



**SOLIQUA®**  
**(insulina glargina +**  
**lixisenatida)**

Sanofi Medley Farmacêutica Ltda.

Solução injetável

100 U/mL + 50 mcg/mL e 100 U/mL + 33 mcg/mL

**SOLQUA®**  
**insulina glargina**  
**lixisenatida**

**APRESENTAÇÕES**

- Solução injetável (100 U/mL + 50 mcg/mL): embalagem contendo 1 caneta descartável preenchida (SOLOSTAR) 10-40 unidades contendo 3 mL de solução injetável;
- Solução injetável (100 U/mL + 33 mcg/mL): embalagem contendo 1 caneta descartável preenchida (SOLOSTAR) 30-60 unidades contendo 3 mL de solução injetável.

**USO SUBCUTÂNEO. USO ADULTO.**

**COMPOSIÇÃO**

Cada mL de SOLQUA caneta descartável preenchida 10-40 contém 3,64 mg de insulina glargina equivalente a 100U de insulina glargina e 50 mcg de lixisenatida.

Uma caneta preenchida contém 3 mL equivalentes a 300 unidades de insulina glargina e 150 mcg de lixisenatida.

Cada unidade da caneta preenchida de SOLQUA contém 1 unidade de insulina glargina e 0,5 mcg de lixisenatida.

Cada mL de SOLQUA caneta descartável preenchida 30-60 contém 3,64 mg de insulina glargina equivalente a 100U de insulina glargina e 33 mcg de lixisenatida.

Uma caneta preenchida contém 3 mL equivalentes a 300 unidades de insulina glargina e 100 mcg de lixisenatida.

Cada unidade da caneta preenchida de SOLQUA contém 1 unidade de insulina glargina e 0,33 mcg de lixisenatida.

Excipientes: metacresol, glicerol, levometionina, ácido clorídrico, hidróxido de sódio, cloreto de zinco e água para injetáveis.

**1. INDICAÇÕES**

Este medicamento é indicado como um adjuvante de dieta e exercício para melhorar o controle glicêmico em adultos com diabetes mellitus tipo 2 inadequadamente controlada com medicamentos orais para o tratamento de diabetes isolados ou combinados com insulina basal, ou combinados com um agonista do receptor de peptídeo semelhante ao glucagon (GLP-1), ou insulina basal utilizada isoladamente. Vide dados disponíveis no item "2. RESULTADOS DE EFICÁCIA" para as diferentes combinações.

**2. RESULTADOS DE EFICÁCIA**

**Resumo dos Estudos Clínicos**

A segurança e eficácia de SOLQUA no controle da glicemia foram avaliadas em três estudos clínicos randomizados em pacientes com diabetes mellitus tipo 2, em:

- combinação a antidiabéticos orais (virgens de insulina) (Estudo EFC12404 LixiLan O)
- substituição à insulina basal (Estudo EFC12405 LixiLan L)
- substituição à agonista de receptor GLP-1 (Estudo EFC13794 LixiLan G)

Em cada um dos estudos controlados com ativos, o tratamento com SOLQUA proporcionou melhora clínicas e estatística significativas na hemoglobina A1C (HbA1c).

Alcançar níveis mais baixos de HbA1c e alcançar uma maior redução de HbA1c não aumentou as taxas de hipoglicemia com o tratamento combinado "versus" a insulina glargina isolada (vide "9. REAÇÕES ADVERSAS"). No estudo clínico de combinação com a metformina, a dose inicial foi de 10 unidades. No estudo clínico de substituição à insulina basal, a dose inicial foi de 20 ou 30 unidades, dependendo da dose anterior de insulina. Em ambos estudos, a dose foi titulada uma vez por semana, com base na média dos valores auto monitorizados da glicemia de jejum a partir dos últimos 3 dias, de acordo com a Tabela 1 a seguir.

**Tabela 1: Algoritmo de titulação da dose de SOLQUA**

| Glicemia de jejum auto monitorizada<br>(mg/dL)<br>[mol/L] | Alteração da dose<br>(unidades/dia) |
|-----------------------------------------------------------|-------------------------------------|
| > 140<br>[> 7,77]                                         | + 4                                 |
| > 100 e ≤ 140<br>[> 5,55 e ≤ 7,77]                        | + 2                                 |

|                             |               |
|-----------------------------|---------------|
| < 80 a 100<br>[4,44 a 5,55] | Sem alteração |
| < 80<br>[< 4,44]            | - 2           |

## Estudo clínico em pacientes com diabetes tipo 2 não controlada com tratamento antidiabético oral

### - Em combinação com antidiabéticos orais (virgens de insulina)

Um total de 1.170 pacientes com diabetes tipo 2 foram randomizados em um estudo aberto, de 30 semanas, controlado com ativo, para avaliar a eficácia e segurança de SOLIQUA em comparação aos componentes individuais, insulina glargina (100 unidades/mL) e lixisenatida.

Os pacientes com diabetes tipo 2, tratados com metformina isoladamente ou metformina e um segundo tratamento com antidiabético oral que poderia ser uma sulfonilureia ou uma glinida ou um inibidor de cotransportador-2 sódio-glicose (SGLT-2) ou um inibidor de dipeptidil-peptidase-4 (DPP-4), e que não foram adequadamente controlados com este tratamento (variação de HbA1c de 7,5% a 10% para pacientes previamente tratados com metformina isoladamente e 7,0% a 9% para pacientes previamente tratados com metformina e um segundo tratamento antidiabético oral) entraram em tratamento (run-in) por um período de 4 semanas. Durante esta fase (run-in), o tratamento com metformina foi otimizado e quaisquer outros antidiabéticos orais foram descontinuados. No final deste período (run-in), os pacientes que permaneceram inadequadamente controlados (HbA1c entre 7% e 10%) foram randomizados para SOLIQUA, insulina glargina ou lixisenatida. No total, 58% dos pacientes na triagem receberam um segundo antidiabético oral.

A população com diabetes tipo 2 apresentava as seguintes características: a idade média era de 58,4 anos, 50,6% era do sexo masculino, 90,1% era caucasiano, 6,7% era negro ou afro-americano e 19,1% era hispânico. A média do IMC no início do estudo foi de 31,7 kg/m<sup>2</sup>. A duração média do diabetes era de aproximadamente 9 anos.

Na Semana 30, SOLIQUA proporcionou uma melhora estatisticamente significativa na HbA1c (valor de  $p < 0,0001$ ) em comparação aos componentes individuais. Em uma análise pré-específica de desfecho primário, as diferenças observadas foram consistentes em relação à HbA1c no período basal ( $< 8\%$  ou  $\geq 8\%$ ) ou a utilização de antidiabéticos orais no início do tratamento (metformina isolada ou metformina mais um segundo antidiabético oral). Vide Tabela 2 e Figura 1 para os outros desfechos finais do estudo.

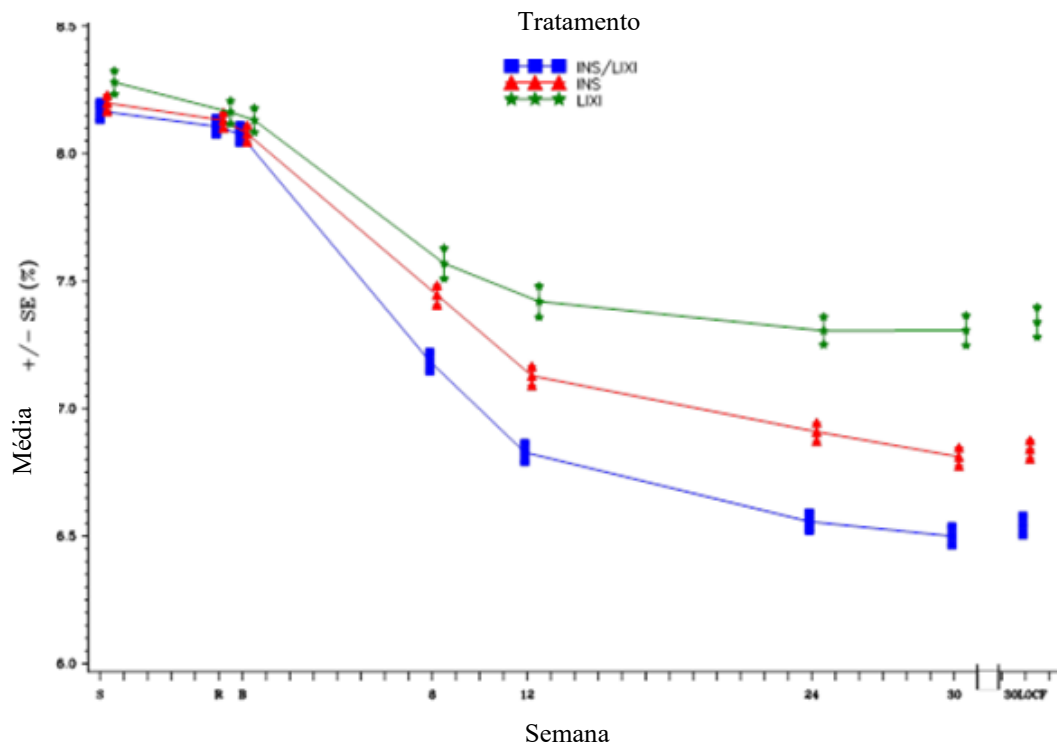
**Tabela 2: Resultados em 30 semanas – Estudo clínico de combinação com a metformina (população mITT (intenção de tratamento))**

|                                                                                    | <b>SOLIQUA</b>                         | <b>insulina<br/>glargina</b> | <b>lixisenatida</b>                    |
|------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------|------------------------------|----------------------------------------|
| Número de indivíduos (mITT)                                                        | 468                                    | 466                          | 233                                    |
| <b>HbA1c (%)</b>                                                                   |                                        |                              |                                        |
| Período Basal (média; após tratamento run-in)                                      | 8,1                                    | 8,1                          | 8,1                                    |
| Final do estudo (Média)                                                            | 6,5                                    | 6,8                          | 7,3                                    |
| Mínimo quadrado (MQ) da alteração a partir do período basal (média)                | -1,6                                   | -1,3                         | -0,9                                   |
| Diferença vs insulina glargina<br>[95% - Intervalo de confiança (IC)]<br>(valor p) | -0,3<br>[-0,4; -0,2]<br>( $< 0,0001$ ) |                              |                                        |
| Diferença vs lixisenatida<br>[95% IC]<br>(valor p)                                 |                                        |                              | -0,8<br>[-0,9; -0,7]<br>( $< 0,0001$ ) |
| Número de pacientes (%) atingindo HbA1c $< 7\%$ na Semana 30                       | 345 (74%)                              | 277 (59%)                    | 77 (33%)                               |
| <b>Glicemia de jejum (mg/dL) [mmol/L]</b>                                          |                                        |                              |                                        |
| Período basal (média)                                                              | 178,0 [9,88]                           | 175,7 [9,75]                 | 176,4 [9,79]                           |
| Final do estudo (Média)                                                            | 113,9 [6,32]                           | 117,6 [6,53]                 | 148,9 [8,27]                           |
| MQ da alteração a partir do período basal (média)                                  | -62,4 [-3,46]                          | -59,0 [-3,27]                | -27,0 [-1,50]                          |

|                                                                                                                          |                                   |                                                                 |                                                                            |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------|-----------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------|
| Diferença do MQ vs glargina (média)<br>[95% IC]<br>(valor p)                                                             |                                   | -3,5<br>[-7,6 a 0,7]<br>{-0,19 [-0,420 a<br>0,038]}<br>(0,1017) |                                                                            |
| Diferença do MQ vs lixisenatida (média)<br>[95% IC]<br>(valor p)                                                         |                                   |                                                                 | -35,4<br>[-40,5 a -30,3]<br>{-1,96 [-2,246 a<br>-1,682]}<br>( $< 0,0001$ ) |
| <b>Glicose de 2 horas pós-prandial (mg/dL)<br/>[mmol/L]<br/>[variação de glicose após 2 horas*<br/>(mg/dL) {mmol/L}]</b> |                                   |                                                                 |                                                                            |
| MQ da alteração a partir do período<br>basal até 30 semanas (média)                                                      | -102,4 (-5,68)<br>[-41,7 (-2,31)] | -59,6 (-3,31)<br>[-3,2 (-0,2)]                                  | -82,6 (-4,58)<br>[-58,1 (-3,23)]                                           |
| <b>Média de peso corporal (kg)</b>                                                                                       |                                   |                                                                 |                                                                            |
| Período basal (Média)                                                                                                    | 89,4                              | 89,8                                                            | 90,8                                                                       |
| MQ da alteração a partir do período<br>basal (média)                                                                     | -0,3                              | 1,1                                                             | -2,3                                                                       |
| Comparação vs insulina glargina<br>[95% IC]<br>(valor p)                                                                 |                                   | -1,4<br>[-1,9 a -0,9]<br>( $< 0,0001$ )                         |                                                                            |
| Comparação vs lixisenatida<br>[95% IC]                                                                                   |                                   |                                                                 | 2,0<br>[1,4 a 2,6]                                                         |
| <b>Número de pacientes (%) atingindo<br/>HbA1c <math>&lt; 7,0\%</math> sem ganho de peso<br/>corporal na Semana 30</b>   | 202<br>(43,2%)                    | 117<br>(25,1%)                                                  | 65<br>(27,9%)                                                              |
| Diferença na proporção vs insulina<br>glargina<br>[95% IC]<br>(valor p)                                                  |                                   | 18,1<br>[12,2 a 24,0]<br>( $< 0,0001$ )                         |                                                                            |
| Diferença na proporção vs lixisenatida<br>[95% IC]                                                                       |                                   |                                                                 | 15,2<br>[8,1 a 22,4]                                                       |
| <b>Dose diária de insulina glargina (U)</b>                                                                              |                                   |                                                                 |                                                                            |
| Mínimo quadrado da dose média de<br>insulina diária na Semana 30 (média)                                                 | 39,8                              | 40,5                                                            | NA                                                                         |

\* glicose de 2 horas pós-prandial menos o valor da glicose pré-refeição.

**Figura 1: HbA1c média (%) no início da triagem, ponto de randomização e em cada ponto de tempo (concluído) e na Semana 30 (LOCF\*) - população mITT**



\*LOCF = última observação realizada.

Os pacientes do grupo o qual fez uso de SOLIQUA relataram diminuição estatisticamente significativa maior no perfil médio de 7 pontos SMPG a partir do início do tratamento até a Semana 30 (-60,36 mg/dL [-3,35 mmol/L]) em comparação aos pacientes do grupo que fez uso de insulina glargina (-47,87 mg/dL [-2,66 mmol/L]); diferença de 12,49 mg/dL [-0,69 mmol/L] e ao grupo de pacientes que fez uso de lixisenatida (-35,11 mg/dL; diferença de 25,24 mg/dL) [-1,95 mmol/L; diferença -1,40 mmol/L] ( $p < 0,0001$  para ambas comparações). Em todos os pontos de tempo, os valores médios da glicemia em 30 semanas foram mais baixos no grupo o qual fez uso de SOLIQUA do que, tanto no grupo insulina glargina quanto no grupo lixisenatida, com uma única exceção do valor antes do café da manhã, que foi similar entre o grupo o qual fez uso de SOLIQUA e o grupo que fez uso de insulina glargina.

## Estudos clínicos em pacientes com diabetes tipo 2 não controlados com insulina basal

### - Em substituição à insulina basal

Um total de 736 pacientes com diabetes tipo 2 participou de um estudo randomizado, de 30 semanas, controlado com ativo, aberto, com 2 braços de tratamento, grupos paralelos, multicêntrico, para avaliar a eficácia e segurança de SOLIQUA em comparação à insulina glargina (100 unidades/mL).

Os pacientes triados que apresentavam diabetes tipo 2 foram tratados com insulina basal por pelo menos 6 meses, recebendo uma dose diária estável entre 15 e 40 unidades isoladamente ou em combinação com 1 ou 2 antidiabéticos orais (metformina ou uma sulfonilureia ou uma glinida ou um inibidor de SGLT-2 ou um inibidor de DPP-4), que apresentavam HbA1c entre 7,5% e 10% e glicemia em jejum inferior ou igual a 180 mg/dL [9,99 mmol/L] ou 200 mg/dL [11,1 mmol/L] dependendo do tratamento antidiabético prévio do paciente.

Após a triagem, os pacientes elegíveis ( $n=1.018$ ) entraram em uma fase de tratamento (run-in) de 6 semanas, onde os pacientes permaneceram ou passaram por substituição para a insulina glargina, no caso deles utilizarem outra insulina basal, e tiveram a sua dose de insulina titulada/estabilizada enquanto continuaram com a metformina (se utilizada anteriormente). Quaisquer outros antidiabéticos orais foram descontinuados.

No final do período de tratamento (run-in), os pacientes com HbA1c entre 7 e 10%, glicemia em jejum  $\leq 140$  mg/dL [7,77 mmol/L] e dose diária de insulina glargina de 20 a 50 unidades, foram randomizados para SOLIQUA ( $n=367$ ) ou para insulina glargina ( $n=369$ ).

A população com diabetes tipo 2 apresentava as seguintes características: idade média de 60 anos, 46,7% do sexo masculino, 91,7% caucasiano, 5,2% negro ou afro-americano e 17,9% hispânico. A média de IMC na triagem foi de aproximadamente 31 kg/m<sup>2</sup>.

A duração média da diabetes era de aproximadamente 12 anos.

Na Semana 30, SOLIQUA proporcionou uma melhora estatisticamente significativa na HbA1c (valor p < 0,0001) em comparação à insulina glargina.

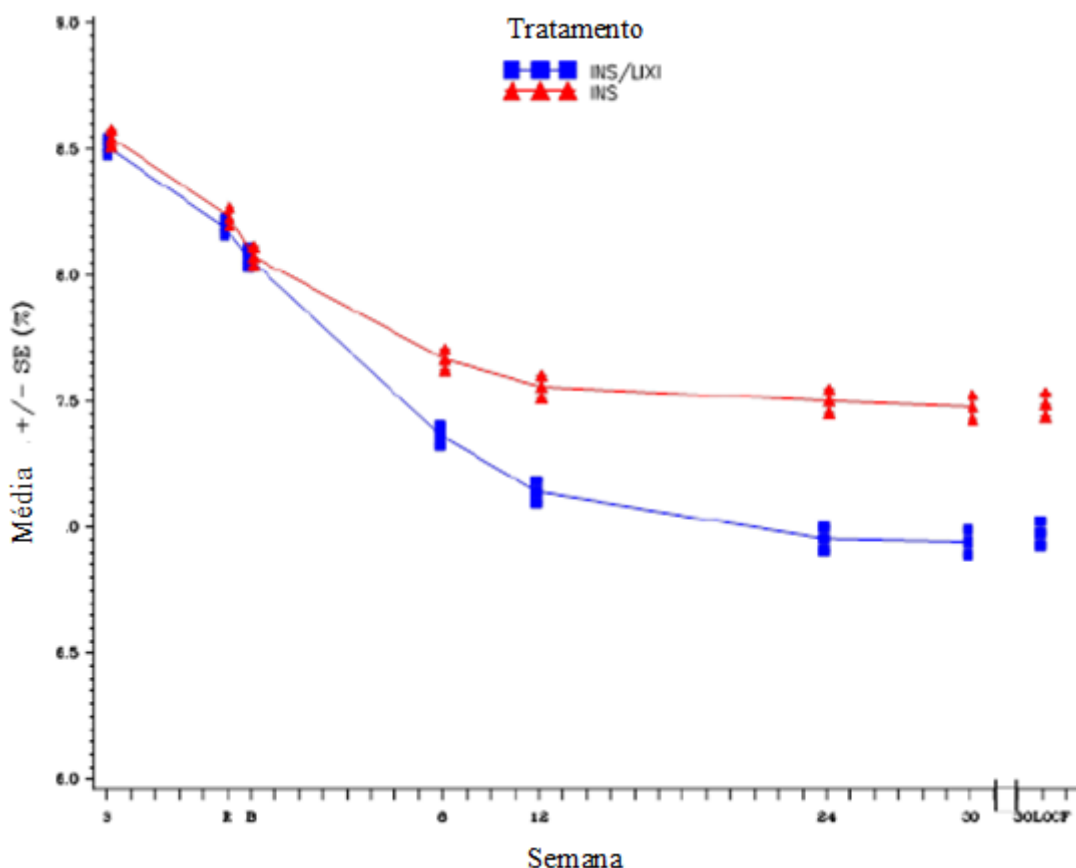
Vide Tabela 3 e Figura 2 para os outros desfechos finais do estudo.

