possível. Se houver menos de 12 horas para a próxima dose, o paciente não deve injetar a dose perdida, apenas retomar o regime de uma vez por dia com a próxima dose programada. Uma dose adicional ou aumento na dose não deve ser feito para compensar a dose esquecida.

As instruções de uso da caneta aplicadora de **OLIRE®** encontram-se ao final deste item.

**Precauções especiais para manuseio e descarte:**

**OLIRE®** não deve ser usado se a solução não estiver límpida e incolor

**OLIRE®** não deve ser usado se foi congelado.

- **OLIRE®** pode ser administrado com agulhas de até 8 mm de comprimento. A caneta aplicadora foi desenvolvida para ser utilizado com agulhas descartáveis da BD Medical, **BD Ultra Fine Nano 4mm** ou **BD Micro-fine – 32 g – 0,23mm x 4mm**.
- As agulhas de injeção não estão incluídas na embalagem de **OLIRE®**.

O paciente deve ser aconselhado a descartar a agulha após cada aplicação, de acordo com as exigências locais. A caneta aplicadora **OLIRE®** deve ser armazenada sem a agulha rosqueada. Isto previne o entupimento das agulhas, contaminação, infecção, vazamento e dosagem imprecisa.

**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.

**Incompatibilidades:**

Substâncias adicionadas à solução de **OLIRE®** podem causar degradação da liraglutida. Devido à falta de estudos de compatibilidade, este produto não deve ser misturado com outros medicamentos.

**Posologia:**

**Adultos:**

A dose inicial é de 0,6 mg uma vez ao dia e deve ser aumentada para 3,0 mg uma vez ao dia em incrementos de 0,6 mg com intervalos de pelo menos uma semana para melhorar a tolerabilidade gastrointestinal (tabela 11). Se o escalonamento para a próxima dose não for tolerado por 2 semanas consecutivas, considere descontinuar o tratamento. Doses diárias maiores que 3,0 mg não são recomendadas.

**Tabela 11. Cronograma de aumento da dose**

	Dose	Semanas
--	------	---------

<b>Escalonamento da dose</b>	0,6 mg	1
<b>4 semanas</b>	1,2 mg	1
	1,8 mg	1
	2,4 mg	1
<b>Dose de manutenção</b>	<b>3,0 mg</b>	

O tratamento com **OLIRE**<sup>®</sup> deve ser descontinuado após 12 semanas de tratamento na dose de 3,0 mg/dia se o paciente não apresentar perda ponderal  $\geq 5\%$  do peso inicial.

**Adolescentes ( $\geq 12$  anos):**

Para adolescentes com idade entre 12 anos e 18 anos e acima de 60 kg, um cronograma similar ao de adultos para escalonamento da dose deve ser utilizado (vide tabela 11). A dose deve ser aumentada até 3,0 mg (dose de manutenção) ou até a dose máxima tolerada tiver sido atingida. Doses diárias maiores que 3,0 mg não são recomendadas.

O tratamento com **OLIRE**<sup>®</sup> deve ser descontinuado e reavaliado se o paciente não apresentar perda ponderal  $\geq 4\%$  do IMC ou Z score após 12 semanas na dose de 3,0 mg/dia ou na dose máxima tolerada.

**Pacientes com diabetes mellitus tipo 2:**

**OLIRE**<sup>®</sup> não deve ser utilizado em combinação com outro agonista do receptor de GLP-1 (como, por exemplo, outros produtos contendo liraglutida, lixisenatida e dulaglutida).

Ao iniciar o tratamento com **OLIRE**<sup>®</sup>, considerar reduzir a dose de insulina administrada concomitantemente ou de secretagogos de insulina (como sulfonilureias) para reduzir o risco de hipoglicemia. O automonitoramento da glicemia é necessário para ajustar a dose de insulina ou de secretagogos de insulina.

**População especial:**

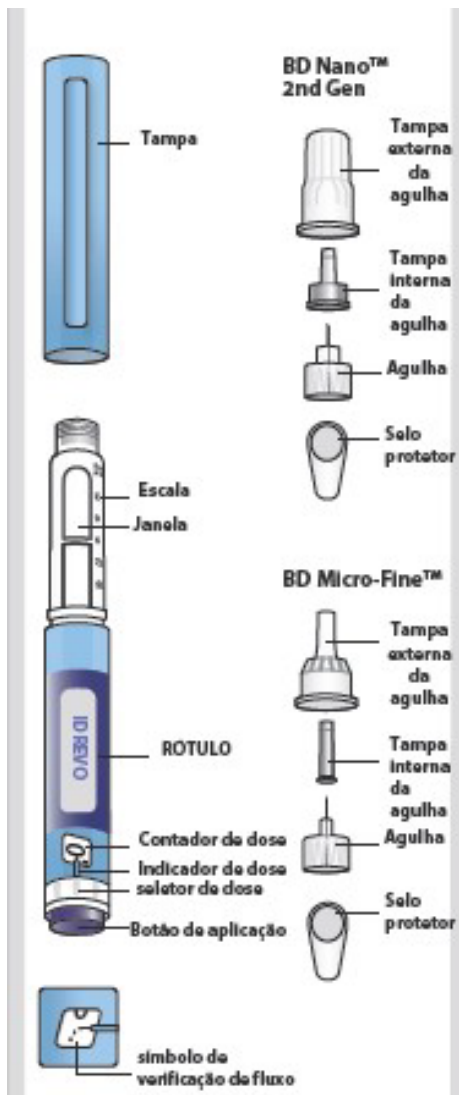
**Pacientes idosos ( $\geq 65$  anos):** não é necessário ajuste de dose com base na idade. Devido a experiência limitada em pacientes  $\geq 75$  anos, **OLIRE**<sup>®</sup> deve ser usado com cautela nesses pacientes (vide “Propriedades farmacocinéticas” em “CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS”).

**Pacientes com insuficiência renal:** não é necessário ajuste de dose para pacientes com comprometimento renal leve ou moderado (depuração de creatinina  $\geq 30$  mL/min). Há experiência limitada em pacientes com comprometimento renal grave (depuração de creatinina  $< 30$  mL/min). Atualmente, **OLIRE**<sup>®</sup> não é recomendado para pacientes com insuficiência renal grave, incluindo pacientes com doença renal terminal (vide “Propriedades Farmacocinéticas” em “CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS” e “ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES”).

**Pacientes com insuficiência hepática:** não é recomendado ajuste de dose em pacientes com insuficiência hepática leve ou moderada. O uso de **OLIRE**<sup>®</sup> não é recomendado em pacientes com insuficiência hepática grave, e deve ser utilizado com cautela em pacientes com insuficiência hepática leve ou moderada (vide “Propriedades Farmacocinéticas” em “CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS” e “ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES”).

**População pediátrica:** não é necessário ajuste de dose para adolescentes entre 12 e 18 anos e acima de 60 kg. A segurança e eficácia de **OLIRE**<sup>®</sup> em crianças e adolescentes abaixo de 12 anos de idade não foi estabelecida (vide RESULTADOS DE EFICÁCIA). **OLIRE**<sup>®</sup> não é recomendado para uso em crianças abaixo de 12 anos de idade ou em adolescentes (entre 12 e 18 anos) com peso corporal igual ou abaixo de 60 kg devido à falta de dados.

## Caneta aplicadora e agulhas de OLIRE®

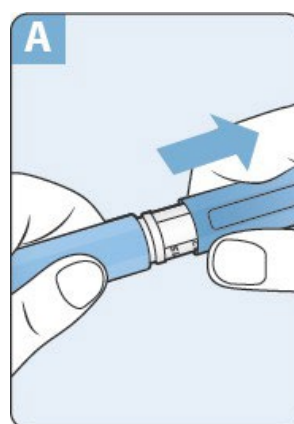


### 1- Prepare sua caneta aplicadora com uma agulha nova

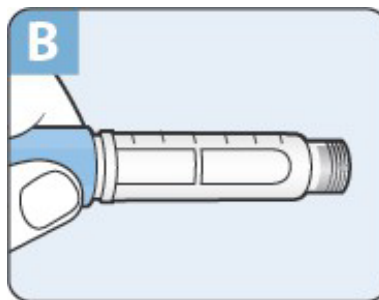
Lave suas mãos com água e sabão

Verifique o nome e a cor do rótulo do sua caneta aplicadora para ter certeza que ela contém OLIRE®. Isto é muito importante no caso de você utilizar mais de um tipo de medicamento injetável.