**Tabela 3: Resultados em 30 semanas - Estudo com diabetes tipo 2 não controlada com insulina basal (população mITT)**

|                                                                                                            | <b>SOLIQUA</b>                           | <b>insulina glargina</b>        |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------|---------------------------------|
| Número de indivíduos (mITT)                                                                                | 366                                      | 365                             |
| <b>HbA1c (%)</b>                                                                                           |                                          |                                 |
| Na triagem (média)                                                                                         | 8,5                                      | 8,5                             |
| Período Basal (média; após tratamento run-in)                                                              | 8,1                                      | 8,1                             |
| Final do Tratamento (média)                                                                                | 6,9                                      | 7,5                             |
| MQ da alteração a partir do período basal (média)                                                          | -1,1                                     | -0,6                            |
| Diferença vs insulina glargina (média)<br>[95% IC]<br>(valor p)                                            | -0,5<br>[-0,6, -0,4]<br>( $< 0,0001$ )   |                                 |
| Pacientes [n (%)] atingindo HbA1c < 7% na Semana 30                                                        | 201 (54,9%)                              | 108 (29,6%)                     |
| <b>Glicemia em jejum (mg/dL) (mmol/L)</b>                                                                  |                                          |                                 |
| Período Basal (Média)                                                                                      | 132,0 [7,33]                             | 132,0 [7,32]                    |
| Final do tratamento (Média)                                                                                | 122,1 [6,78]                             | 120,5 [6,69]                    |
| MQ da alteração a partir do período basal (média)                                                          | -6,3 [-0,35]                             | -8,3 [-0,47]                    |
| <b>Glicose de 2 horas pós-prandial (mg/dL) [mmol/L]<br/>[variação de glicose de 2 h* (mg/dL) {mmol/L}]</b> |                                          |                                 |
| MQ da alteração a partir do período basal até a semana 30 (média)                                          | -85,1 [-4,72]<br>[-70,2 {-3,90}]         | -25,1 [-1,39]<br>[-8,4 {-0,47}] |
| <b>Média de peso corporal (kg)</b>                                                                         |                                          |                                 |
| Período Basal (média)                                                                                      | 87,8                                     | 87,1                            |
| MQ da alteração a partir do período basal (média)                                                          | -0,7                                     | 0,7                             |
| Comparação vs insulina glargina<br>[95% IC]<br>(valor p)                                                   | -1,4<br>[-1,8 a -0,9]<br>( $< 0,0001$ )  |                                 |
| <b>Número de pacientes (%) atingindo HbA1c &lt; 7,0% sem ganho de peso corporal na Semana 30</b>           | 125<br>(34,2%)                           | 49<br>(13,4%)                   |
| Diferença na proporção vs insulina glargina<br>[95% IC]<br>(valor p)                                       | 20,8<br>[15,0 to 26,7]<br>( $< 0,0001$ ) |                                 |
| <b>Dose diária de insulina glargina (U)</b>                                                                |                                          |                                 |
| Período Basal (Média)                                                                                      | 35,0                                     | 35,2                            |
| Final do estudo (média)                                                                                    | 46,7                                     | 46,7                            |
| MQ da alteração na dose de insulina na Semana 30 (média)                                                   | 10,6                                     | 10,9                            |

\*glicose de 2 h pós-prandial menos o valor da glicose pré-refeição.

**Figura 2 - HbA1c média (%) no início da triagem, na randomização e em cada ponto de tempo (concluído) e na Semana 30 (LOCF\*) - população mITT**



\*LOCF = última observação realizada.

## Estudos clínicos em pacientes com diabetes tipo 2 não controlados com agonista do receptor de GLP-1

### - Em substituição ao agonista do receptor de GLP-1

A eficácia e a segurança de SOLIQUA, em comparação à manutenção do tratamento com agonista do receptor de GLP-1 pré-estudo, foram estudadas em um estudo randomizado e aberto de 26 semanas. O estudo incluiu 514 pacientes com diabetes mellitus tipo 2 inadequadamente controlados (nível de HbA1c de 7% a 9%, ambos inclusive) enquanto tratados por pelo menos 4 meses com liraglutida ou exenatida ou por pelo menos 6 meses com dulaglutida, albiglutida ou exenatida de liberação prolongada, todos na dose máxima tolerada, e metformina isolada ou em combinação com pioglitazona, um inibidor da SGLT-2 ou ambos. Os pacientes elegíveis foram randomizados para receber SOLIQUA ou para continuar seu agonista do receptor de GLP-1 prévio, ambos com seu tratamento antidiabético oral anterior.

Na triagem, 59,7% dos indivíduos utilizavam um agonista do receptor de GLP-1 uma ou duas vezes ao dia e 40,3% utilizavam um agonista do receptor de GLP-1 uma vez por semana. Os agonistas do receptor de GLP-1 mais comuns utilizados foram liraglutida (54,5%) e dulaglutida (20,4%). Na triagem, 6,6% dos indivíduos utilizavam pioglitazona e 10,1% um inibidor de SGLT-2, ambos em combinação com metformina. A população do estudo apresentava as seguintes características: a idade média foi de 59,6 anos, 52,5% dos indivíduos eram do sexo masculino, 94,4% eram caucasianos, 3,7% eram negros ou afro-americanos, 1,4% eram asiáticos e 10,3% eram hispânicos. A duração média do diabetes era de 11,1 anos, a duração média do tratamento prévio com agonista do receptor de GLP-1 foi de 1,9 anos, o IMC médio foi de aproximadamente 32,9 kg/m<sup>2</sup>, a taxa de filtração glomerular estimada (TFGe) média foi de 87,3 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> e 90,7% dos pacientes tinham um TFGe ≥ 60 mL/min.

A dose inicial de SOLIQUA foi de 10 unidades (10 unidades de insulina glargina/5 mcg de lisenatida). A dose média no início do estudo foi de 1,7 mg para liraglutida, 18,2 mcg para exenatida, 1,4 mg para dulaglutida, 2 mg para exenatida de liberação prolongada, e 47,8 mg para albiglutida.

SOLIQUA foi titulada duas vezes por semana durante as primeiras 8 semanas de tratamento para atingir uma meta de glicemia automonitorizada (SMPG) em jejum de 80 a 100 mg/dL. Posteriormente, a dose foi ajustada conforme

necessário para manter essa meta de SMPG em jejum, com recomendação para avaliar a dose pelo menos uma vez por semana. A dose média diária de SOLIQUA na semana 26 foi de 43,5 unidades.

O desfecho primário, alteração na HbA1c na semana 26, foi testado quanto à superioridade de SOLIQUA em relação à terapia inalterada com agonista do receptor de GLP-1. Na semana 26, houve uma redução na HbA1c em relação ao período basal de -1,0% para SOLIQUA e -0,4% para agonista do receptor de GLP-1. A diferença média (IC 95%) na redução de HbA1c entre SOLIQUA e agonista do receptor de GLP-1 foi de -0,6 [-0,80, -0,5] e foi estatisticamente significativa. Uma análise pré-especificada por subtipo de agonista do receptor de GLP-1 (formulação uma/duas vezes ao dia ou semanalmente) usado na triagem mostrou que a alteração da HbA1c na semana 26 foi semelhante para cada subgrupo e altamente consistente com a análise primária para a população geral. Veja a Tabela 4 e a Figura 3 para os outros desfechos do estudo.

**Tabela 4: Resultados em 26 semanas - Estudo com diabetes tipo 2 não controlado com agonista do receptor**

|                                                                                                             | <b>SOLIQUA</b>                              | <b>Agonista do receptor de GLP-1</b> |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------|--------------------------------------|
| Número de indivíduos (mITT)                                                                                 | 252                                         | 253                                  |
| <b>HbA1c (%)</b>                                                                                            |                                             |                                      |
| Período Basal (média)                                                                                       | 7,8                                         | 7,8                                  |
| Final do Tratamento (média)                                                                                 | 6,7                                         | 7,4                                  |
| MQ da alteração a partir do período basal (média)                                                           | -1,0                                        | -0,4                                 |
| Diferença “versus” agonista do receptor de GLP-1<br>[95% IC]<br>(valor p)                                   | -0,6<br>[-0,8, -0,5]<br>( $< 0,0001$ )      |                                      |
| <b>Pacientes [n (%)] atingindo HbA1c &lt; 7% na Semana 26</b>                                               | 156 (61,9%)                                 | 65 (25,7%)                           |
| Diferença na proporção (IC 95%) vs agonista do receptor GLP-1                                               | 36,1 (28,1% a 44,0%)                        |                                      |
| valor p                                                                                                     | $<0,0001$                                   |                                      |
| <b>Glicemia em jejum (mg/dL) [mmol/L]</b>                                                                   |                                             |                                      |
| Período Basal (Média)                                                                                       | 163,2 [9,06]                                | 170,2 [9,45]                         |
| Final do estudo (Média)                                                                                     | 123,6 [6,86]                                | 156,1 [8,66]                         |
| MQ da alteração a partir do período basal (média)                                                           | -41,0 [-2,28]                               | -10,9 [-0,60]                        |
| Diferença “versus” agonista do receptor de GLP-1<br>[Intervalo de confiança de 95%]<br>(valor p)            | -1,67<br>[-2,00 a -1,34]<br>( $<0,0001$ )   |                                      |
| <b>Média de 7 pontos da SMPG</b>                                                                            |                                             |                                      |
| Período Basal (Média)                                                                                       | 9,41                                        | 9,53                                 |
| Final do estudo (Média)                                                                                     | 7,70                                        | 8,79                                 |
| MQ da alteração a partir do período basal (média)                                                           | -1,69                                       | -0,67                                |
| Diferença do MQ vs agonista do receptor de GLP-1 (média)<br>[Intervalo de confiança de 95%]<br>(valor p)    | -1,02<br>[-1,325 a -0,708]<br>( $<0,0001$ ) |                                      |
| <b>Glicose de 2 horas pós-prandial (mg/dL) [mmol/L]*<br/>[variação de glicose de 2 h* (mg/dL) {mmol/L}]</b> |                                             |                                      |
| MQ médio da alteração a partir do período basal até a semana 26                                             | -71,3 [-4,0]<br>[-27,2 {-1,5}]              | -20,0 [-1,1]<br>[-9,4 {-0,5}]        |
| Média da diferença do MQ vs agonista do receptor de GLP-1                                                   | -51,3 [-2,9]<br>[-17,8 {-1,0}]              |                                      |
| <b>Média de peso corporal (kg)</b>                                                                          |                                             |                                      |
| Período Basal (média)                                                                                       | 93,01                                       | 95,49                                |

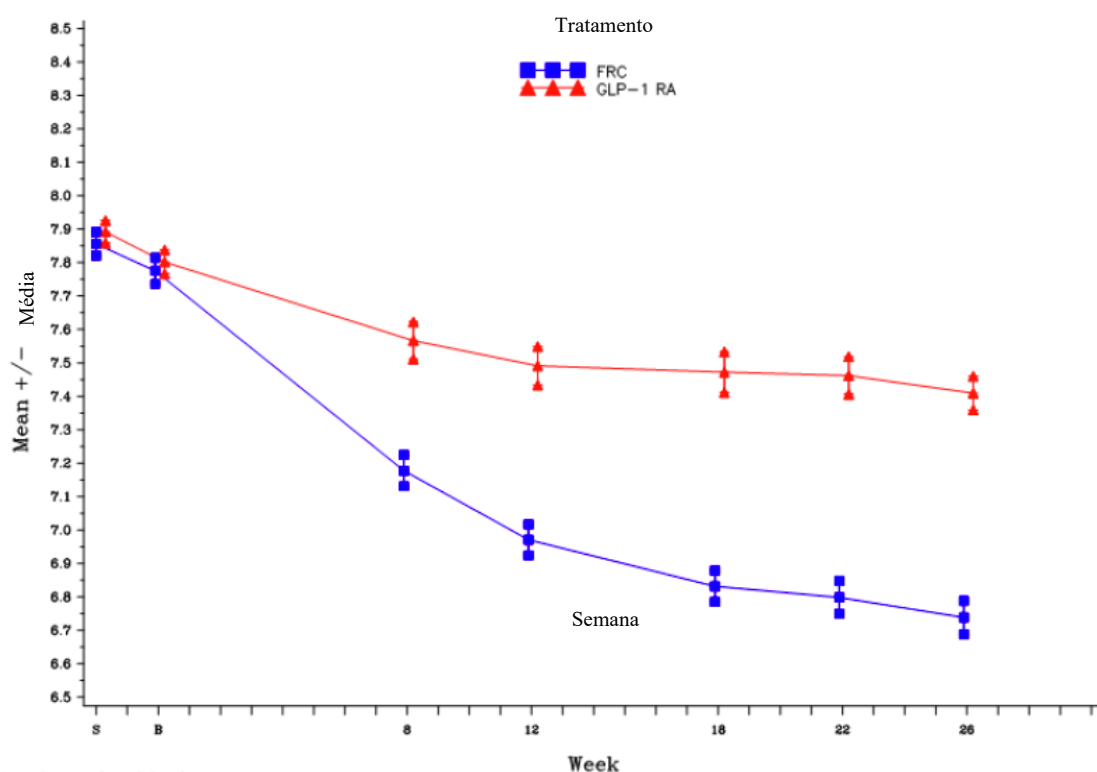


|                                                                                |                    |      |
|--------------------------------------------------------------------------------|--------------------|------|
| MQ da alteração a partir do período basal (média)                              | 1,9                | -1,1 |
| Comparação vs agonista do receptor de GLP-1<br>[intervalo de confiança de 95%] | 3,0<br>[2,4 a 3,6] |      |
| <b>Dose diária de insulina glargina (U)**</b>                                  |                    |      |
| Período Basal (Média)                                                          | 10,1               | NA   |
| Final do estudo (média)                                                        | 43,5               | NA   |

\* glicose 2 horas pós-prandial menos o valor da glicose pré-refeição.

\*\* Não incluído no procedimento de teste descendente pré-especificado.

**Figura 3 - HbA1c média (%) por visita durante o tratamento randomizado por um período de 26 semanas – população mITT**



### Resultados de Estudos Cardiovasculares

A segurança cardiovascular da insulina glargina e da lixisenatida foi estabelecida nos estudos clínicos ORIGIN e ELIXA, respectivamente. Nenhum resultado de estudo cardiovascular exclusivo foi realizado com SOLIQUA.

#### - insulina glargina

O estudo ORIGIN (Outcome Reduction with Initial Glargine Intervention - Desfecho da redução com intervenção inicial com glargina) foi um estudo aberto, randomizado, com 12.537 pacientes que comparou LANTUS com o tratamento padrão no momento para a ocorrência de um evento cardiovascular adverso maior (MACE). MACE foi definido como a composição de morte cardiovascular, infarto não-fatal do miocárdio e acidente vascular cerebral não-fatal. A incidência de MACE foi semelhante entre LANTUS e o tratamento padrão no estudo ORIGIN [HR (95% IC) para MACE; 1,02 (0,94, 1,11)].

No estudo ORIGIN, a incidência total de câncer (todos os tipos combinados) [Hazard Ratio (95% IC); 0,99 (0,88, 1,11)] ou morte por câncer [Hazard Ratio (95% IC); 0,94 (0,77, 1,15)] também foi semelhante entre os grupos de tratamento.

#### - lixisenatida

O estudo ELIXA foi um estudo randomizado, duplo-cego, controlado por placebo, multinacional, que avaliou resultados cardiovasculares (CV) durante o tratamento com lixisenatida em pacientes (n=6068) com diabetes mellitus tipo 2 após uma recente síndrome coronária aguda. A composição do desfecho de eficácia primário foi o tempo para a primeira ocorrência de qualquer dos seguintes eventos declarados positivamente pelo Comitê de Adjudicação de Eventos Cardiovasculares: morte cardiovascular, infarto não-fatal do miocárdio, acidente vascular cerebral não-fatal, ou hospitalização por angina instável. Os desfechos secundários cardiovasculares incluíram a composição do desfecho primário, ou hospitalização por insuficiência cardíaca ou revascularização coronariana. Mudanças na razão albumina/creatinina urinária em 108 semanas foi também um desfecho secundário pré-especificado.

A duração média do tratamento foi de 22,4 meses no grupo lixisenatida e 23,3 meses no grupo placebo, e a duração média do estudo de acompanhamento foi de 25,8 e 25,7 meses, respectivamente. A HbA1c média ( $\pm$  DP) nos grupos lixisenatida e placebo foi de 7,72 ( $\pm$  1,32) % e 7,64 ( $\pm$  1,28) % no início do tratamento e 7,46 ( $\pm$  1,51) % e 7,61 ( $\pm$  1,48) % aos 24 meses, respectivamente.

A incidência do desfecho primário foi semelhante entre os grupos lixisenatida e placebo: o hazard ratio (HR) para lixisenatida “versus” placebo foi de 1,017, com um intervalo de confiança associado de 95% (IC) de 0,886 a 1,168. Porcentagens semelhantes entre os tratamentos também foram observadas para os desfechos secundários e para todos os componentes individuais dos desfechos compostos. Os percentuais de pacientes hospitalizados por insuficiência cardíaca foram de 4,0% e 4,2% nos grupos lixisenatida e placebo, respectivamente (HR [IC 95%] = 0,96 [0,75-1,23]).

Foi observado um aumento menor na razão albumina/creatinina urinária do início do tratamento até a Semana 108 com lixisenatida em comparação ao placebo: -10,04%  $\pm$  3,53%; IC 95% = -16,95%, -3,13%.

### Referências bibliográficas

1. Pfeiffer M.A., Claggett B., Diaz, R.D. et al. Lixisenatide in Patients with Type 2 Diabetes and Acute Coronary Syndrome. *N Engl J Med* 2015; 373: 2247-57.
2. The ORIGIN Trial Investigators. Basal Insulin and Cardiovascular and Other Outcomes in Dysglycemia. *N Engl J Med* 2012; 367: 319-28.
3. Aroda V.R., Rosenstock J., Wysham C. et al. Efficacy and Safety of LixiLan, a Titratable Fixed-Ratio Combination of Insulin Glargine Plus Lixisenatide in Type 2 Diabetes Inadequately Controlled on Basal Insulin and Metformin: The LixiLan-L Randomized Trial. *Diabetes Care* 2016; 39: 1972–1980.
4. Rosenstock J., Aronson R., Grunberger G. et al. Benefits of LixiLan, a Titratable Fixed-Ratio Combination of Insulin Glargine Plus Lixisenatide, Versus Insulin Glargine and Lixisenatide Monocomponents in Type 2 Diabetes Inadequately Controlled With Oral Agents: The LixiLan-O Randomized Trial. *Diabetes Care*. 2016 Nov; 39(11): 2026-2035.
5. Blonde L., Rosenstock J., Del Prato, S. et al. Switching to iGlarLixi Versus Continuing Daily or Weekly GLP-1 RA in Type 2 Diabetes Inadequately Controlled by GLP-1 RA and Oral Antihyperglycemic Therapy: The LixiLan-G Randomized Clinical Trial. *Diabetes Care*. 2019 Sep 17. pii: dc191357. doi: 10.2337/dc19-1357. [Epub ahead of print]

### 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

#### Mecanismo de ação

SOLIQUA combina dois agentes anti-hiperglicêmicos com mecanismos de ação complementares: insulina glargina, um análogo de insulina basal, e lixisenatida, um agonista do receptor de GLP-1, que tem como alvo a glicemia em jejum (FPG) e glicemia pós-prandial (PPG) para melhorar o controle glicêmico em pacientes com diabetes tipo 2, enquanto minimiza o ganho de peso e o risco de hipoglicemia.

#### - insulina glargina

A atividade primária da insulina, incluindo a insulina glargina, consiste na regulação do metabolismo da glicose. A insulina e os seus análogos diminuem a glicose no sangue, estimulando a captação da glicose periférica, especialmente pelo músculo esquelético e tecido adiposo, e através da inibição da produção de glicose hepática. A insulina inibe a lipólise e proteólise, e aumenta a síntese de proteínas.

#### - lixisenatida

A lixisenatida é um agonista do receptor de peptídeo semelhante ao glucagon-1 (GLP-1). O receptor GLP-1 é um alvo para o GLP-1 nativo, um hormônio endógeno com atividade incretina que potencializa a secreção de insulina glicose-dependente pelas células beta e suprime o glucagon de células alfa no pâncreas.

Semelhante ao GLP-1 endógeno, a ação de lixisenatida é mediada via interação específica com os receptores GLP-1, incluindo aqueles em células alfa e beta pancreáticas. Após uma refeição, a lixisenatida ativa as seguintes respostas fisiológicas individuais:

- aumenta a secreção de insulina pelas células beta;
- retarda o esvaziamento gástrico;
- suprime a secreção de glucagon pelas células alfa.

A lixisenatida estimula a secreção de insulina dependente de glicose. Em paralelo, a secreção de glucagon é suprimida. A lixisenatida também retarda o esvaziamento gástrico reduzindo assim a taxa de glicose que aparece na circulação e é absorvida derivada da alimentação. A lixisenatida foi apresentada para preservar a função de células beta e prevenir a morte celular (apoptose) em células isoladas de ilhotas pancreáticas humanas.

### **Propriedades farmacodinâmicas**

A combinação de insulina glargina e lixisenatida não apresenta impacto sobre a farmacodinâmica da insulina glargina. O impacto da combinação de insulina glargina e lixisenatida sobre a farmacodinâmica de lixisenatida não foi avaliado em estudos de fase 1.

Consistente com um perfil de concentração/tempo relativamente constante da insulina glargina ao longo de 24 horas com nenhum pico pronunciado quando administrado isoladamente, o perfil da taxa/tempo de utilização da glicose foi semelhante, nenhum pico pronunciado, quando administrado na combinação insulina glargina/lixisenatida.

O tempo de ação das insulinas, incluindo SOLIQUA, pode variar entre indivíduos e no mesmo indivíduo.

#### **- insulina glargina**

Em estudos clínicos com insulina glargina (100 unidades/mL) o efeito de redução da glicose em uma base molar (isto é, quando administrados nas mesmas doses) de insulina glargina intravenosa é aproximadamente o mesmo que o descrito para a insulina humana.

#### **- lixisenatida**

Em um estudo controlado por placebo de 28 dias em pacientes com diabetes tipo 2 para avaliar os efeitos de doses de 5 a 20 mcg de lixisenatida, uma ou duas vezes ao dia, sobre a glicemia induzida por uma refeição padrão de café da manhã, 10 e 20 mcg uma ou duas vezes ao dia de lixisenatida melhorou o controle glicêmico através dos efeitos da diminuição das concentrações de glicose pós-prandial e em jejum em pacientes com diabetes tipo 2. A lixisenatida administrada neste estudo pela manhã na dose diária de 20 mcg manteve reduções estatisticamente significativas na glicemia pós-prandial após o café da manhã, almoço e jantar.

#### **- Glicemia pós-prandial**

Em um estudo de tratamento de 4 semanas em pacientes com diabetes tipo 2, em combinação com metformina e em um estudo de tratamento de 8 semanas em combinação com insulina glargina com ou sem metformina, a lixisenatida 20 mcg uma vez ao dia administrada antes do café da manhã, demonstrou redução da glicemia pós-prandial (AUC 0:30-4:30h) após um teste com refeição. O número de pacientes com níveis pós-prandiais de 2 h de glicose abaixo de 140 mg/dL (7,77 mmol/L) foi de 69,3% após 28 dias e 76,1% após 56 dias.

#### **- Secreção de insulina**

Em um estudo em monoterapia, a lixisenatida isoladamente restaura a primeira fase de secreção de insulina em pacientes com diabetes tipo 2 de uma maneira dependente da glicose em 2,8 vezes (IC 90%, 2,5-3,1) e aumenta a secreção de insulina na segunda fase em 1,6 vezes (IC 90%, 1,4-1,7) em comparação ao placebo, como medido através da AUC.

#### **- Esvaziamento gástrico**

Após um teste com refeição padronizada, a lixisenatida retarda o esvaziamento gástrico, diminuindo assim o ritmo de absorção da glicose pós-prandial. Após tratamento de 28 dias com lixisenatida isoladamente, o efeito do retardamento de esvaziamento gástrico é mantido em pacientes com diabetes tipo 2.

#### **- Secreção de glucagon**

A lixisenatida 20 mcg uma vez ao dia isoladamente demonstrou diminuir os níveis de glucagon pós-prandial “versus” o basal após um teste com refeição em pacientes com diabetes tipo 2. Em um estudo hipoglicêmico controlado por placebo com indivíduos saudáveis avaliando o efeito de uma única injeção de 20 mcg de lixisenatida

na resposta ao glucagon, a resposta contrarreguladora do glucagon foi preservada sob condições de hipoglicemia, na presença de concentrações plasmáticas de lixisenatida eficazes.

#### **- Eletrofisiologia cardíaca (QTc)**

O efeito de lixisenatida na repolarização cardíaca foi testado em um estudo QTc (1,5 vez a dose de manutenção aprovada) o qual não indicou nenhum impacto relevante de lixisenatida na repolarização ventricular.

#### **- Frequência cardíaca**

Nenhum aumento na frequência cardíaca média foi observado com SOLIQUA em estudos de fase 3 controlados por placebo.

#### **Propriedades farmacocinéticas**

A relação insulina glargina/lixisenatida não apresenta impacto relevante sobre a farmacocinética da insulina glargina em SOLIQUA.

Em comparação à administração de lixisenatida isoladamente, a  $C_{\text{máx}}$  é menor enquanto a AUC é geralmente comparável quando administrada como SOLIQUA. As diferenças observadas na farmacocinética da lixisenatida quando administrada como SOLIQUA ou isoladamente não são consideradas clinicamente relevantes.

#### **- Absorção**

Após a administração subcutânea da combinação de insulina glargina/lixisenatida em pacientes com diabetes tipo 1, a insulina glargina não mostrou pico pronunciado. A exposição à insulina glargina variou de 86% a 101% em comparação à administração de insulina glargina isoladamente.

Após a administração subcutânea da combinação de insulina glargina/lixisenatida em pacientes com diabetes tipo 1, o  $t_{\text{máx}}$  médio da lixisenatida variou de 2,5 a 3,0 horas. Houve uma pequena diminuição na  $C_{\text{máx}}$  da lixisenatida de 22-34% em comparação à administração simultânea separada de insulina glargina e lixisenatida, o que não é provável que seja clinicamente significativa.

Não há diferenças clinicamente significativas na taxa de absorção quando a lixisenatida é administrada por via subcutânea no abdômen, coxa ou braço.

#### **- Distribuição**

##### **lixisenatida**

A lixisenatida apresenta um nível moderado de ligação (55%) às proteínas humanas.

#### **- Metabolismo e Eliminação**

##### **insulina glargina**

Um estudo de metabolismo em seres humanos que receberam insulina glargina isoladamente indicou que a insulina glargina é parcialmente metabolizada no terminal carboxílico da cadeia B no depósito subcutâneo para formar dois metabólitos ativos com uma atividade “in vitro” semelhante à da insulina humana, M1 (21A-Gli-insulina) e M2 (21A-Gli-des-30B- Tir-insulina). O fármaco inalterado e os produtos de degradação também estão presentes na circulação.

##### **lixisenatida**

Como um peptídeo, a lixisenatida é eliminada através da filtração glomerular, seguida por reabsorção tubular e subsequente degradação metabólica, resultando em peptídeos menores e aminoácidos, os quais são reintroduzidos no metabolismo proteico.

#### **- Populações especiais**

##### **Idade, Raça e Sexo**

###### **insulina glargina**

O efeito da idade, raça e sexo na farmacocinética da insulina glargina não foi avaliado. Em estudos clínicos controlados em adultos com insulina glargina (100 unidades/mL), análises de subgrupo baseadas na idade, raça e sexo não mostraram diferenças na segurança e eficácia.

###### **lixisenatida**

Com base na análise farmacocinética populacional, idade, peso corporal, sexo e raça não apresentam efeitos clinicamente significativos na farmacocinética de lixisenatida.

##### **Obesidade**

O efeito do Índice de Massa Corporal (IMC) na farmacocinética de SOLIQUA não foi avaliado.

### **Insuficiência renal**

Um estudo de dose única, aberto avaliou a farmacocinética de lixisenatida 5 mcg em indivíduos com diferentes graus de insuficiência renal (classificados utilizando a fórmula de Cockcroft-Gault para a depuração da creatinina (CLcr)) em comparação com indivíduos saudáveis.

Não houve diferenças relevantes na  $C_{\text{máx}}$  e AUC médias de lixisenatida entre indivíduos com função renal normal e em indivíduos com insuficiência renal leve (CLcr 60-90 mL/min). Em indivíduos com insuficiência renal moderada (CLcr 30-60 mL/min) a AUC foi aumentada em cerca de 51% e em indivíduos com insuficiência renal grave (CLcr 15-30 mL/min) a AUC foi aumentada em aproximadamente 87%.

### **Insuficiência hepática**

lixisenatida

Uma vez que a lixisenatida é eliminada principalmente pelo rim, nenhum estudo farmacocinético foi realizado em pacientes com insuficiência hepática aguda ou crônica. Não é esperado que a disfunção hepática afete a farmacocinética de lixisenatida.

### **Dados de segurança pré-clínicos**

Não foram realizados estudos em animais com insulina glargina e lixisenatida combinadas para avaliar carcinogênese, mutagênese e insuficiência da fertilidade.

- insulina glargina

Os dados pré-clínicos para a insulina glargina não revelam riscos especiais para o ser humano, segundo estudos convencionais de farmacologia de segurança, toxicidade de dose repetida, genotoxicidade, potencial carcinogênico e toxicidade reprodutiva.

- lixisenatida

Em um estudo de carcinogenicidade subcutânea de dois anos de duração, tumores de tireoide de células C não letais foram observados em ratos e camundongos e são considerados como sendo causados por um mecanismo GLP-1 não genotóxico mediado por receptor ao qual os roedores são particularmente sensíveis. Hiperplasia de células C e adenoma foram observados em todas as doses em ratos e nenhum efeito adverso de nível (NOEL) pôde ser definido. Em camundongos, estes efeitos ocorreram em razão de exposição acima de 9,3 vezes quando comparado com a exposição humana na dose terapêutica. Nenhum carcinoma de célula C foi observado em camundongos e, ocorreu carcinoma de células C em ratos na razão relativa de exposição a uma dose terapêutica de exposição humana de cerca de 900 vezes. Estudos em animais não indicam quaisquer efeitos prejudiciais diretos em relação à fertilidade em ratos machos e fêmeas. Lesões testiculares e do epidídimo reversíveis foram observadas em cães tratados com lixisenatida. Nenhum efeito relacionado à espermatogênese foi observado em homens saudáveis.

Em estudos de desenvolvimento embrio fetal, foram observadas malformações, retardo no crescimento, retardo de ossificação e efeitos esqueléticos em ratos em todas as doses (5 vezes a taxa de exposição em comparação à exposição humana) e em coelho com doses elevadas (32 vezes a taxa de exposição em comparação à exposição humana) de lixisenatida. Em ambas as espécies, houve uma toxicidade materna ligeira consistindo de baixo consumo de alimentos e redução do peso corporal. O crescimento neonatal foi reduzido em ratos machos expostos a elevadas doses de lixisenatida durante a gestação e lactação tardia, com um ligeiro aumento da mortalidade da prole observada.

## **4. CONTRAINDICAÇÕES**

SOLQUA é contraindicado a pacientes com hipersensibilidade conhecida à lixisenatida, insulina glargina ou a qualquer um dos componentes da fórmula.

## **5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES**

### **ADVERTÊNCIAS**

#### **Utilização de SOLQUA**

SOLQUA não deve ser utilizado em pacientes com diabetes mellitus tipo 1 ou para o tratamento de cetoacidose diabética.

SOLQUA não foi estudado em combinação com inibidores dipeptidil peptidase-4 (DPP-4), sulfonilureias, glinidas e pioglitazona.

### **Risco de pancreatite**

Pancreatite aguda, incluindo pancreatite hemorrágica fatal e não fatal ou pancreatite necrotizante, foram relatadas em doentes tratados com agonistas do receptor GLP-1, após a comercialização. Em ensaios clínicos com

lixisenatida, um componente de SOLIQUA, foram relatados 21 casos de pancreatite entre pacientes tratados com lixisenatida e 14 casos em doentes tratados com comparador (taxa de incidência de 21 por 10.000 doentes-ano). Os casos de Lixisenatida foram relatados como pancreatite aguda (n = 3), pancreatite (n = 12), pancreatite crônica (n = 5) e pancreatite edematosa (n = 1). Alguns pacientes apresentaram fatores de risco para pancreatite, como história de colelitíase ou abuso de álcool.

Os pacientes devem ser informados sobre os sintomas característicos da pancreatite aguda: dor abdominal grave e persistente. Se houver suspeita de pancreatite, SOLIQUA deve ser descontinuado. Caso haja confirmação de pancreatite aguda, o tratamento com SOLIQUA não deve ser reiniciado. Use com cautela em pacientes com histórico de pancreatite.

#### **Risco de lipodistrofia e amiloidose cutânea localizada**

Os pacientes devem ser instruídos a realizar rotação contínua do local da injeção para reduzir o risco de desenvolver lipodistrofia e amiloidose cutânea localizada. Há um risco potencial de absorção de insulina retardada e piora do controle glicêmico após injeções de insulina em locais com essas reações. Foi relatado que uma mudança repentina no local da injeção para uma área não afetada resultou em hipoglicemia. O monitoramento da glicose no sangue é recomendado após a mudança no local da injeção, e o ajuste da dose dos medicamentos antidiabéticos pode ser considerado (vide “9. REAÇÕES ADVERSAS”).

#### **Aspiração pulmonar durante anestesia geral ou sedação profunda**

SOLIQUA retarda o esvaziamento gástrico (vide “Mecanismo de ação”). Casos de aspiração pulmonar foram reportados em pacientes que receberam agonistas do receptor GLP-1 submetidos à anestesia geral ou sedação profunda, que tiveram conteúdo gástrico residual apesar do relato de adesão às recomendações de jejum pré-operatório (vide “9. REAÇÕES ADVERSAS”).

Os dados disponíveis são insuficientes para informar as recomendações para mitigar o risco de aspiração pulmonar durante a anestesia geral ou sedação profunda em pacientes que recebem SOLIQUA, incluindo modificar as recomendações de jejum pré-operatório ou descontinuar temporariamente SOLIQUA.

Portanto, o risco aumentado de conteúdo gástrico residual devido ao retardo do esvaziamento gástrico deve ser considerado antes da realização de cirurgias ou procedimentos com anestesia geral ou sedação profunda.

### **PRECAUÇÕES**

#### **Hipoglicemia**

Hipoglicemia foi a reação adversa mais frequentemente relatada observada durante o tratamento com SOLIQUA. A hipoglicemia pode ocorrer quando a dose de SOLIQUA for maior do que o necessário. A presença de fatores que aumentam a suscetibilidade à hipoglicemia requer monitoração particularmente cuidadosa e pode necessitar ajuste da dose. Estes incluem:

- alteração da área da injeção;
- aumento na sensibilidade à insulina (por exemplo: remoção de fatores de estresse);
- atividade física aumentada ou prolongada ou falta de hábito no exercício físico;
- doenças subcorrentes (por exemplo: vômito, diarreia);
- ingestão inadequada de alimentos;
- pular refeições;
- consumo de álcool;
- certos distúrbios endócrinos não compensados (por exemplo: hipotireoidismo e insuficiência na pituitária anterior ou adrenocortical);
- uso concomitante de outros medicamentos (vide “6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS”).

A dose de SOLIQUA deve ser individualizada com base na resposta clínica e ser titulada com base na necessidade do paciente à insulina (vide “8. POSOLOGIA E MODO DE USAR”).

O efeito prolongado da insulina glargina subcutânea pode retardar a recuperação de uma hipoglicemia.

#### **Doença aguda da vesícula biliar**

O uso de agonistas do receptor GLP-1 tem sido associado à doença aguda da vesícula biliar. Eventos agudos da vesícula biliar, como colelitíase ou colecistite, foram relatados em pacientes tratados com lixisenatida, embora uma relação causal não tenha sido estabelecida. Os pacientes devem ser informados sobre os sintomas característicos da doença aguda da vesícula biliar: dor abdominal superior, febre, náuseas, vômitos e icterícia. Se houver suspeita de colelitíase, são indicados exames e acompanhamento da vesícula biliar.

#### **Utilização em pacientes com gastroparesia grave**



O uso de agonistas do receptor de GLP-1 pode estar associado com reações adversas gastrointestinais. SOLIQUA não foi estudado em pacientes com doença gastrointestinal grave, incluindo gastroparesia grave e, portanto, o uso de SOLIQUA não é recomendado nestes pacientes.