Retire a tampa da caneta aplicadora.



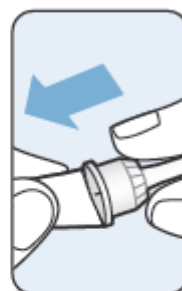
Verifique se a solução em sua caneta aplicadora está **límpida** e incolor. Observe através da janela da caneta aplicadora. Se **OLIRE®** estiver turvo, não utilize a caneta aplicadora.



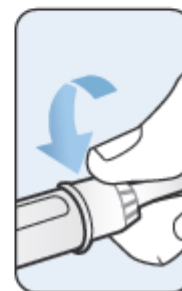
**BD Nano™  
2nd Gen**

**BD  
Micro-Fine™**

Pegue uma **agulha nova** e retire o selo protetor.

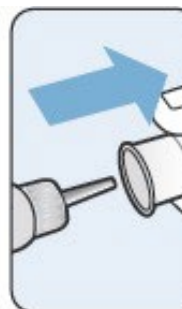


Empurre a **agulha na caneta aplicadora**. Gire até que esteja presa.



Puxe a **tampa externa da agulha** e a guarde para ser usada depois.

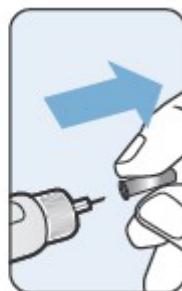
Você precisará dela após a injeção para remover a agulha da caneta aplicadora com segurança.



Puxe a **tampa interna da agulha** e a jogue fora.

Se você tentar colocá-la novamente, você poderá se ferir acidentalmente com a agulha.

Uma gota de **OLIRE®** poderá aparecer na ponta da agulha. Isto é normal, mas mesmo assim você ainda deve verificar o fluxo de **OLIRE®** ao utilizar uma nova caneta aplicadora pela primeira vez.



**!** **Sempre utilize uma agulha nova para cada injeção.** Isto reduzirá o risco de contaminação, infecção, vazamento da solução entupimento da agulha evitando a administração de uma dose imprecisa.

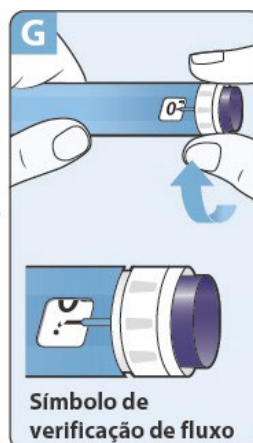
**Nunca utilize uma agulha torta ou danificada.**

- i** Não encaixe uma agulha nova na sua caneta aplicadora até que você esteja pronto para administrar sua injeção.

## 2 – Verifique o fluxo de OLIRE® a cada nova caneta aplicadora

Verifique o fluxo de OLIRE® antes da primeira injeção com cada caneta aplicadora nova.

Se sua caneta aplicadora OLIRE® já estiver em uso, vá direto para o item “3. Selecione sua dose”. Gire o seletor de dose até que o contador de dose mostre o símbolo de verificação de fluxo (☐).



Segure a caneta aplicadora com a agulha apontada para cima.

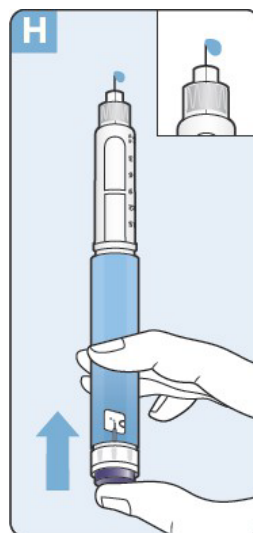
**Pressione e segure o botão de aplicação** até que o contador de dose retorne para 0 (zero). O 0 (zero) deve estar alinhado com o indicador da dose.

Uma gota de OLIRE® deve aparecer na ponta da agulha.

**Se não aparecer uma gota na ponta da agulha**, repita a etapa “2. Verifique o fluxo de OLIRE® a cada nova caneta aplicadora” mostrada na Figura G e Figura H por até 6 vezes. Se ainda não houver nenhuma gota, troque a agulha e repita as etapas mais uma vez.

Não utilize a caneta aplicadora se nenhuma gota de OLIRE® aparecer.