#### **Insuficiência renal**

Não há experiência terapêutica em pacientes com insuficiência renal grave (depuração da creatinina inferior a 30 mL/min) ou com doença renal terminal. O uso não é recomendado em pacientes com insuficiência renal grave ou com doença renal terminal (vide “8. POSOLOGIA E MODO DE USAR – Populações especiais”).

#### **Medicamentos concomitantes**

O atraso do esvaziamento gástrico com lixisenatida pode reduzir a taxa de absorção dos medicamentos administrados por via oral. SOLIQUA deve ser usado com cautela em pacientes recebendo medicamentos orais que necessitem de uma rápida absorção gastrointestinal, exigem uma monitorização clínica cuidadosa ou ter um intervalo terapêutico limitado (vide “6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS”).

#### **Desidratação**

Os pacientes tratados com SOLIQUA devem ser avisados sobre o potencial risco de desidratação em relação a reações adversas gastrointestinais e tomar precauções para evitar a depleção de fluido.

#### **Formação de anticorpos**

A administração de SOLIQUA pode causar a formação de anticorpos contra a insulina glargina e/ou lixisenatida. Em casos raros, a presença de tais anticorpos pode requerer o ajuste de dose de SOLIQUA, a fim de corrigir uma tendência para hiper ou hipoglicemia.

#### **Gravidez e lactação**

Não há dados clínicos sobre grávidas expostas a partir de estudos clínicos controlados com uso de SOLIQUA, insulina glargina e lixisenatida.

O risco potencial em humanos é desconhecido. SOLIQUA não deve ser utilizado durante a gravidez.

Se uma paciente deseja engravidar, ou ficar grávida, o tratamento com SOLIQUA deve ser descontinuado.

Os estudos em animais com lixisenatida ou insulina glargina, não indicam efeitos prejudiciais diretos na gravidez. Insulina glargina: um amplo número de dados sobre gestantes (mais de 1.000 resultados de gravidez) com a insulina glargina indicam que não há efeitos adversos específicos da insulina glargina em gestantes e em específica malformação nem toxicidade da insulina glargina em fetos/recém-nascidos. Os dados em animais não indicam toxicidade reprodutiva com insulina glargina.

Lixisenatida: estudos em animais demonstraram toxicidade reprodutiva (vide “3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS – Dados de segurança pré-clínicos”).

Estudos em animais com lixisenatida e insulina glargina não indicam efeitos prejudiciais diretos em relação à fertilidade.

Não é conhecido se SOLIQUA é excretado no leite humano. Devido à falta de experiência, SOLIQUA não deve ser administrado durante a amamentação.

Nenhum efeito metabólico da insulina glargina ingerida no recém-nascido/criança amamentada são antecipados uma vez que a insulina glargina como sendo um peptídeo é digerida em aminoácidos no trato gastrointestinal humano.

**Categoria de risco na gravidez: C. Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica.**

**Uso contraindicado no aleitamento ou na doação de leite humano.**

#### **Alterações na capacidade de dirigir veículos e operar máquinas**

Como resultado de hipoglicemia, hiperglicemia ou visão prejudicada (vide “9. REAÇÕES ADVERSAS”), a habilidade de concentração e reação pode ser afetada, possivelmente constituindo risco em situações onde estas habilidades são de particular importância.

Os pacientes devem ser aconselhados a tomarem precauções para evitarem hipoglicemia enquanto dirigem. Isso é particularmente importante naqueles que reduziram ou que não conhecem os "sintomas de aviso" de hipoglicemia ou que têm episódios frequentes de hipoglicemia. A prudência no dirigir deve ser considerada nessas circunstâncias.

**Este medicamento pode causar doping.**

## 6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Não foram realizados estudos de interação medicamentosa com SOLIQUA.

Várias substâncias afetam o metabolismo da glicose e podem requerer ajuste da dose de SOLIQUA.

### - insulina glargina

Várias substâncias afetam o metabolismo da glicose e podem requerer ajuste da dose de insulina e particularmente monitorização cuidadosa.

Os seguintes exemplos são substâncias que podem aumentar o efeito redutor de glicose no sangue e a suscetibilidade à hipoglicemia:

Medicamentos antidiabéticos orais, inibidores da ECA, salicilatos, disopiramida; fibratos; fluoxetina, inibidores da MAO; pentoxifilina; propoxifeno; antibióticos sulfonamídicos.

Os seguintes exemplos são substâncias que podem reduzir o efeito redutor de glicose no sangue:

corticosteroides; danazol; diazóxido; diuréticos; agentes simpaticomiméticos (tais como a epinefrina, salbutamol, terbutalina); glucagon; isoniazida; derivados de fenotiazina; somatropina; hormônios da tireoide; estrógenos, progestágenos (por exemplo em contraceptivos orais), os inibidores da protease e medicamentos antipsicóticos atípicos (por exemplo, olanzapina e clozapina).

Betabloqueadores, clonidina, sais de lítio e álcool podem potencializar ou enfraquecer a ação hipoglicemiante da insulina. A pentamidina pode causar hipoglicemia, a qual pode por vezes ser seguida por hiperglicemia.

Além disso, sob a influência de medicamentos simpaticolíticos, tais como betabloqueadores, clonidina, guanetidina e reserpina, os sinais da contra regulação adrenérgica podem estar reduzidos ou ausentes.

### - lixisenatida

A lixisenatida é um peptídeo e não é metabolizada pelo citocromo P450. Em estudos “in vitro”, a lixisenatida não afetou a atividade de isoenzimas do citocromo P450 ou transportadores humanos testados.

### Efeito do esvaziamento gástrico em medicamentos orais

A lixisenatida retarda o esvaziamento gástrico, que pode reduzir a taxa de absorção dos medicamentos administrados por via oral. Deve-se ter cautela na coadministração de medicamentos por via oral com um intervalo terapêutico limitado, ou que necessitam de monitorização clínica cuidadosa. Caso tais medicamentos devam ser administrados com alimentos, os pacientes devem ser aconselhados a utilizá-los com uma refeição ou um lanche quando a lixisenatida for administrada.

Para medicamentos administrados por via oral que são particularmente dependentes do limiar de concentração para sua eficácia, tais como antibióticos, devem ser administrados pelo menos 1 hora antes ou 11 horas depois da injeção de SOLIQUA.

### Paracetamol (acetaminofeno)

O paracetamol foi utilizado como um medicamento modelo para avaliar o efeito de lixisenatida no esvaziamento gástrico. A lixisenatida 10 mcg não alterou a exposição total (AUC) de acetaminofeno após a administração de uma dose única de 1.000 mg de acetaminofeno, antes ou após a injeção de lixisenatida. Não foram observados efeitos sobre o acetaminofeno em  $C_{máx}$  e  $t_{máx}$  quando o acetaminofeno foi administrado 1 hora antes de lixisenatida. Quando administrado 1 ou 4 horas após a lixisenatida 10 mcg, a  $C_{máx}$  do acetaminofeno diminuiu em 29% e 31% respectivamente, e o  $t_{máx}$  mediano atrasou em 2,0 e 1,75 horas, respectivamente. Com base nestes resultados, não é necessário ajuste da dose para o acetaminofeno.

### Contraceptivos orais

Seguindo a administração de dose única de um contraceptivo oral (etinilestradiol 0,03 mg/ levonorgestrel 0,15 mg) 1 hora antes ou 11 horas após injeção de 10 mcg de lixisenatida, a  $C_{máx}$ , a AUC, o  $t_{1/2}$  e o  $t_{máx}$  de etinilestradiol e levonorgestrel permaneceram inalterados.

A administração de contraceptivo oral 1 ou 4 horas após a lixisenatida não afetou a AUC e o  $t_{1/2}$  de etinilestradiol e levonorgestrel, enquanto que a  $C_{máx}$  de etinilestradiol foi reduzida em 52% e 39%, respectivamente e a  $C_{máx}$  de levonorgestrel foi reduzida em 46% e 20%, respectivamente e o  $t_{máx}$  mediano foi atrasado em 1 a 3 horas.

Com base nestes resultados, não é necessário ajuste de dose para contraceptivos orais. Recomenda-se que os contraceptivos orais sejam administrados pelo menos 1 hora antes, ou pelo menos 11 horas após a administração SOLIQUA.

### Atorvastatina



Quando a lixisenatida 20 mcg e a atorvastatina 40 mg foram coadministradas pela manhã, durante 6 dias, a exposição à atorvastatina não foi afetada, enquanto a  $C_{m\acute{a}x}$  foi reduzida em 31% e o  $t_{m\acute{a}x}$  foi atrasado por 3,25 horas. Nenhum aumento de  $t_{m\acute{a}x}$  foi observado quando a atorvastatina foi administrada à noite e a lixisenatida pela manhã, mas a AUC e a  $C_{m\acute{a}x}$  da atorvastatina tiveram um aumento de 27% e 66%, respectivamente.

Estas alterações não foram clinicamente relevantes e, portanto, não requer ajuste de dose para a atorvastatina quando coadministrada com SOLIQUA. No entanto, devido ao atraso no  $t_{m\acute{a}x}$ , pacientes utilizando atorvastatina devem ser aconselhados a tomar a atorvastatina, pelo menos, 1 hora antes ou 11 horas após a administração de SOLIQUA.

#### **Varfarina e outros derivados cumarínicos**

Após a administração concomitante de varfarina 25 mg com doses repetidas de lixisenatida 20 mcg, não houve efeitos sobre a AUC ou INR (Razão Normalizada Racional), enquanto a  $C_{m\acute{a}x}$  foi reduzida em 19% e o  $t_{m\acute{a}x}$  atrasado em 7 horas.

Com base nestes resultados, não se faz necessário o ajuste de dose da varfarina quando coadministrada com SOLIQUA.

#### **Digoxina**

Após a administração concomitante de lixisenatida 20 mcg e digoxina 0,25 mg, no estado de equilíbrio, a AUC da digoxina não foi afetada. O  $t_{m\acute{a}x}$  da digoxina foi atrasado em 1,5 horas e a  $C_{m\acute{a}x}$  foi reduzida em 26%.

Com base nestes resultados, não se faz necessário o ajuste de dose da digoxina quando coadministrada com SOLIQUA.

#### **Ramipril**

Após a administração concomitante de lixisenatida 20 mcg e ramipril 5 mg durante 6 dias, a AUC de ramipril foi aumentada em 21%, enquanto a  $C_{m\acute{a}x}$  foi diminuída em 63%. A AUC e  $C_{m\acute{a}x}$  do metabólito ativo (ramiprilato) não foram afetadas. O  $t_{m\acute{a}x}$  de ramipril e ramiprilato foi atrasado por aproximadamente 2,5 horas.

Com base nestes resultados, não se faz necessário o ajuste de dose do ramipril quando coadministrado com SOLIQUA.

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

Antes do primeiro uso:

SOLIQUA deve ser conservado sob refrigeração (temperatura entre 2 e 8°C). Proteger da Luz. Não congelar ou colocar próximo ao compartimento do congelador ou bolsas térmicas congeladas. Manter a caneta em sua embalagem original.

Após o primeiro uso:

SOLIQUA deve ser mantido em temperatura de até 30°C. As canetas em uso **não** devem ser armazenadas na geladeira. Não congelar.

A caneta não deve ser armazenada com a agulha.

**Após aberto, válido por 14 dias, protegido da luz e do calor.** Apenas remover a tampa da caneta no momento de uso do produto.

**Prazo de validade:** 36 meses a partir da data de fabricação.

**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.**

#### **Características físicas e organolépticas**

SOLIQUA é uma solução límpida, incolor a quase incolor e livre de partículas visíveis.

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

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

### **8. POSOLOGIA E MODO DE USAR**

#### **Preparação e manuseio**

Inspecionar a caneta SOLIQUA antes do uso. SOLIQUA somente deve ser utilizado se a solução estiver límpida, incolor, sem a presença de partículas visíveis. Uma vez que SOLIQUA é uma solução, não é necessária a ressuspensão antes do uso.

Antes do primeiro uso a caneta deve ser armazenada sob temperatura ambiente por 1 a 2 horas.

SOLIQUEA não deve ser misturado ou diluído com qualquer outra insulina. A mistura ou diluição pode alterar o perfil de tempo/ação e a mistura pode causar precipitação.

Uma nova agulha deve ser sempre conectada antes de cada uso. Recomenda-se agulha de 4 a 6 mm compatível com caneta para aplicação de insulina. As agulhas não podem ser reutilizadas. O paciente deve descartar a agulha após cada injeção.

Caso a agulha esteja entupida, os pacientes devem seguir as instruções descritas no “Manual de Instruções” que acompanham a embalagem.

As canetas vazias não devem nunca ser reutilizadas e devem ser descartadas apropriadamente.

Para evitar a transmissão de doenças, cada caneta deve ser utilizada por apenas um paciente.

O rótulo deve ser sempre verificado antes de cada injeção para evitar erros de medicação entre SOLIQUEA e outros medicamentos antidiabéticos injetáveis, incluindo as duas canetas diferentes de SOLIQUEA.

Antes de utilizar SOLIQUEA, devem ser lidas com cuidado as instruções descritas no “Manual de Instruções” que acompanham a embalagem.

### **Administração**

A administração de SOLIQUEA é por injeção subcutânea no abdômen, braço ou na coxa. A taxa de absorção e, consequentemente início e duração de ação, podem ser afetados por exercício e outras variáveis, como o estresse, doenças subcorrentes, ou mudanças nos medicamentos coadministrados ou padrões de refeição.

Os locais de injeção deverão ser alternados dentro da mesma região (abdômen, coxa ou braço) de uma injeção para a próxima, para reduzir o risco de lipodistrofia e amiloidose cutânea localizada. Não injete em áreas de lipodistrofia ou amiloidose cutânea localizada (vide “5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES” e “9. REAÇÕES ADVERSAS”). Não há estudos dos efeitos de SOLIQUEA administrado por vias não recomendadas. Portanto, por segurança e para garantir a eficácia deste medicamento, a administração deve ser somente por via subcutânea.

### **Incompatibilidade**

Este medicamento não deve ser misturado com outros medicamentos.

### **Posologia**

SOLIQUEA é titulável e está disponível em duas canetas, oferecendo diferentes opções de dosagem. A diferenciação entre as concentrações das canetas baseia-se na variação de doses de cada caneta:

- SOLIQUEA 100 unidades/mL e 50 mcg/mL: caneta 10-40
  - 1 unidade de SOLIQUEA contém 1 unidade de insulina glargina e 0,5 mcg de lixisenatida;
  - permite doses diárias entre 10 e 40 unidades de SOLIQUEA (10 a 40 unidades de insulina glargina em combinação com 5 a 20 mcg de lixisenatida).
- SOLIQUEA 100 unidades/mL e 33 mcg/mL: caneta 30-60
  - 1 unidade de SOLIQUEA contém 1 unidade de insulina glargina e 0,33 mcg de lixisenatida;
  - permite que doses diárias entre 30 e 60 unidades de SOLIQUEA (30 a 60 unidades de insulina glargina/10 a 20 mcg de lixisenatida).

Para evitar erros de medicação, certifique-se da correta caneta de SOLIQUEA, (10-40) ou (30-60), como descrito na prescrição médica. A dose diária máxima de SOLIQUEA é de 60 unidades de SOLIQUEA (60 unidades de insulina glargina e 20 mcg de lixisenatida).

SOLIQUEA deve ser administrado por via subcutânea uma vez ao dia dentro de 1 hora antes de qualquer refeição. É preferível que a injeção prandial de SOLIQUEA seja aplicada antes da mesma refeição todos os dias, quando a refeição mais conveniente for escolhida. Se uma dose de SOLIQUEA for perdida, esta deve ser injetada dentro de uma hora antes da próxima refeição.

A dose de SOLIQUEA deve ser individualizada com base na resposta clínica e ser titulada com base na necessidade de insulina para o paciente. A dose de lixisenatida é aumentada ou diminuída, juntamente com a dose de insulina glargina e também depende de qual caneta for utilizada.

Pacientes ajustando a quantidade ou o momento da administração de SOLIQUEA, somente devem fazê-lo sob orientação médica com monitorização adequada da glicose (vide “5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES”).

### **Dose inicial de SOLIQUEA**

A terapia com insulina basal ou agonista do receptor de GLP-1 deve ser descontinuado antes de iniciar o tratamento com SOLIQUA.

A dose inicial de SOLIQUA é selecionada com base no tratamento antidiabético anterior e para não exceder a dose inicial recomendada de lixisenatida de 10 mcg:

**Tabela 5- Dose inicial de SOLIQUA**

|                       |                        | Tratamento anterior                                                                                |                                             |                                                    |                                                    |
|-----------------------|------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------|----------------------------------------------------|----------------------------------------------------|
|                       |                        | Pacientes virgens de insulina (Medicamentos antidiabéticos orais ou agonista do receptor de GLP-1) | insulina glargina (U100)**<br>< 20 unidades | insulina glargina (U100)**<br>≥ 20 a < 30 unidades | insulina glargina (U100)**<br>≥ 30 a ≤ 60 unidades |
| Dose inicial e caneta | SOLIQUA caneta (10-40) | 10 unidades (10 unidades/5 mcg)*                                                                   |                                             | 20 unidades (20 unidades/10 mcg)*                  |                                                    |
|                       | SOLIQUA caneta (30-60) |                                                                                                    |                                             |                                                    | 30 unidades (30 unidades/10 mcg)*                  |

\* Unidades de insulina glargina (100 unidades/mL)/mcg de lixisenatida

\*\* Se uma insulina basal diferente foi feita:

- Duas vezes ao dia para insulina basal ou Toujeo, a dose diária total previamente utilizada deve ser reduzida em 20% para escolher a dose inicial de SOLIQUA.
- Para qualquer outra insulina basal a mesma regra para a insulina glargina (U100) deve ser aplicada.