Entre em contato com o SAC.



Sempre certifique-se de que uma gota aparece na ponta da agulha antes de utilizar uma nova caneta aplicadora pela primeira vez. Isto garante o fluxo correto de OLIRE®.

Se nenhuma gota aparecer, OLIRE® não será injetado, mesmo que o contador de dose se mova. Isto pode indicar que a agulha está entupida ou danificada.



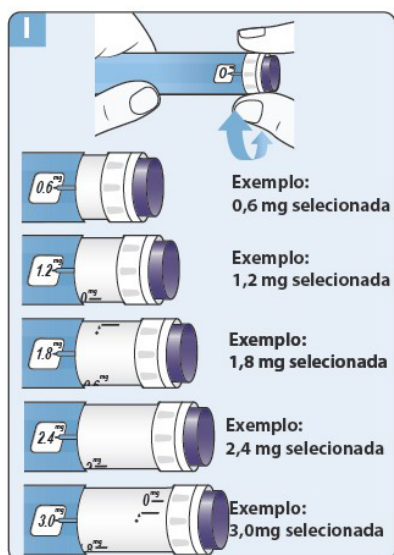
Uma pequena gota poderá permanecer na ponta da agulha, mas esta não será injetada.

Apenas cheque o fluxo de OLIRE® antes da primeira dose com uma nova caneta aplicadora.

## 3 – Selecione sua dose

**Gire o seletor de dose até que o contador de dose mostre sua dose (0,6 mg, 1,2 mg, 1,8 mg, 2,4 mg ou 3,0 mg).**

Tenha certeza da dose de OLIRE® que você deve usar. Se você selecionar a dose errada, você pode girar o seletor de dose para frente ou para trás para corrigir a dose.



**Sempre utilize o contador de dose e o indicador de dose para ver quantos mg você selecionou antes de injetar OLIRE®.**



Não conte os cliques da caneta aplicadora.

Não utilize a escala da caneta aplicadora. Ela mostra apenas a quantidade aproximada de OLIRE® que resta em sua caneta aplicadora.

**Apenas doses de 0,6 mg, 1,2 mg, 1,8 mg, 2,4 mg ou 3,0 mg podem ser selecionadas com o seletor de dose.** A dose selecionada deve estar precisamente alinhada com o indicador de dose para garantir que você receberá a dose correta.

O seletor de dose altera a dose. Apenas o contador e o indicador de dose mostram quantos mg você selecionou por dose.

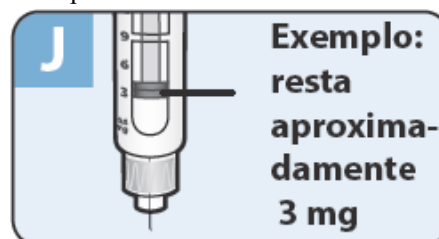


Você pode selecionar até 3,0 mg por dose. Quando sua caneta aplicadora estiver com menos que 3,0 mg, o contador de dose vai parar antes que 3,0 mg seja exibido.

O seletor de dose faz um clique diferente quando girado para frente, para trás ou se passa o número de mg restante. Não conte os cliques da caneta aplicadora.

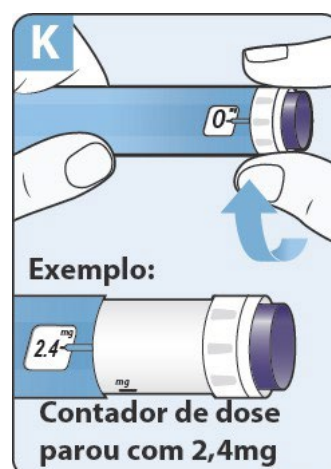
#### Quanto resta de OLIRE®?

A escala da caneta aplicadora mostra aproximadamente quanto de OLIRE® resta na caneta aplicadora.



#### Para verificar precisamente a quantidade de OLIRE® que resta, utilize o contador de dose:

Gire o seletor de dose até que o contador de dose pare. Se o contador de dose exibir 3,0, isso significa que restam pelo menos 3,0 mg em sua caneta aplicadora. Se o contador de dose parar antes de 3,0 mg, isso significa que não há OLIRE® suficiente para uma dose completa de 3,0 mg.



**Se você precisar de mais OLIRE® do que contem no sua caneta aplicadora.**

Apenas se você foi treinado por seu médico ou enfermeiro, você poderá dividir sua dose entre sua caneta aplicadora atual e um novo. Utilize uma calculadora para planejar as doses

conforme instruído por seu médico ou enfermeiro.

Tome muito cuidado para calcular corretamente.

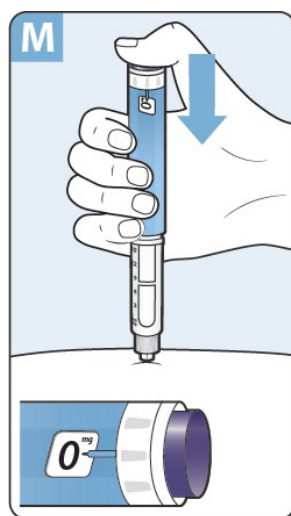
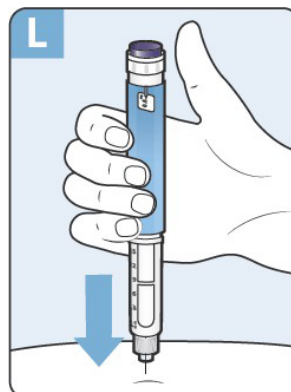


Se você não tiver certeza sobre como dividir sua dose utilizando duas canetas aplicadoras, selecione e injete a dose necessária com uma caneta aplicadora nova.

#### 4 – Injete sua dose

**Insira a agulha em sua pele** conforme demonstrado por seu médico ou enfermeiro.

**Certifique-se de que você pode ver o contador de dose.** Não o cubra com seus dedos. Isto pode interromper a injeção.



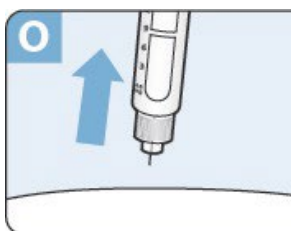
**Pressione e segure o botão de aplicação até que o contador de dose mostre 0 (zero).**

O 0 (zero) deve estar alinhado ao indicador de dose.



**Mantenha a agulha inserida em sua pele** depois que o contador de dose tiver retornado para o 0 (zero) e **conte lentamente até 6.**

Se a agulha for removida antes, você poderá ver um fluxo de **OLIRE®** saindo da ponta da agulha. Se isto ocorrer, a dose completa não foi injetada.



**Retire a agulha de sua pele.**

Se aparecer um pouco de sangue no local da injeção, pressione suavemente. Não esfregue a área.



**Sempre observe o contador de dose para saber quantos mg está injetando.** Segure o botão de aplicação até que o contador de dose mostre 0 (zero).

**i** Você poderá ver uma gota de **OLIRE®** na ponta da agulha após a injeção. Isto é normal e não afeta sua dose.

### Como identificar uma agulha entupida ou danificada?

Se não aparecer o 0 (zero) no contador de dose após pressionar continuamente o botão de aplicação, você pode ter utilizado uma agulha entupida ou danificada.

Neste caso você **não** recebeu **nenhuma** dose de **OLIRE®** mesmo que o contador de dose tenha se movido da dose original que você configurou.

### O que fazer quando a agulha estiver entupida?

Troque a agulha conforme descrito no item “5 – Após sua injeção” e repita todas as etapas a partir do item “1 – Prepare sua caneta aplicadora com uma agulha nova”. Certifique-se de selecionar a dose completa que você precisa.

**Nunca toque o contador de dose ao injetar.** Isto pode interromper a injeção.

### 5 – Após sua injeção

**Cuidadosamente remova a agulha da caneta aplicadora**



**Jogue imediatamente a agulha em um local próprio para descarte de agulha** reduzindo assim o risco de se ferir.

Caso você não tenha um local apropriado para descarte imediato da agulha, feche a agulha com a tampa externa utilizando apenas uma mão.

Nunca tente colocar a tampa interna da agulha, você poderá se ferir com a agulha.

Direcione a ponta da agulha para dentro da tampa externa sob uma superfície plana, sem tocar na agulha ou na tampa. Cuidadosamente deslize a agulha para dentro da tampa externa.

Feche completamente com a tampa e desrosqueie a agulha.