O ajuste de dose de SOLIQUA deve ser realizado conforme Tabela descrita abaixo:

**Tabela 6 - SOLIQUA 100/33 (ajuste de unidades de insulina glargina – 30-60 U)**

| Unidades de insulina glargina (U) | Microgramas de lixisenatida (µg) |
|-----------------------------------|----------------------------------|
| 30                                | 10                               |
| 31                                | 10.3                             |
| 32                                | 10.7                             |
| 33                                | 11                               |
| 34                                | 11.3                             |
| 35                                | 11.7                             |
| 36                                | 12                               |
| 37                                | 12.3                             |
| 38                                | 12.7                             |
| 39                                | 13                               |
| 40                                | 13.3                             |
| 41                                | 13.7                             |
| 42                                | 14                               |
| 43                                | 14.3                             |
| 44                                | 14.7                             |
| 45                                | 15                               |
| 46                                | 15.3                             |
| 47                                | 15.7                             |
| 48                                | 16                               |
| 49                                | 16.3                             |

|    |      |
|----|------|
| 50 | 16.7 |
| 51 | 17   |
| 52 | 17.3 |
| 53 | 17.7 |
| 54 | 18   |
| 55 | 18.3 |
| 56 | 18.7 |
| 57 | 19   |
| 58 | 19.3 |
| 59 | 19.7 |
| 60 | 20   |

**Tabela 7 - SOLIQUA 100/50 (ajuste de unidades de insulina glargina – 10-40 U)**

| Unidades de insulina glargina (U) | Microgramas de lixisenatida (µg) |
|-----------------------------------|----------------------------------|
| 10 U                              | 5 ug                             |
| 11                                | 5.5                              |
| 12                                | 6                                |
| 13                                | 6.5                              |
| 14                                | 7                                |
| 15                                | 7.5                              |
| 16                                | 8                                |
| 17                                | 8.5                              |
| 18                                | 9                                |
| 19                                | 9.5                              |
| 20                                | 10                               |
| 21                                | 10.5                             |
| 22                                | 11                               |
| 23                                | 11.5                             |
| 24                                | 12                               |
| 25                                | 12.5                             |
| 26                                | 13                               |
| 27                                | 13.5                             |
| 28                                | 14                               |
| 29                                | 14.5                             |
| 30                                | 15                               |
| 31                                | 15.5                             |
| 32                                | 16                               |
| 33                                | 16.5                             |
| 34                                | 17                               |
| 35                                | 17.5                             |
| 36                                | 18                               |
| 37                                | 18.5                             |
| 38                                | 19                               |
| 39                                | 19.5                             |
| 40                                | 20                               |

#### **Titulação de dose de SOLIQUA**

SOLIQUA deve ser administrado de acordo com as necessidades individuais de insulina para o paciente. Recomenda-se a otimizar o controle glicêmico através de ajuste de dose com base na glicemia de jejum auto monitorizada conforme tabela abaixo (vide detalhes em “2. RESULTADOS DE EFICÁCIA”).

**Tabela 8 - Titulação de dose de SOLIQUA**

| Glicemia de jejum auto monitorizada (mg/dL)<br>[mol/L] | Alteração da dose<br>(unidades/dia) |
|--------------------------------------------------------|-------------------------------------|
| > 140<br>[> 7,77]                                      | + 4                                 |
| > 100 e ≤ 140<br>[> 5,55 e ≤ 7,77]                     | + 2                                 |
| < 80 a 100<br>[4,44 a 5,55]                            | Sem alteração                       |
| < 80<br>[< 4,44]                                       | - 2                                 |

É recomendado um monitoramento próximo da glicose no início do tratamento e nas semanas seguintes.

- Se o paciente iniciar com a caneta SOLIQUA (10-40), a dose pode ser titulada até 40 unidades com esta caneta;
- Para doses diárias totais > 40 unidades/dia substituir para SOLIQUA caneta (30-60);
- Se o paciente iniciar com a caneta SOLIQUA (30-60), a dose pode ser titulada até 60 unidades com esta caneta;
- Para doses diárias totais > 60 unidades/dia, não utilize SOLIQUA.

### Populações especiais

#### - Crianças

A segurança e a eficácia de SOLIQUA em pacientes pediátricos com idade inferior a 18 anos não foram estabelecidas.

#### - Idosos (≥ 65 anos de idade)

SOLIQUA pode ser utilizado em pacientes idosos. A dose deve ser ajustada de forma individual, com base na monitorização da glicose. A experiência terapêutica em pacientes ≥ 75 anos de idade é limitada.

#### - Insuficiência hepática

O efeito da insuficiência hepática sobre a farmacocinética de SOLIQUA não foi estudado. A lixisenatida é eliminada principalmente pelo rim; não é esperado que a disfunção hepática afete a farmacocinética de lixisenatida. Em pacientes com insuficiência hepática, a necessidade de insulina pode estar diminuída, devido à redução da capacidade para a gliconeogênese e metabolismo da insulina reduzido. Pode ser necessário o monitoramento frequente da glicose e o ajuste de dose para SOLIQUA em pacientes com insuficiência hepática.

#### - Insuficiência renal

Não existe experiência terapêutica com uso de lixisenatida em pacientes com insuficiência renal grave (depuração da creatinina inferior a 30 mL/min) ou doença renal terminal e, portanto, não é recomendado o uso de lixisenatida nestas populações. Em pacientes com insuficiência renal, a necessidade de insulina pode estar diminuída devido ao metabolismo da insulina. Pode ser necessário o monitoramento frequente da glicose e o ajuste de dose para SOLIQUA em pacientes com insuficiência renal.

## 9. REAÇÕES ADVERSAS

As seguintes frequências de reações adversas são utilizadas quando aplicáveis:

Muito comum ≥ 10%; Comum ≥ 1 e < 10%; Incomum ≥ 0,1 e < 1%; Rara ≥ 0,01 e < 0,1%; Muito rara < 0,01%, Desconhecida (não pode ser estimada a partir dos dados disponíveis).

### Insulina glargina e lixisenatida

#### Resumo do perfil de segurança

Dois estudos clínicos fase 3 (LixiLan L e O) incluíram 834 pacientes tratados com SOLIQUA.

Um estudo clínico fase 3 (LixiLan G) incluiu 255 pacientes tratados com SOLIQUA.

As reações adversas mais frequentemente relatadas durante o tratamento com SOLIQUA foram hipoglicemia e reações adversas gastrointestinais.

**Tabela 9 - Titulação de dose de SOLIQUA**

| Classe de sistema de órgão | Frequência da ocorrência |       |         |              |
|----------------------------|--------------------------|-------|---------|--------------|
|                            | Muito comum              | Comum | Incomum | Desconhecida |

|                                               |              |                              |                                                          |                                                  |
|-----------------------------------------------|--------------|------------------------------|----------------------------------------------------------|--------------------------------------------------|
| Infecções e Infestações                       |              |                              | Nasofaringite<br>Infecção do trato respiratório superior |                                                  |
| Distúrbios do sistema imunológico             |              |                              | Urticária                                                |                                                  |
| Distúrbios metabólicos e nutricionais         | Hipoglicemia |                              |                                                          |                                                  |
| Distúrbios do sistema nervoso                 |              | Tontura                      | Dor de cabeça                                            |                                                  |
| Distúrbios gastrintestinais                   |              | Náusea<br>Diarreia<br>Vômito | Dispepsia<br>Dor abdominal                               |                                                  |
| Distúrbios gerais e no local da administração |              |                              | Fadiga<br>Reações no local da injeção                    |                                                  |
| Distúrbios do tecido cutâneo e subcutâneo     |              |                              |                                                          | Lipodistrofia*<br>Amiloidose cutânea localizada* |

\* Reação adversa observada da insulina glargina

### Hipoglicemia

Ataques hipoglicêmicos graves, especialmente quando recorrentes, podem levar a danos neurológicos. Episódios de hipoglicemia prolongados ou graves podem ser fatais.

Em muitos pacientes, os sinais e sintomas de neuroglicopenia são precedidos de sinais de contra regulação adrenérgica. Geralmente, quanto maior e mais rápida for a queda dos níveis de glicemia, mais evidente é o fenômeno de contra regulação e seus sintomas.

A Tabela a seguir descreve a taxa de eventos de hipoglicemia documentados com glicose plasmática  $\leq 3,9$  mmol/L, eventos de hipoglicemia documentados com glicose plasmática  $< 3$  mmol/L e hipoglicemia grave para SOLIQUA e o comparador.

**Tabela 10 - Reações adversas documentadas de hipoglicemia sintomática ou grave**

|                                                                          | Pacientes virgens de insulina |                   |              | Substituição da insulina basal |                   | Substituição do agonista do receptor de GLP-1 |                               |
|--------------------------------------------------------------------------|-------------------------------|-------------------|--------------|--------------------------------|-------------------|-----------------------------------------------|-------------------------------|
|                                                                          | SOLIQUA                       | Insulina glargina | Lixisenatida | SOLIQUA                        | Insulina glargina | SOLIQUA                                       | Agonista do receptor de GLP-1 |
| N                                                                        | 469                           | 467               | 233          | 365                            | 365               | 255                                           | 256                           |
| <b>Hipoglicemia (glicose plasmática <math>\leq 3,9</math> mmol/L) *</b>  |                               |                   |              |                                |                   |                                               |                               |
| Pacientes com o evento, n (%)                                            | 127 (27,1%)                   | 121 (25,9%)       | 15 (6,4%)    | 152 (41,6%)                    | 164 (44,9%)       | 74 (29,0%)                                    | 9 (3,5%)                      |
| Eventos por paciente por ano, n                                          | 1,60                          | 1,42              | 0,38         | 3,61                           | 4,77              | 1,64                                          | 0,11                          |
| <b>Hipoglicemia (glicose plasmática <math>&lt; 3,0</math> mmol/L) **</b> |                               |                   |              |                                |                   |                                               |                               |
| Pacientes com o evento, n (%)                                            | 38 (8,1%)                     | 32 (6,9%)         | 4 (1,7%)     | 65 (17,8%)                     | 46 (12,6%)        | 26 (10,2%)                                    | 1 (0,4%)                      |
| Eventos por paciente por ano, n                                          | 0,24                          | 0,14              | 0,06         | 0,62                           | 0,38              | 0,26                                          | <0,01                         |
| <b>Hipoglicemia grave***</b>                                             |                               |                   |              |                                |                   |                                               |                               |
| Eventos por paciente por ano, n                                          | 0                             | <0,01             | 0            | 0,02                           | <0,01             | <0,01                                         | 0                             |

\* Evento de hipoglicemia acompanhado por uma concentração de glicose plasmática medida de  $\leq 3,9$  mmol/L.

\*\* Evento de hipoglicemia acompanhado por uma concentração de glicose plasmática medida de  $\leq 3,0$  mmol/L.

\*\*\* Evento de hipoglicemia que requer assistência de outra pessoa para administrar ativamente carboidratos, glucagon ou outras ações de ressuscitação.

### **Distúrbios gastrointestinais**

Reações adversas gastrointestinais (náuseas, vômito e diarreia) foram frequentemente relatadas como reações adversas durante o período de tratamento. Após 30 semanas de tratamento com SOLIQUA em dois estudos de fase 3 agrupados (LixiLan L e O), em pacientes tratados com SOLIQUA, a incidência de relatos de náusea, diarreia e vômito foi de 8,4%, 2,2% e 2,2%, respectivamente. Reações adversas gastrointestinais foram em sua maioria leves e de natureza transitória. Em pacientes tratados com lixisenatida, a incidência de relatos de náusea, diarreia e vômito foi de 22,3%, 3% e 3,9%, respectivamente. Em um terceiro estudo clínico fase 3 (LixiLan G), após 26 semanas de tratamento, em pacientes tratados com SOLIQUA, a incidência de náusea, diarreia e vômito relacionados foi 5,5%, 0,8% e 1,2%, respectivamente.

### **Distúrbios do tecido cutâneo e subcutâneo**

Lipodistrofia: A administração subcutânea de medicamentos injetáveis contendo insulina pode resultar em lipoatrofia (depressão na pele) ou lipo-hipertrofia (alargamento e espessamento do tecido) no local da injeção.

Amiloidose cutânea localizada ocorreu no local da injeção com insulinas. Hiperglicemia foi relatada com injeções repetidas de insulina em áreas de amiloidose cutânea; hipoglicemia foi relatada com uma mudança repentina para um local de injeção não afetado.

A rotação contínua do local de injeção dentro da mesma área de injeção pode ajudar a reduzir o risco ou prevenir estas reações (vide “5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES”).

Embora amiloidose cutânea localizada e lipodistrofia não tenham sido observadas relacionadas ao uso de insulina glargina + lixisenatida (SOLIQUA), essas são reações adversas conhecidas para todas as insulinas, incluindo a insulina glargina.

### **Distúrbios do sistema imunológico**

Reações alérgicas (urticária), possivelmente relacionados com SOLIQUA, foram relatadas em 0,3% dos pacientes. Casos de reação alérgica generalizada incluindo reação anafilática e angioedema foram relatados durante a comercialização da insulina glargina e lixisenatida.

### **Imunogenicidade**

Assim como ocorre com todas as proteínas terapêuticas, há potencial para imunogenicidade. A administração de SOLIQUA pode causar formação de anticorpos contra insulina glargina e/ou lixisenatida.

Após 30 semanas de tratamento com SOLIQUA em dois estudos de fase 3, a incidência de formação de anticorpos anti-insulina glargina foi de 21,0% e 26,2%. Em aproximadamente 93% dos pacientes, os anticorpos anti-insulina glargina apresentaram reatividade cruzada para insulina humana. A incidência de formação de anticorpos anti-lixisenatida foi de aproximadamente 43%. A situação em relação aos anticorpos anti-insulina glargina ou aos anticorpos anti-lixisenatida não teve impacto clinicamente relevante na segurança ou eficácia. Em um terceiro estudo fase 3, após 26 semanas de tratamento com SOLIQUA, a incidência de formação de anticorpos anti-insulina glargina foi de 17,4% e 44,5% para anticorpos anti-lixisenatida.

### **Reações no local da injeção**

Alguns pacientes sob tratamento contendo insulina, incluindo SOLIQUA apresentaram eritema, edema local e prurido no local da injeção. Estas condições foram geralmente autolimitantes.

### **Experiência pós-comercialização**

#### **Pulmonar**

Aspiração pulmonar ocorreu em pacientes que receberam agonistas do receptor de GLP-1 submetidos a cirurgias eletivas ou procedimentos que exigiram anestesia geral ou sedação profunda (vide “5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES”).

**Atenção: este produto é um medicamento que possui nova associação no país e, embora as pesquisas tenham indicado eficácia e segurança aceitáveis, mesmo que indicado e utilizado corretamente, podem ocorrer eventos adversos imprevisíveis ou desconhecidos. Nesse caso, notifique os eventos adversos pelo Sistema VigiMed, disponível no Portal da Anvisa.**

## **10. SUPERDOSE**

### **Sinais e sintomas**

Dados clínicos limitados estão disponíveis em relação à superdose de SOLIQUA.



Hipoglicemia e reações adversas gastrointestinais podem se desenvolver se o paciente receber mais SOLIQUA do que é necessário.

- insulina glargina

Excesso de insulina, em relação a ingestão de alimentos, gasto de energia ou ambos, podem levar a uma hipoglicemia grave, por vezes prolongada e com risco de vida.

- lixisenatida

Durante os estudos clínicos, doses de até 60 mcg de lixisenatida foram administrados a pacientes diabéticos tipo 2 em um estudo de 13 semanas. Elas foram bem toleradas e apenas foi observado um aumento da incidência de doenças gastrointestinais.

#### **Tratamento**

- insulina glargina

Os episódios leves de hipoglicemia podem habitualmente ser tratados com carboidratos orais. Ajustes na posologia do medicamento, no padrão das refeições ou exercícios podem ser necessários.

Os episódios mais graves que acarretaram coma, convulsões ou perturbações neurológicas, podem ser tratados com glucagon intramuscular/subcutâneo ou glicose concentrada intravenosa. Ingestão de carboidrato sustentado e observação poderão ser necessárias porque a hipoglicemia pode reaparecer após remissão clínica aparente.

Tratamento de suporte apropriado deve ser iniciado de acordo com os sinais e sintomas clínicos do paciente e a dose de SOLIQUA deve ser reduzida para a dose prescrita.

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

#### **DIZERES LEGAIS**

#### **VENDA SOB PRESCRIÇÃO COM RETENÇÃO DE RECEITA**

Registro: 1.8326.0393

Importado e Registrado por:

**Sanofi Medley Farmacêutica Ltda.**

Rua Conde Domingos Papaiz, 413 - Suzano- SP

CNPJ 10.588.595/0010-92

® Marca Registrada

Produzido por:

**Sanofi-Aventis Deutschland GmbH**

Frankfurt am Main - Alemanha



**IB220525**

Atendimento ao consumidor  
**@ sac.brasil@sanofi.com**  
0800-703-0014

**Esta bula foi aprovada pela Anvisa em 23/06/2025.**

**Manual de Utilização de  
SOLIQUA<sup>®</sup> 10-40  
(insulina glargina + lixisenatida)  
CANETA SOLOSTAR<sup>®</sup>**

**SOLIQUEA®**  
**insulina glargina**  
**lixisenatida**

## INSTRUÇÕES PARA USO

**Leia estas instruções cuidadosamente antes de usar SOLIQUEA, Caneta Solostar**

**Informações sobre a caneta SOLIQUEA, Caneta Solostar**

SOLIQUEA, Caneta Solostar é apresentada na forma de uma combinação de insulina glargina e lixisenatida em uma proporção fixa. A combinação do medicamento nesta caneta é para uma injeção diária de 10 a 40 unidades de insulina glargina e de 5 a 20 microgramas de lixisenatida.

- **Nunca reutilize as agulhas.** Se você fizer isso, pode não obter a dose desejada (subdosagem) ou obter uma dose maior (superdosagem), devido ao risco das agulhas ficarem obstruídas.
- **Nunca use uma seringa para remover a insulina a partir de sua caneta.** Se fizer isso, você pode não obter a quantidade correta da medicação.

Guarde este folheto para futura consulta.

### 1. Informações importantes:

- ☒ **NUNCA** compartilhe a sua caneta – ela é apenas para uso pessoal;
- ☒ **NUNCA** use sua caneta se estiver danificada ou se você não tem certeza de que ela está funcionando adequadamente;
- ☒ **SEMPRE** faça um teste de segurança;
- ☒ **SEMPRE** tenha uma caneta e agulhas de reserva para o caso de você perdê-las ou elas se danificarem.

### 2. Aprendendo a usar:

- Antes de utilizar a caneta, converse com seu médico sobre a forma de injetá-la apropriadamente;
- Peça ajuda se você encontrar problemas em manejar a caneta, por exemplo, se você tiver problemas com a sua visão;
- Leia todas as instruções antes de utilizar a sua caneta. Se você não seguir todas as instruções, você poderá obter uma dose muito maior ou menor de medicação.

### 3. Se você precisar de ajuda:

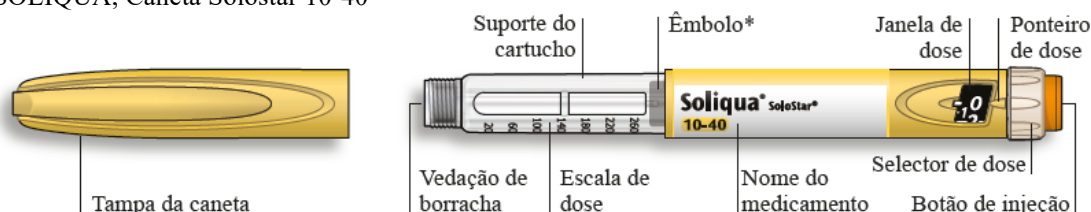
Se você tiver quaisquer dúvidas sobre SOLIQUEA, Caneta Solostar ou sobre o diabetes, consulte o seu médico ou entre em contato com o Serviço de Atendimento ao Consumidor da Sanofi pelo telefone 0800-7030014 ou [sac.brasil@sanofi.com](mailto:sac.brasil@sanofi.com).

### 4. Itens extras que você pode precisar:

- Uma nova agulha estéril (Vide “2ª Etapa”)
- Um algodão com álcool
- Um recipiente resistente à perfurações ou conforme indicado por um profissional de saúde.