Assim que possível descarte a agulha em local próprio para descarte, como hospital, farmácia ou centro de saúde.

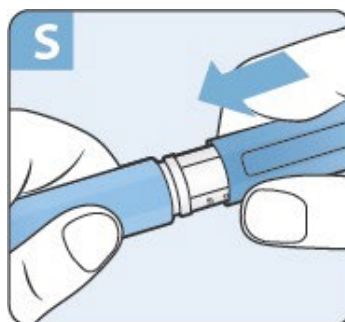
**Nunca tente colocar a tampa interna da agulha novamente na agulha.** Você pode se ferir com a agulha.



**Sempre retire a agulha de sua caneta aplicadora após cada injeção.**

Isto pode evitar contaminação, infecção, vazamento de **OLIRE®** e entupimento da agulha, resultando na administração de uma dose imprecisa.

**Coloque a tampa em sua caneta aplicadora** após cada uso para proteger **OLIRE®** da luz. Após cada uso, guarde a caneta aplicadora na embalagem original, em geladeira.



**Sempre descarte a agulha após cada injeção**

**Não jogue a agulha no lixo doméstico.**

Caso você não tenha o recipiente adequado para descartar agulhas, guarde as em um recipiente de plástico duro, com tampa, resistente à perfurações, e que impeça a saída das agulhas. Leve o recipiente para ser descartado apropriadamente nos locais de coleta como hospitais, centro de saúde e farmácias.



A caneta aplicadora de **OLIRE®** vazia ou usada por 4 semanas que ainda contenha o medicamento deve ser descartada nos locais apropriados das farmácias.

Descarte com segurança a **OLIRE®** que está fora da data de validade ou que não esteja mais em uso.

	<b>IMPORTANTE</b>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>Os cuidadores devem ser muito cautelosos ao manusear agulhas usadas para evitar lesões e infecção cruzada.</li> <li>Nunca use uma seringa para retirar <b>OLIRE®</b> de sua caneta aplicadora</li> <li>Sempre carregue uma caneta aplicadora extra e agulhas novas com você, em caso de perda ou dano.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Sempre mantenha sua caneta aplicadora e agulhas fora da vista e alcance de outros, principalmente crianças.</li> <li>Nunca compartilhe sua caneta aplicadora ou agulhas com outras pessoas, você pode passar ou pegar uma infecção.</li> </ul>	
<p><b>Cuidados com sua caneta aplicadora</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Nunca deixe a caneta aplicadora fora da caneta.</li> <li>Não injete <b>OLIRE®</b> que tenha sido congelado. Se você injetar, você poderá não obter o efeito desejado do medicamento.</li> <li>Não exponha sua caneta aplicadora à poeira, sujeira ou líquidos.</li> <li>Não derrube sua caneta aplicadora ou bata contra superfícies duras. Se você derrubar ou suspeitar de algum problema, encaixe uma agulha nova e verifique o fluxo de <b>OLIRE®</b> antes de injetar.</li> <li>Não tente repor o conteúdo da caneta aplicadora. Uma vez que estiver vazia, ela deve ser descartada.</li> <li>Não tente consertar sua caneta aplicadora ou desmontá-la.</li> </ul>		

**9- REAÇÕES ADVERSAS**

Resumo do perfil de segurança

A liraglutida foi avaliada quanto a segurança em 5 estudos duplo-cegos, placebo-controlados que recrutaram 5.813 pacientes adultos com obesidade ou sobrepeso e pelo menos uma comorbidade relacionada ao peso. Em geral, as reações gastrointestinais foram as reações adversas mais frequentemente relatadas durante o tratamento com liraglutida (67,9%) (vide “Descrição das reações adversas selecionadas” a seguir neste mesmo item).

Lista tabulada de reações adversas"

As reações adversas relatadas por adultos são apresentadas na tabela 12, listadas por sistema corporal e frequência. As frequências são definidas como: muito comum ( $\geq 1/10$ ); comum ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ); incomum ( $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ ); rara ( $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1.000$ ); muito rara ( $< 1/10.000$ ) e desconhecida (não pode ser estimada a partir dos dados disponíveis).