### 5. Sobre sua caneta SOLIQUEA

SOLIQUEA, Caneta Solostar 10-40



\* Você não verá o êmbolo até que você tenha injetado algumas doses.

### 1ª ETAPA: VERIFICAÇÃO DA SUA CANETA

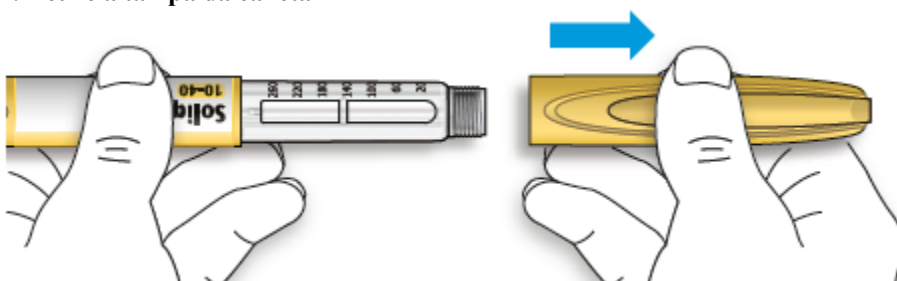
- ☒ Retire a sua nova caneta da geladeira pelo menos 1 hora antes da injeção. A medicação fica mais dolorida quando está gelada.

**A. Verifique o nome e data de validade no rótulo da sua caneta**

- Certifique-se de que está com a medicação correta. A Caneta Solostar 10-40 preenchida é de cor pêssego com um botão de injeção cor de laranja;
- Não use a caneta de cor pêssego, se você precisa de uma dose diária inferior a 10 unidades ou superior a 40 unidades. Converse com o seu médico qual caneta é adequada para suas necessidades;
- Não use a caneta após a data de validade estar vencida.

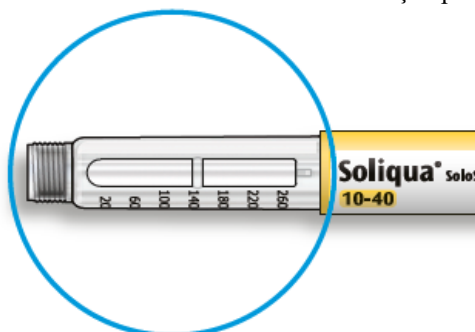


**B. Retire a tampa da caneta**

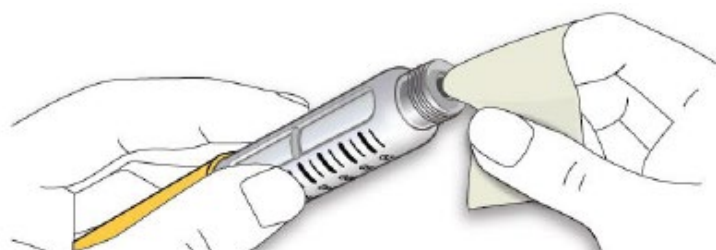


**C. Verifique a aparência de sua medicação**

- Não use a caneta se a medicação parecer turva, colorida ou contenha partículas.



**D. Limpe o lacre de borracha com um algodão embebido em álcool**



**i** Se você tiver outras canetas injetoras, especialmente neste caso, certifique-se de que a medicação utilizada é a correta.

## 2ª ETAPA: AFIXANDO A NOVA AGULHA

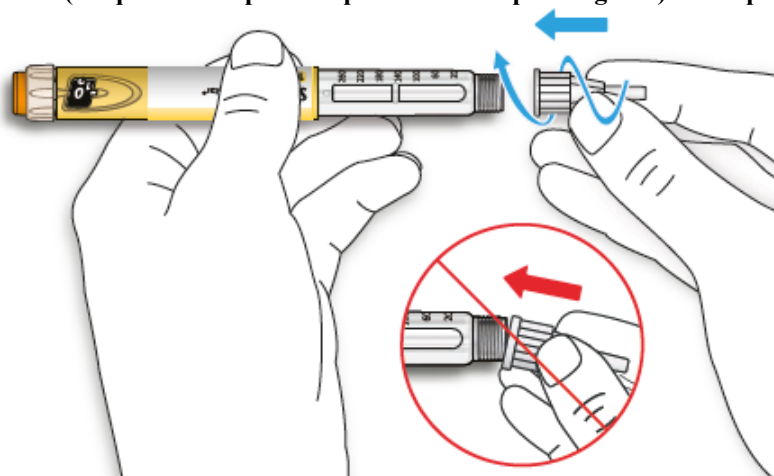
✓ **SEMPRE** use uma nova agulha esteril para cada aplicação. Isso ajuda a prevenir contaminação, infecção e possíveis entupimentos da agulha. Não reutilize agulhas.

✓ **SEMPRE** utilize agulhas compatíveis ao uso de SOLIQUA, Caneta Solostar. Antes de utilizar a agulha, leia cuidadosamente as “Instruções de uso” que acompanham as agulhas. Recomenda-se agulha de 4 a 6 mm compatível com caneta para aplicação de insulina.

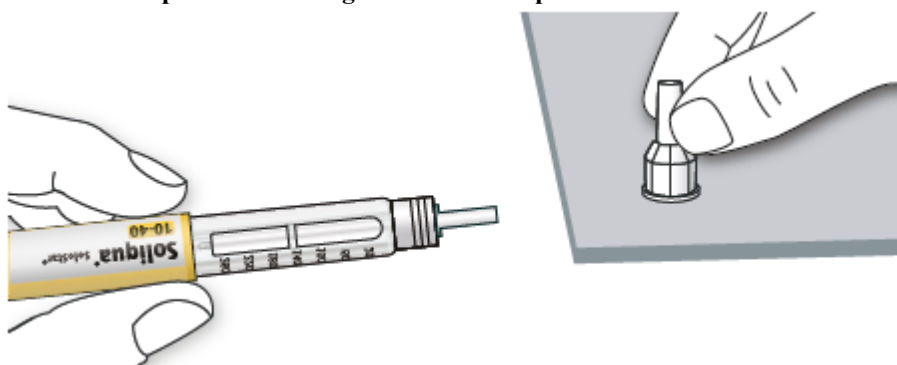
**A. Pegue uma agulha nova e retire o lacre de proteção.**



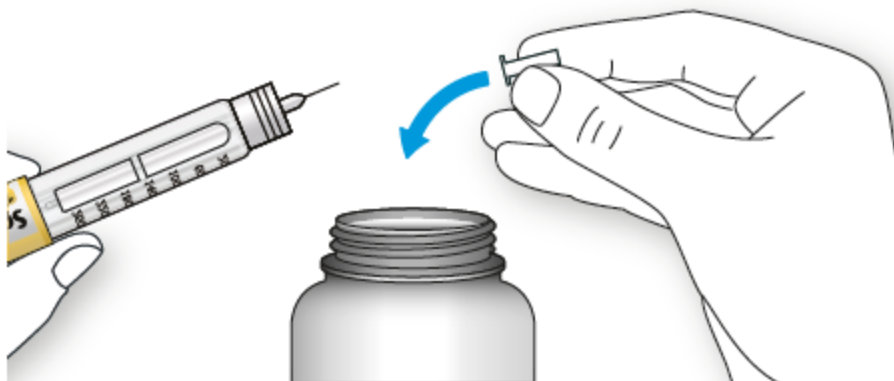
**B. Alinhe a agulha com a caneta ainda com sua tampa protetora e mantenha-a em linha reta até que se consiga fixá-la (rosqueie ou empurre dependendo do tipo de agulha). Não aperte demais.**



**C. Retire a tampa exterior da agulha. Guarde-a para utilizá-la mais tarde.**



**D. Retire a proteção interior da agulha e descarte-a.**



### Manuseio de agulhas



Tenha cuidado ao manusear agulhas para evitar ferimentos e infecção cruzada.

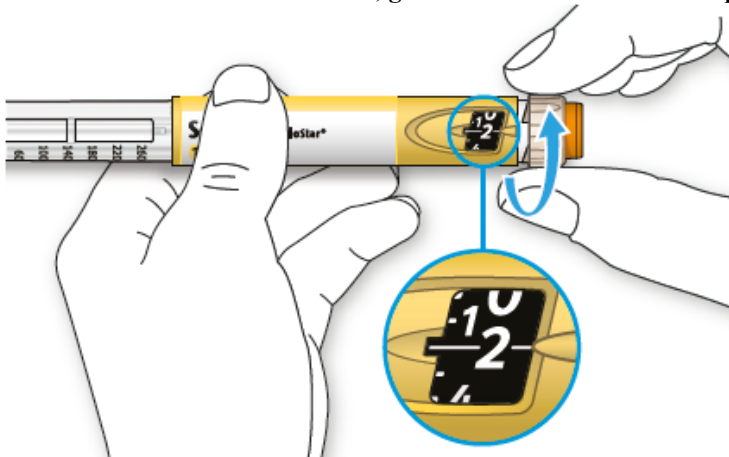
### 3ª ETAPA: TESTE DE SEGURANÇA



**SEMPRE** faça o teste de segurança antes de aplicar cada injeção para:

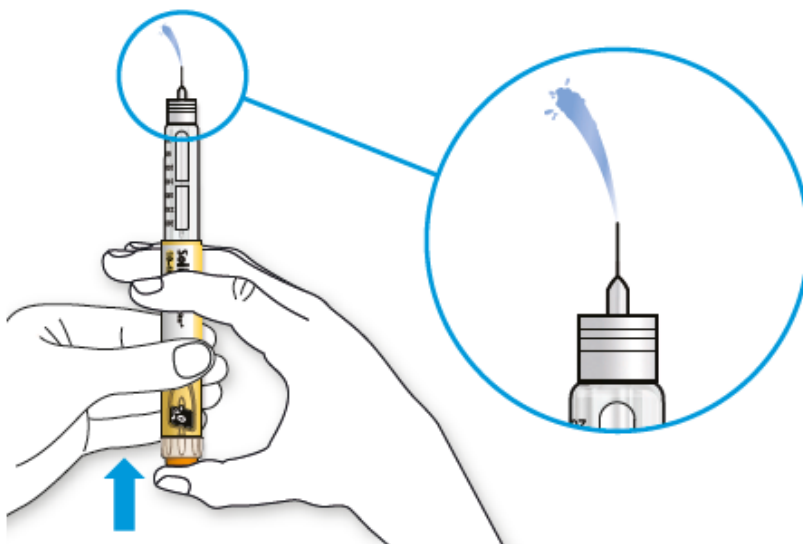
- Verificar se a caneta e a agulha estão funcionando corretamente;
- Certificar-se de que você obtenha a dose correta.

**A. Selecione a dose de 2 unidades, girando o seletor de dose até que o ponteiro da dose esteja marcando 2**



**B. Pressione o botão de injeção até o final**

- Quando a medicação sair da ponta da agulha, sua caneta estará funcionando corretamente.



**Se o líquido não aparecer:**

- Pode ser necessário repetir este ETAPA por até 3 vezes até aparecer a medicação;
- Se nenhuma medicação aparecer após a terceira tentativa, pode ser que agulha esteja entupida. Se isso acontecer:
  - Troque de agulha (vide 2ª e 6ª Etapa);
  - Em seguida, repita o teste de segurança (vide 3ª Etapa).
- Não use sua caneta, se ainda não aparecer medicamento na ponta da agulha. Use uma nova caneta;
- Não use uma seringa para retirar a medicação de sua caneta.

**i Se você observar bolhas de ar**

- Você pode observar bolhas de ar na medicação. Isso é normal, elas não vão prejudicá-lo.

**4ª ETAPA: SELEÇÃO DA DOSE**

Só use esta caneta para injetar uma dose única diária de 10 - 40 unidades;

**X** NUNCA selecione uma dose ou pressione o botão de injeção sem uma agulha acoplada. Isso poderá danificar sua caneta.

**A. Certifique-se de que a agulha está acoplada e a dose esteja ajustada em '0'**

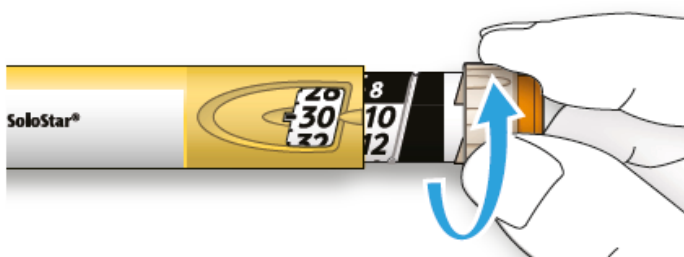
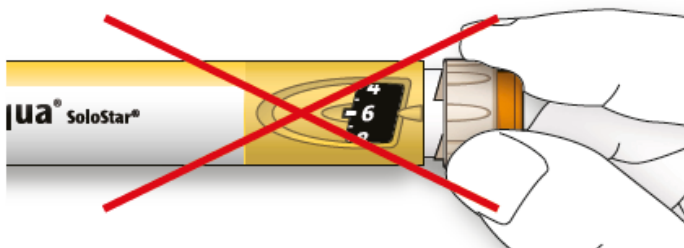


**B. Selecione a sua dosagem, girando o seletor de dose até que as linhas do ponteiro de dose estejam alinhadas com a sua dosagem.**

- Se você ajustar uma dose maior que a necessária, você pode girar no sentido contrário até ajustar sua dosagem;
- Se não houver unidades suficientes na sua caneta para a sua dose, o seletor de dose vai parar no número de unidades que está disponível;
- Se não for possível selecionar a sua dose total prescrita, use uma nova caneta ou injete as unidades restantes e use uma nova caneta para completar a sua dose. Apenas neste caso pode injetar uma dose parcial de menos de 10 unidades. Sempre use uma outra caneta de 10 a 40 para completar a sua dose e nenhuma outra caneta.

**Como ler a janela da dose**

- Não utilize a caneta se a sua dose única diária for inferior a 10 unidades, mostradas em números brancos sobre um fundo preto.



**i Unidades de medicação em sua caneta**



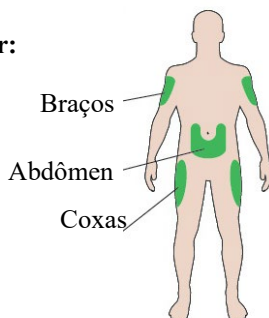
- Sua caneta contém um total de 300 unidades. Você pode selecionar sua dose em intervalos de 1 unidade;
- Não use esta caneta se você precisa de uma dose única diária que é inferior a 10 unidades, ou mais de 40 unidades.
- Cada caneta contém mais de 1 dose.

## 5ª ETAPA: INJETANDO A DOSE



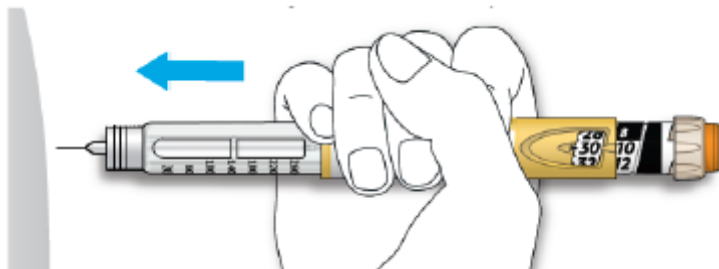
**NÃO** force o botão de injeção, pois isso pode quebrar a sua caneta. Se você achar que é difícil pressionar o botão de injeção, consulte a seção abaixo:

### A. Escolha um lugar para injetar:



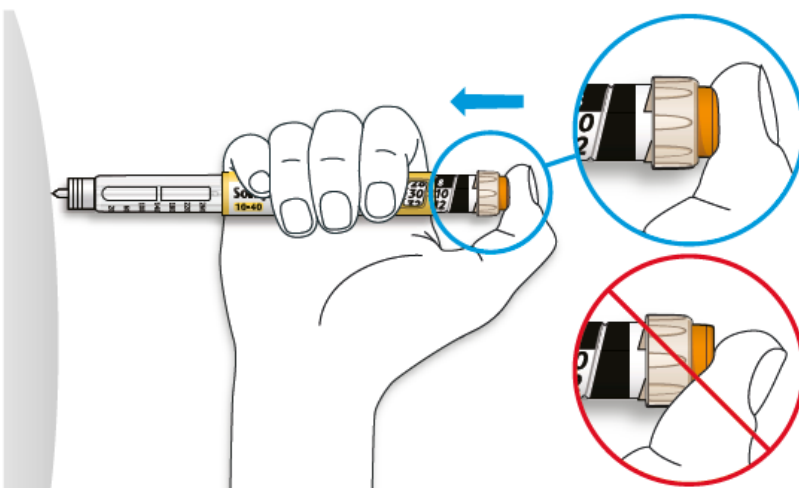
### B. Introduza a agulha na pele, como demonstrado pelo profissional de saúde e na figura abaixo

- Não toque no botão de injeção ainda.



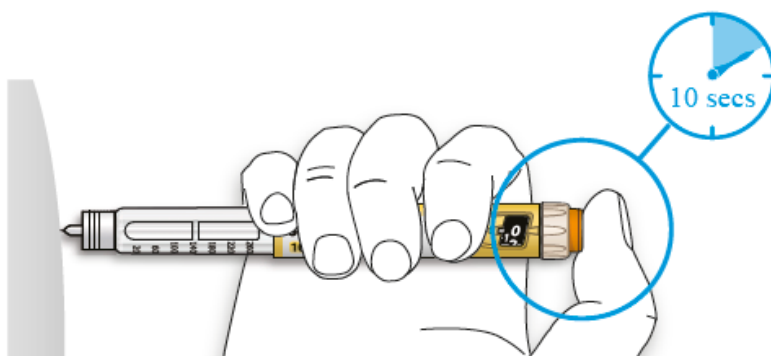
### C. Coloque o polegar no botão de injeção. Em seguida, pressione o botão até o final e segure.

- Não pressione só de um lado do botão. O seu polegar poderia bloquear o seletor de dose para viragem.



### D. Mantenha o botão de injeção pressionado até você observar o "0" na janela da dose, então, mantendo a pressão, conte lentamente até 10.

- Isso garantirá que você obtenha a sua dose completa.



**E. Depois de apertar e lentamente, ter contado até 10, solte o botão de injeção. Em seguida, retire a agulha de sua pele.**

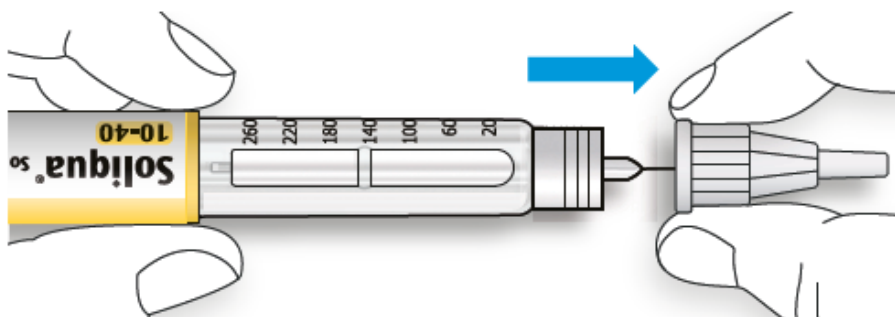
- Se você achar que está difícil pressionar o botão de injeção:
  - Troque a agulha (vide 2ª e 6ª Etapa), e em seguida, faça novamente o teste de segurança (3ª Etapa);
  - Se você ainda achar que está difícil pressionar, obtenha uma nova caneta;
  - Não use uma seringa para remover a medicação de sua caneta.