**Tabela 12. Reações adversas relatadas por adultos**

Classificação de sistema de órgãos MedDRA	Frequência	Reação adversa
Distúrbios gastrointestinais	Muito comum	Náusea, vômito, diarreia, constipação
	Comum	Boca seca, dispepsia, gastrite, doença do refluxo gastroesofágico, dor abdominal superior, flatulência, eructação, distensão abdominal
	Incomum	Pancreatite***, atraso no esvaziamento gástrico****
	Desconhecida	Obstrução intestinal†
Distúrbios metabólicos e nutricionais	Comum	Hipoglicemia*
	Incomum	Desidratação
Distúrbios gerais e quadros clínicos no local de administração	Comum	Reações no local da injeção, astenia**, fadiga**
	Incomum	Mal-estar**
Distúrbios hepatobiliares	Comum	Colelitíase***
	Incomum	Colecistite***
Distúrbios do sistema nervoso	Muito comum	Cefaleia
	Comum	Tontura**, disgeusia**
Distúrbios dos tecidos cutâneos e subcutâneos	Comum	Erupção cutânea
	Incomum	Urticária
	Desconhecida	Amiloidose cutânea
Distúrbios cardíacos	Incomum	Taquicardia
Distúrbios renais e urinários	Rara	Insuficiência renal aguda, comprometimento renal
Distúrbios do sistema imunitário	Rara	Reação anafilática
Distúrbios psiquiátricos	Comum	Insônia**
Investigações	Comum	Aumento da lipase Aumento da amilase

\* Hipoglicemia (baseada em sintomas autorrelatados pelos pacientes e não confirmados por medições da glicemia) relatada em pacientes sem diabetes *mellitus* tipo 2 tratados com liraglutida em combinação com dieta e exercício. Vide abaixo para informações adicionais.

\*\* Principalmente observado durante os primeiros 3 meses de tratamento.

\*\*\* Vide “ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES.”

\*\*\*\* Estudos clínicos controlados fase 2, 3a e 3b

† Reação adversa de relatos pós-comercialização.

### Descrição das reações adversas selecionadas

#### Hipoglicemia em pacientes sem diabetes *mellitus* tipo 2

Em estudos clínicos em pacientes com sobrepeso ou obesidade sem diabetes *mellitus* tipo 2 tratados com liraglutida em combinação com dieta e exercício, nenhum evento hipoglicêmico grave (exigindo assistência de terceiros) foi relatado. Sintomas de eventos hipoglicêmicos foram relatados por 1,6% dos pacientes tratados com liraglutida e 1,1% dos pacientes tratados com placebo, entretanto, estes eventos não foram confirmados por medições glicêmicas. A maioria dos eventos foi leve.

#### Hipoglicemia em pacientes com diabetes *mellitus* tipo 2

Em um estudo clínico em pacientes com sobrepeso ou obesidade com diabetes *mellitus* tipo 2 tratados com liraglutida em combinação com dieta e exercício, hipoglicemia grave (exigindo assistência de terceiros) foi relatada por 0,7% dos pacientes tratados com liraglutida e apenas nos pacientes tratados concomitantemente com sulfonilureia. Também, nestes pacientes, a hipoglicemia sintomática documentada (definida como glicemia  $\leq 70,3$  mg/dL acompanhada de sintomas) foi relatada por 43,6% dos pacientes tratados com liraglutida e por 27,3% dos pacientes tratados com placebo. Entre os pacientes não tratados concomitantemente com sulfonilureia, 15,7% dos pacientes tratados com liraglutida e 7,6% dos pacientes tratados com placebo relataram eventos hipoglicêmicos sintomáticos documentados.

### **Hipoglicemia em pacientes com diabetes *mellitus* tipo 2 tratados com insulina**

Em um estudo clínico em pacientes com sobrepeso ou obesidade com diabetes *mellitus* tipo 2 tratados com insulina e liraglutida em combinação com dieta e exercício e até 2 ADOs (antidiabéticos orais), hipoglicemia grave (exigindo assistência de terceiros) foi relatada por 1,5% dos pacientes tratados com liraglutida. Nesse estudo, hipoglicemia sintomática documentada (definida como glicemia  $\leq 70,3$  mg/dL acompanhada de sintomas) foi relatada por 47,2% dos pacientes tratados com liraglutida e por 51,8% dos pacientes tratados com placebo. Entre os pacientes tratados concomitantemente com sulfonilureia, 60,9% dos pacientes tratados com liraglutida e 60,0% dos pacientes tratados com placebo relataram eventos hipoglicêmicos sintomáticos documentados.