#### **6ª ETAPA: REMOÇÃO E DESCARTE DA AGULHA**

- ✓ Tenha cuidado ao manusear a agulha para evitar ferimentos e infecção cruzada;
- ✗ Nunca coloque a proteção interior da agulha de volta.

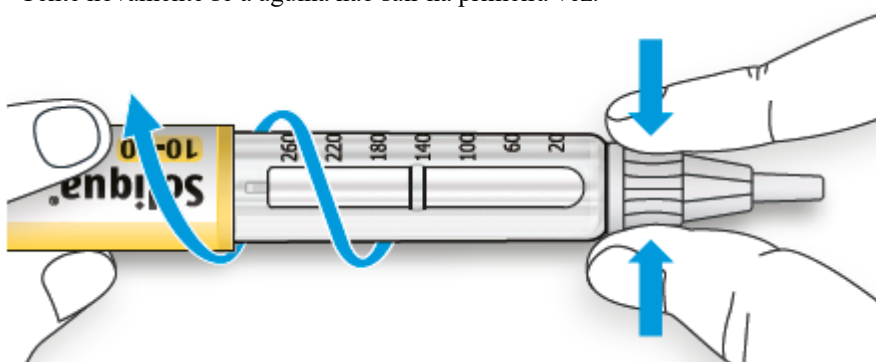
**A. Recoloque a tampa externa na agulha, mantendo-a em linha reta com a agulha. Em seguida, empurre firmemente.**

- A agulha pode perfurar a tampa, se não for tampada em linha reta.

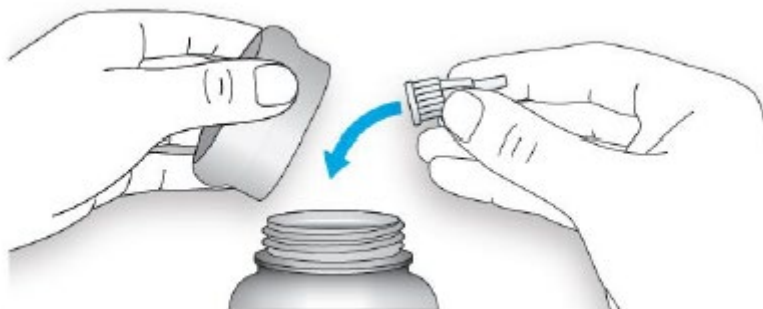


**B. Aperte a parte mais larga da tampa exterior da agulha. Gire sua caneta várias vezes com a outra mão para remover a agulha.**

- Tente novamente se a agulha não sair na primeira vez.

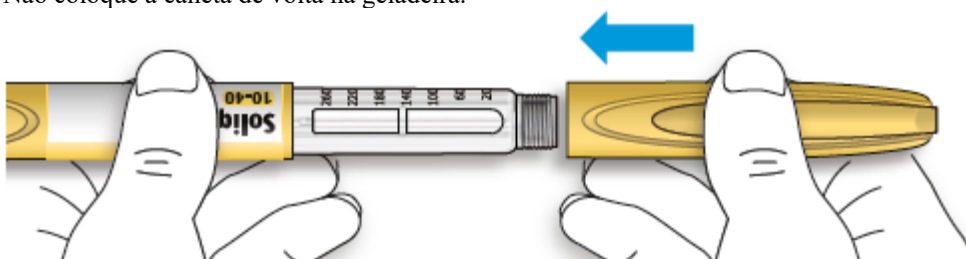


**C. Descarte a agulha usada em um recipiente resistente a perfurações (ver "Descartando sua caneta "no final deste Manual de Instruções)**



**D. Recoloque a tampa na caneta**

- Não coloque a caneta de volta na geladeira.



**Utilize por**

- Só use sua caneta por até 14 dias após a primeira utilização.

## **6. Como conservar a sua caneta**

**Antes da primeira utilização**

- Mantenha a nova caneta na geladeira entre 2°C e 8°C;
- Não congele.

**Após a primeira utilização**

- Mantenha a sua caneta sob temperatura ambiente (temperatura até 30°C);
- Não coloque a sua caneta de volta na geladeira;
- Não guarde a caneta com a agulha acoplada;
- Guarde a caneta com a sua tampa colocada.

## **7. Como cuidar de sua caneta**

**Manusear a caneta com cuidado**

- Não deixe a caneta cair ou bater contra superfícies duras;
- Se você acha que a caneta pode estar danificada, não tente consertá-la. Use uma nova caneta.

**Proteja a sua caneta de poeira**

- Você pode limpar a parte externa da sua caneta limpando-a com um pano úmido (somente água). Não molhe, lave ou lubrifique a caneta. Isso pode danificá-la.

**Descartando sua caneta**

- Remova a agulha antes de descartar sua caneta;
- Descarte a caneta usada como indicado pelo profissional de saúde.

**IB250920C**

**Manual de Utilização de  
SOLIQUA<sup>®</sup> 30-60  
(insulina glargina + lixisenatida)  
CANETA SOLOSTAR<sup>®</sup>**

**SOLQUA®**  
**insulina glargina**  
**lixisenatida**

## INSTRUÇÕES PARA USO

**Leia estas instruções cuidadosamente antes de usar SOLQUA, Caneta Solostar**  
**Informações sobre a caneta SOLQUA, Caneta Solostar**

SOLQUA, Caneta Solostar é apresentada na forma de uma combinação de insulina glargina e lixisenatida em uma proporção fixa. A combinação do medicamento nesta caneta é para uma injeção diária de 30 a 60 unidades de insulina glargina e de 10 a 20 microgramas de lixisenatida.

- **Nunca reutilize as agulhas.** Se você fizer isso, pode não obter a dose desejada (subdosagem) ou obter uma dose maior (superdosagem), devido ao risco das agulhas ficarem obstruídas.
- **Nunca use uma seringa para remover a insulina a partir de sua caneta.** Se fizer isso, você pode não obter a quantidade correta da medicação.

Guarde este folheto para futura consulta.

### 1. Informações importantes:

-  **NUNCA** compartilhe a sua caneta – ela é apenas para uso pessoal;
-  **NUNCA** use sua caneta se estiver danificada ou se você não tem certeza de que ela está funcionando adequadamente;
-  **SEMPRE** faça um teste de segurança;
-  **SEMPRE** tenha uma caneta e agulhas de reserva para o caso de você perdê-las ou elas se danificarem.

### 2. Aprendendo a usar:

- Antes de utilizar a caneta, converse com seu médico sobre a forma de injetá-la apropriadamente;
- Peça ajuda se você encontrar problemas em manejar a caneta, por exemplo, se você tiver problemas com a sua visão;
- Leia todas as instruções antes de utilizar a sua caneta. Se você não seguir todas as instruções, você poderá obter uma dose muito maior ou menor de medicação.

### 3. Se você precisar de ajuda:

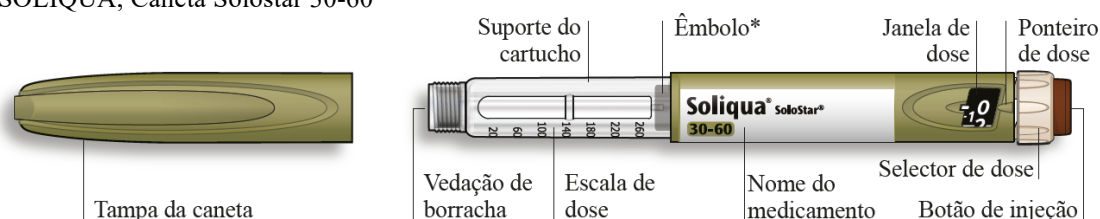
Se você tiver quaisquer dúvidas sobre SOLQUA, Caneta Solostar ou sobre o diabetes, consulte o seu médico ou entre em contato com o Serviço de Atendimento ao Consumidor da Sanofi pelo telefone 0800-7030014 ou [sac.brasil@sanofi.com](mailto:sac.brasil@sanofi.com).

### 4. Itens extras que você pode precisar:

- Uma nova agulha estéril (Vide “2ª Etapa”)
- Um algodão com álcool
- Um recipiente resistente a perfurações ou conforme indicado por um profissional de saúde.

### 5. Sobre sua caneta SOLQUA

SOLQUA, Caneta Solostar 30-60



\* Você não verá o êmbolo até que você tenha injetado algumas doses.

### 1ª ETAPA: VERIFICAÇÃO DA SUA CANETA

- ✓ Retire a sua nova caneta da geladeira pelo menos 1 hora antes da injeção.  
A medicação fica mais dolorida quando está gelada.

**A. Verifique o nome e data de validade no rótulo da sua caneta.**

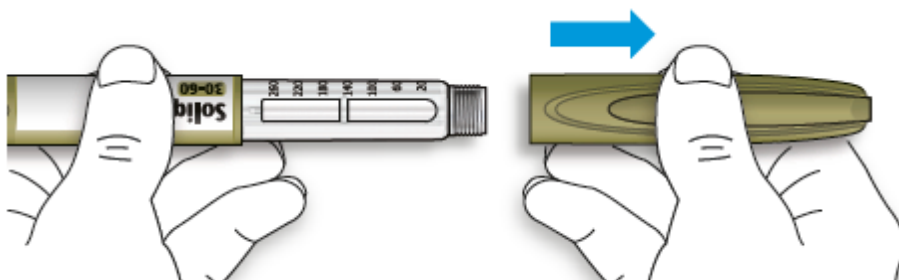
- Certifique-se de que está com a medicação correta. A Caneta Solostar 30-60 preenchida é de cor verde oliva com um botão de injeção cor marrom;
- Não use a caneta de cor verde oliva, se você precisa de uma dose diária inferior a 30 unidades ou superior a 60 unidades.

Converse com o seu médico qual caneta é adequada para suas necessidades;

- Não use a caneta após a data de validade estar vencida.

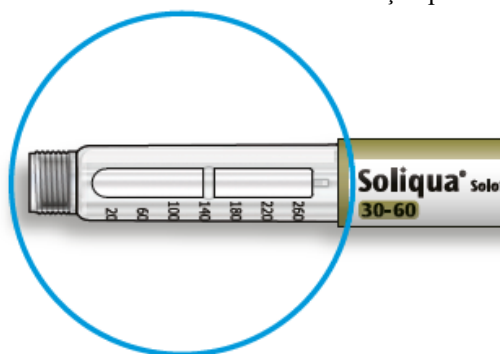


**B. Retire a tampa da caneta.**

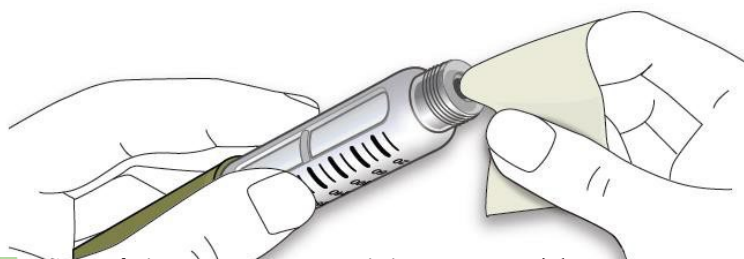


**C. Verifique a aparência de sua medicação.**

- Não use a caneta se a medicação parecer turva, colorida ou contenha partículas.



**D. Limpe o lacre de borracha com um algodão embebido em álcool.**



- Se você tiver outras canetas injetoras, especialmente neste caso, certifique-se de que a medicação utilizada é a correta.

## 2ª ETAPA: AFIXANDO A NOVA AGULHA

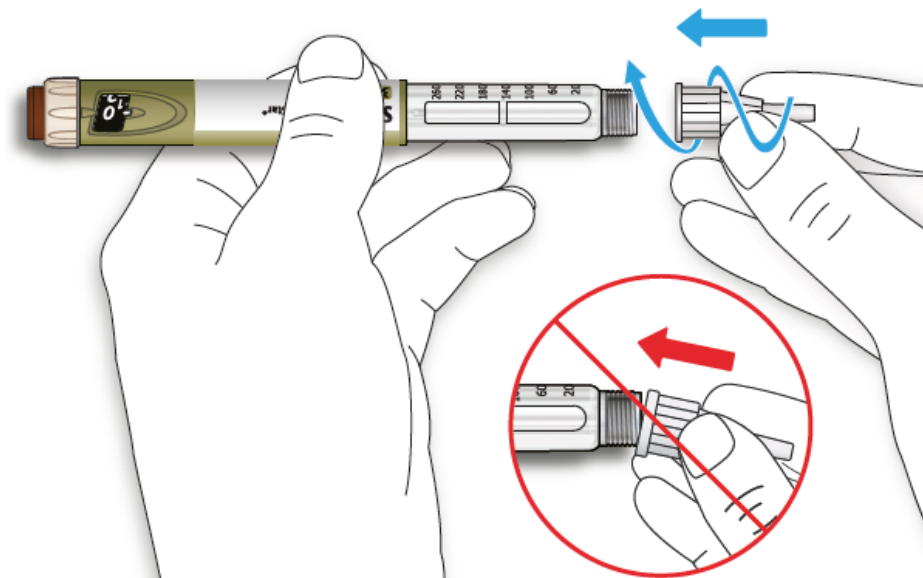
✓ **SEMPRE** use uma nova agulha estéril para cada aplicação. Isso ajuda a prevenir contaminação, infecção e possíveis entupimentos da agulha. Não reutilize agulhas.

✓ **SEMPRE** utilize agulhas compatíveis ao uso de SOLIQUA, Caneta Solostar. Antes de utilizar a agulha, leia cuidadosamente as “Instruções de uso” que acompanham as agulhas.

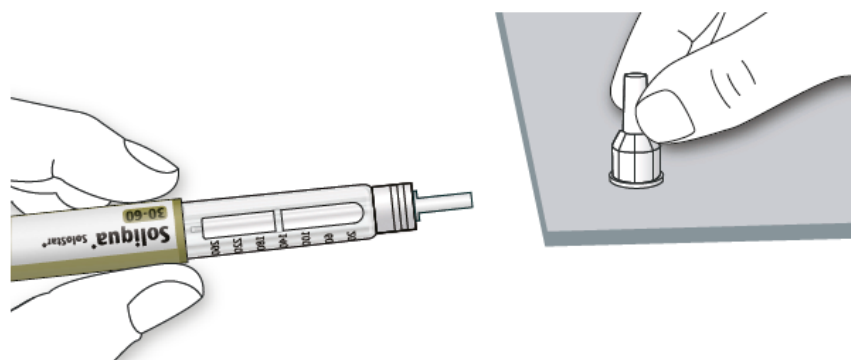
**A. Pegue uma agulha nova e retire o lacre de proteção.**



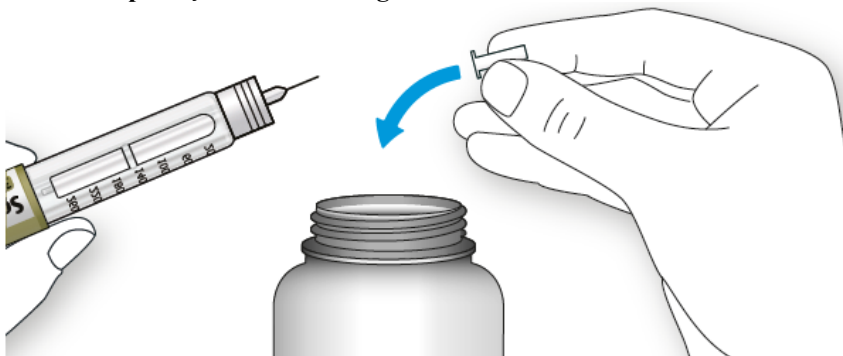
**B. Alinhe a agulha com a caneta ainda com sua tampa protetora e mantenha-a em linha reta até que se consiga fixá-la (rosqueie ou empurre dependendo do tipo de agulha). Não aperte demais.**



**C. Retire a tampa exterior da agulha. Guarde-a para utilizá-la mais tarde.**



**D. Retire a proteção interior da agulha e descarte-a.**



#### Manuseio de agulhas



Tenha cuidado ao manusear agulhas para evitar ferimentos e infecção cruzada.

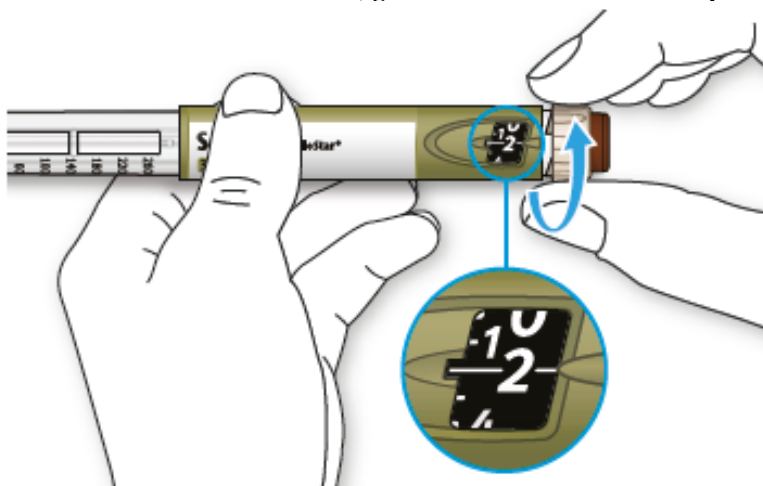
### 3ª ETAPA: TESTE DE SEGURANÇA



**SEMPRE** faça o teste de segurança antes de aplicar cada injeção para:

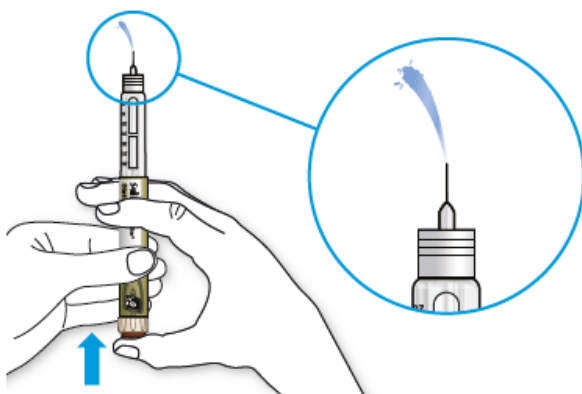
- Verificar se a caneta e a agulha estão funcionando corretamente;
- Certificar-se de que você obtenha a dose correta.

**A. Selecione a dose de 2 unidades, girando o seletor de dose até que o ponteiro da dose esteja marcando 2**



**B. Pressione o botão de injeção até o final.**

- Quando a medicação sair da ponta da agulha, sua caneta estará funcionando corretamente.



#### Se o líquido não aparecer:

- Pode ser necessário repetir este ETAPA por até 3 vezes até aparecer a medicação;
- Se nenhuma medicação aparecer após a terceira tentativa, pode ser que a agulha esteja entupida. Se isso acontecer:
  - Troque de agulha (vide 2ª e 6ª Etapa);



- Em seguida, repita o teste de segurança (vide 3ª Etapa).
- Não use sua caneta, se ainda não aparecer medicamento na ponta da agulha. Use uma nova caneta;
- Não use uma seringa para retirar a medicação de sua caneta.