### **Eventos adversos gastrointestinais**

A maioria dos episódios de eventos gastrointestinais foi leve a moderado, temporário, e não levou à descontinuação da terapia. As reações normalmente ocorreram durante as primeiras semanas de tratamento e diminuíram dentro de alguns dias ou semanas no tratamento continuado.

Pacientes com  $\geq 65$  anos de idade podem apresentar mais efeitos gastrointestinais quando tratados com liraglutida.

Pacientes com comprometimento renal leve ou moderado (depuração de creatinina  $\geq 30$  mL/min) podem apresentar mais efeitos gastrointestinais quando tratados com **OLIRE**<sup>®</sup>.

### **Falência renal aguda**

Em pacientes tratados com agonistas do receptor de GLP-1, houve relatos de falência renal aguda. A maioria dos eventos relatados ocorrem em pacientes que tiveram náusea, vômito ou diarreia levando a depleção de volume (vide “ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES”).

### **Reações alérgicas**

Poucos casos de reações anafiláticas com sintomas como hipotensão, palpitações, dispneia e edema foram relatados com o uso de liraglutida já comercializado. Reações anafiláticas podem ser potencialmente fatais. Caso suspeite-se de reação anafilática, **OLIRE**<sup>®</sup> deve ser descontinuada e o tratamento não deve ser reiniciado (vide “CONTRAINDICAÇÕES”).

### **Reações no local da injeção**

Reações no local da injeção foram relatadas nos pacientes tratados com **OLIRE**<sup>®</sup>. Estas reações foram normalmente leves e temporárias, e a maioria desapareceu durante o tratamento continuado.

### **Taquicardia**

Nos estudos clínicos, a taquicardia foi relatada em 0,6% dos pacientes tratados com liraglutida e em 0,1% dos pacientes tratados com placebo. A maioria dos eventos foi leve ou moderado. Os eventos foram isolados e a maioria se resolveu durante o tratamento continuado com liraglutida.

### **Amiloidose cutânea**

Amiloidose cutânea pode ocorrer no local da injeção (vide “POSOLOGIA E MODO DE USAR”).

### **População pediátrica**

Em um estudo clínico conduzido em adolescentes com obesidade entre 12 anos e 18 anos e acima de 60 kg, 125 pacientes foram expostos à liraglutida por 56 semanas. Em geral, a frequência, o tipo e a gravidade das reações adversas em adolescentes com obesidade foram comparáveis ao observado na população adulta. Vômito ocorreu com uma frequência duas vezes maior em adolescentes em comparação com adultos.

A porcentagem de pacientes que reportaram pelo menos um episódio de hipoglicemia clinicamente significativo foi maior com liraglutida (1,6%) em comparação com o placebo (0,8%). Não ocorreram episódios graves de hipoglicemia durante o estudo.

**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 VigilMed, disponível no Portal da Anvisa."**

### **10- SUPERDOSE**

A partir de dados de estudos clínicos e do uso comercial de liraglutida, foram relatadas superdoses de até 72 mg (24 vezes a dose recomendada para o controle de peso). Um caso de uma superdose de 6 vezes a dose recomendada (18 mg/dia) administrada por 7 meses foi relatado. Eventos relatados incluíram náusea grave, vômito grave, 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: 1.0235.1448.

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: 0800 019 19 14



Bula-pac-370849-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	0982579/25-0	10458 - MEDICAMENTO NOVO - Inclusão Inicial de Texto de Bula - publicação no Bulário RDC 60/12	13/09/2022	4682881/22-8	10775 - MEDICAMENTO NOVO - Registro de Medicamento com mesmo IFA 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	-	-	-	-	<b>6. COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?</b> <b>- INSTRUÇÃO DE USO</b>  <b>8. QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR?</b> <b>III - DIZERES LEGAIS</b>  <b>8. POSOLOGIA E MODO DE USAR</b> <b>-INSTRUÇÃO DE USO</b>  <b>10. REAÇÕES ADVERSAS</b> <b>III - DIZERES LEGAIS</b>	VP/VPS	Solução Injetável 6 mg/mL. Embalagem contendo 1 ou 2 canetas aplicadoras preenchidas.