**i Se você observar bolhas de ar**

- Você pode observar bolhas de ar na medicação. Isso é normal, elas não vão prejudicá-lo.

**4ª ETAPA: SELEÇÃO DA DOSE**

Só use esta caneta para injetar uma dose única diária de 30 - 60 unidades;

**X NUNCA** • selecione uma dose ou pressione o botão de injeção sem uma agulha acoplada. Isso poderá danificar sua caneta.

**A. Certifique-se de que a agulha está acoplada e a dose esteja ajustada em '0'**

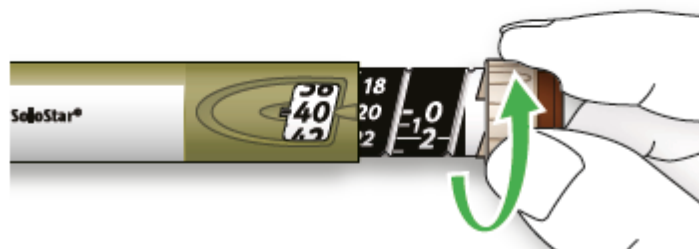
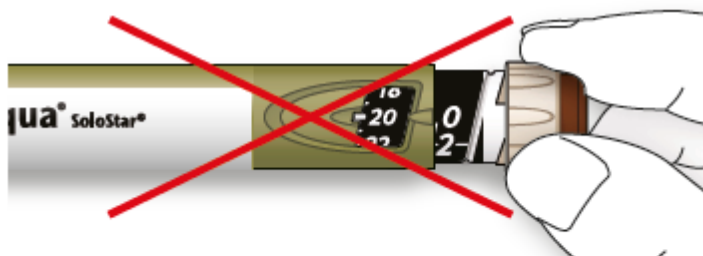


**B. Selecione a sua dosagem, girando o seletor de dose até que as linhas do ponteiro de dose estejam alinhadas com a sua dosagem.**

- Se você ajustar uma dose maior que a necessária, você pode girar no sentido contrário até ajustar sua dosagem;
- Se não houver unidades suficientes na sua caneta para a sua dose, o seletor de dose vai parar no número de unidades que está disponível;
- Se não for possível selecionar a sua dose total prescrita, use uma nova caneta ou injete as unidades restantes e use uma nova caneta para completar a sua dose. Apenas neste caso pode injetar uma dose parcial de menos de 10 unidades. Sempre use uma outra caneta de 30 - 60 para completar a sua dose e nenhuma outra caneta.

**Como ler a janela da dose**

- Não utilize a caneta se a sua dose única diária for inferior a 30 unidades, mostradas em números brancos sobre um fundo preto.



**i Unidades de medicação em sua caneta**

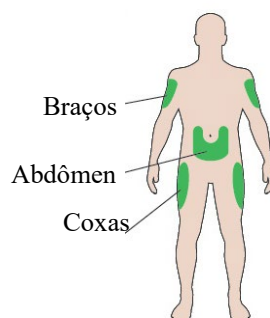
- Sua caneta contém um total de 300 unidades. Você pode selecionar sua dose em intervalos de 1 unidade;
- Não use esta caneta se você precisa de uma dose única diária que é inferior a 30 unidades, ou mais de 60 unidades;
- Cada caneta contém mais de 1 dose.

## 5ª ETAPA: INJETANDO A DOSE



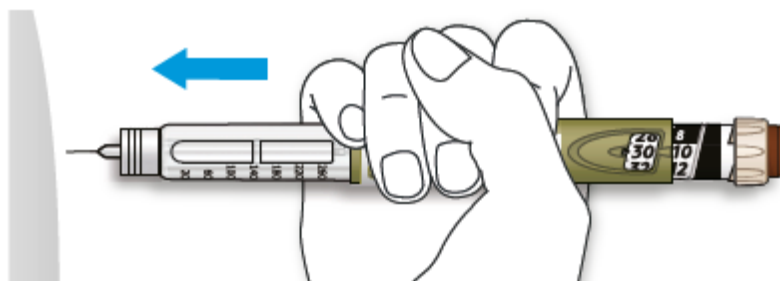
**NÃO** force o botão de injeção, pois isso pode quebrar a sua caneta. Se você achar que é difícil pressionar o botão de injeção, consulte a seção abaixo:

### A. Escolha um lugar para injetar:



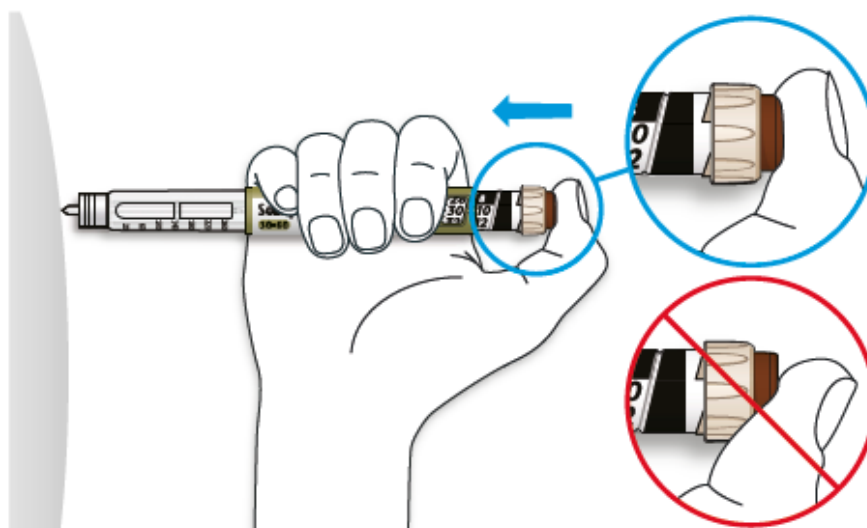
### B. Introduza a agulha na pele, como demonstrado pelo profissional de saúde e na figura abaixo:

- Não toque no botão de injeção ainda.



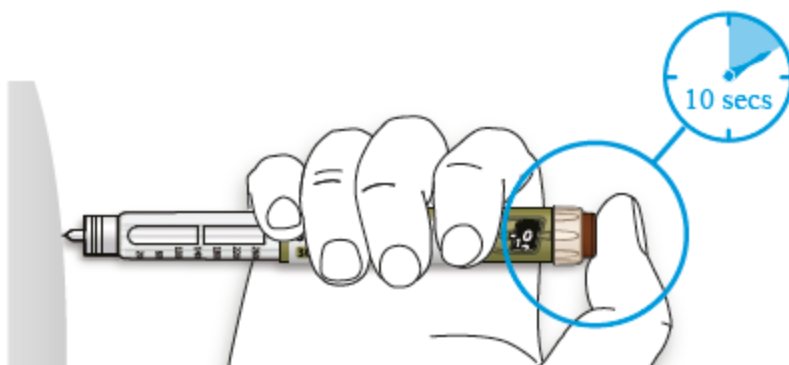
### C. Coloque o polegar no botão de injeção. Em seguida, pressione o botão até o final e segure.

- Não pressione só de um lado do botão. O seu polegar poderia bloquear o seletor de dose para viragem.



### D. Mantenha o botão de injeção pressionado até você observar o "0" na janela da dose, então, mantendo a pressão, conte lentamente até 10.

- Isso garantirá que você obtenha a sua dose completa.



**E. Depois de apertar e lentamente, ter contado até 10, solte o botão de injeção. Em seguida, retire a agulha de sua pele.**

**■** Se você achar que está difícil pressionar o botão de injeção:

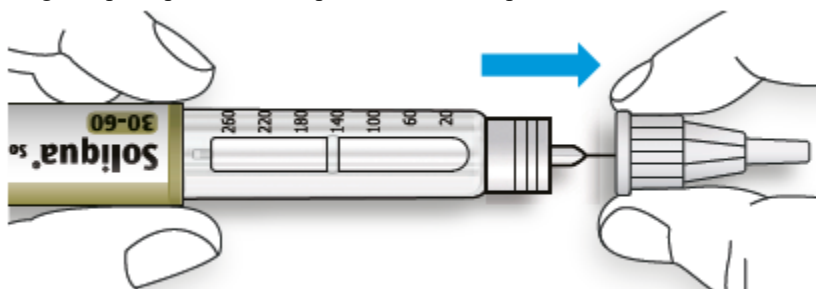
- Troque a agulha (vide 2ª e 6ª Etapa), e em seguida, faça novamente o teste de segurança (3ª Etapa);
- Se você ainda achar que está difícil pressionar, obtenha uma nova caneta;
- Não use uma seringa para remover a medicação de sua caneta.

#### **6ª ETAPA: REMOÇÃO E DESCARTE DA AGULHA**

- ✓ Tenha cuidado ao manusear a agulha para evitar ferimentos e infecção cruzada;
- ✗ Nunca coloque a proteção interior da agulha de volta.

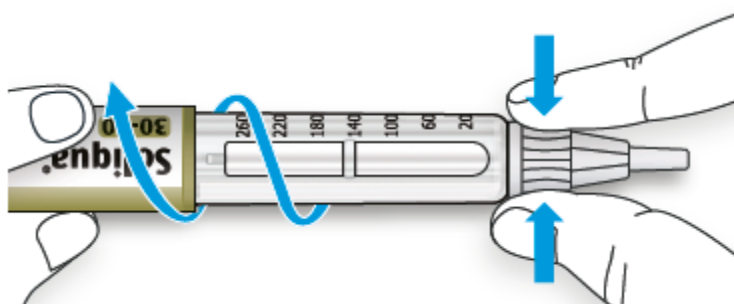
**A. Recoloque a tampa externa na agulha, mantendo-a em linha reta com a agulha. Em seguida, empurre firmemente.**

- A agulha pode perfurar a tampa, se não for tampada em linha reta.



**B. Aperte a parte mais larga da tampa exterior da agulha. Gire sua caneta várias vezes com a outra mão para remover a agulha.**

- Tente novamente se a agulha não sair na primeira vez.

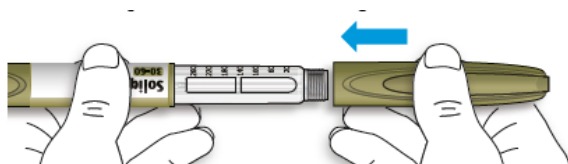


**C. Descarte a agulha usada em um recipiente resistente a perfurações (ver "Descartando sua caneta" no final deste Manual de Instruções).**



#### **D. Recoloque a tampa na caneta**

- Não coloque a caneta de volta na geladeira.



#### **Utilize por**

- Só use sua caneta por até 14 dias após a primeira utilização.

#### **6. Como conservar a sua caneta**

##### **Antes da primeira utilização**

- Mantenha a nova caneta na geladeira entre 2°C e 8°C;
- Não congele.

##### **Após a primeira utilização**

- Mantenha a sua caneta sob temperatura ambiente (temperatura até 30°C);
- Não coloque a sua caneta de volta na geladeira;
- Não guarde a caneta com a agulha acoplada;
- Guarde a caneta com a sua tampa colocada.

#### **7. Como cuidar de sua caneta**

##### **Manusear a caneta com cuidado**

- Não deixe a caneta cair ou bater contra superfícies duras;
- Se você acha que a caneta pode estar danificada, não tente consertá-la. Use uma nova caneta.

##### **Proteja a sua caneta de poeira**

- Você pode limpar a parte externa da sua caneta limpando-a com um pano úmido (somente água). Não molhe, lave ou lubrifique a caneta. Isso pode danificá-la.

##### **Descartando sua caneta**

- Remova a agulha antes de descartar sua caneta;
- Descarte a caneta usada como indicado pelo profissional de saúde.

**IB160919B**

**Anexo B**  
**Histórico de Alteração para a Bula**

| 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 da aprovação | Itens de bula                                                                                                                                                                                                                                                    | Versões (VP/VPS) | Apresentações relacionadas                                                                                                                                        |
| -                             | -              | 10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12 | -                                            | -              | 10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12 | -                 | VP<br>4. O que devo saber antes de usar este medicamento?<br>VPS<br>5. Advertências e precauções                                                                                                                                                                 | VP / VPS         | 100 U/ML + 0,05 MG/ML<br>SOL INJ CT 1 CAR VD<br>TRANS X 3 ML+ 1 CAN<br>APLIC<br><br>100 U/ML + 0,033 MG/ML<br>SOL INJ CT 1 CAR VD<br>TRANS X 3ML + 1 CAN<br>APLIC |
| 05/06/2025                    | 0761590/25-1   | 10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12 | 05/06/2025                                   | 0761590/25-1   | 10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12 | 05/06/2025        | VP<br>4. O que devo saber antes de usar este medicamento?<br>6. Como devo usar este medicamento?<br>Dizeres Legais<br>Alterações editoriais<br><br>VPS<br>5. Advertências e precauções<br>8. Posologia e modo de usar<br>Dizeres Legais<br>Alterações editoriais | VP / VPS         | 100 U/ML + 0,05 MG/ML<br>SOL INJ CT 1 CAR VD<br>TRANS X 3 ML+ 1 CAN<br>APLIC<br><br>100 U/ML + 0,033 MG/ML<br>SOL INJ CT 1 CAR VD<br>TRANS X 3ML + 1 CAN<br>APLIC |

|            |              |                                                                                                         |            |              |                                                                                                         |            |                                                                                                                                                                                       |          |                                                                                                                                                                   |
|------------|--------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------|--------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 25/09/2024 | 1320833/24-1 | 10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12 | 25/09/2024 | 1320833/24-1 | 10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12 | 25/09/2024 | VP<br>4. O que devo saber antes de usar este medicamento?<br>8. Quais os males que este medicamento pode me causar?<br><br>VPS<br>5. Advertências e precauções<br>9. Reações adversas | VP / VPS | 100 U/ML + 0,05 MG/ML<br>SOL INJ CT 1 CAR VD<br>TRANS X 3 ML+ 1 CAN<br>APLIC<br><br>100 U/ML + 0,033 MG/ML<br>SOL INJ CT 1 CAR VD<br>TRANS X 3ML + 1 CAN<br>APLIC |
| 06/09/2023 | 0948170/23-9 | 10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12 | 23/12/2022 | 5091914/22-8 | 11958 - PRODUTOS BIOLÓGICOS - 70. Alteração do prazo de validade do produto terminado – Moderada        | 14/08/2023 | VPS<br>7. Cuidados de armazenamento do medicamento                                                                                                                                    | VPS      | 100 U/ML + 0,05 MG/ML<br>SOL INJ CT 1 CAR VD<br>TRANS X 3 ML+ 1 CAN<br>APLIC<br><br>100 U/ML + 0,033 MG/ML<br>SOL INJ CT 1 CAR VD<br>TRANS X 3ML + 1 CAN<br>APLIC |
| 09/11/2022 | 4923874/22-8 | 10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12 | -          | -            | -                                                                                                       | -          | VP<br>4. O que devo saber antes de usar este medicamento?<br><br>VPS<br>5. Advertências e precauções                                                                                  | VP / VPS | 100 U/ML + 0,05 MG/ML<br>SOL INJ CT 1 CAR VD<br>TRANS X 3 ML+ 1 CAN<br>APLIC<br><br>100 U/ML + 0,033 MG/ML<br>SOL INJ CT 1 CAR VD<br>TRANS X 3ML + 1 CAN<br>APLIC |
| 10/03/2021 | 0944384/21-3 | 10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12 | 08/10/2019 | 2400510/19-0 | 1692 - PRODUTO BIOLÓGICO - Ampliação de Uso                                                             | 17/02/2021 | VP<br>1. Para que este medicamento é indicado?<br>4. O que devo saber antes de usar este medicamento?<br>6. Como devo usar este medicamento?                                          | VP / VPS | 100 U/ML + 0,05 MG/ML<br>SOL INJ CT 1 CAR VD<br>TRANS X 3 ML+ 1 CAN<br>APLIC<br><br>100 U/ML + 0,033 MG/ML<br>SOL INJ CT 1 CAR VD<br>TRANS X 3ML + 1 CAN<br>APLIC |

|            |              |                                                                                       |     |     |     |     |                                                                                                                                                                                                                                                                 |          |                                                                                                                                                                                |
|------------|--------------|---------------------------------------------------------------------------------------|-----|-----|-----|-----|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|            |              |                                                                                       |     |     |     |     | <p>8. Quais os males que este medicamento pode me causar?</p> <p>VPS</p> <p>1. Indicações</p> <p>2. Resultados de eficácia</p> <p>5. Advertências e precauções</p> <p>8. Posologia e modo de usar</p> <p>9. Reações adversas</p>                                |          |                                                                                                                                                                                |
| 29/01/2021 | 0377030/21-3 | (10456)<br>PRODUTO BIOLÓGICO<br>Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12 | N/A | N/A | N/A | N/A | Dizeres Legais                                                                                                                                                                                                                                                  | VP / VPS | <p>100 U/ML + 0,05 MG/ML<br/>SOL INJ CT 1 CAR VD<br/>TRANS X 3 ML+ 1 CAN<br/>APLIC</p> <p>100 U/ML + 0,033 MG/ML<br/>SOL INJ CT 1 CAR VD<br/>TRANS X 3ML + 1 CAN<br/>APLIC</p> |
| 20/10/2020 | 3637021/20-5 | (10456)<br>PRODUTO BIOLÓGICO<br>Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12 | N/A | N/A | N/A | N/A | <p>VP</p> <p>4. O que devo saber antes de usar este medicamento?</p> <p>6. Como devo usar este medicamento?</p> <p>8. Quais os males que este medicamento pode me causar?</p> <p>VPS</p> <p>5. Advertências e precauções</p> <p>8. Posologia e modo de usar</p> | VP / VPS | <p>100 U/ML + 0,05 MG/ML<br/>SOL INJ CT 1 CAR VD<br/>TRANS X 3 ML+ 1 CAN<br/>APLIC</p> <p>100 U/ML + 0,033 MG/ML<br/>SOL INJ CT 1 CAR VD<br/>TRANS X 3ML + 1 CAN<br/>APLIC</p> |

|            |              |                                                                                                   |            |              |                                                                                                                                        |            |                                                                                                                                                      |        |                                                                                                                                                                |
|------------|--------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------|------------|--------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|            |              |                                                                                                   |            |              |                                                                                                                                        |            | 9. Reações adversas                                                                                                                                  |        |                                                                                                                                                                |
| 20/12/2019 | 3519954/19-7 | (10456)<br>PRODUTO<br>BIOLÓGICO<br>Notificação de<br>Alteração de Texto<br>de Bula - RDC<br>60/12 | 17/07/2019 | 0630368/19-4 | 10305 -<br>PRODUTO<br>BIOLÓGICO -<br>Solicitação de<br>Transferência de<br>Titularidade de<br>Registro<br>(Incorporação de<br>Empresa) | 16/09/2019 | Dizeres Legais                                                                                                                                       | VP/VPS | 100 U/ML + 0,05 MG/ML<br>SOL INJ CT 1 CAR VD TRANS<br>X 3 ML+ 1 CAN APLIC<br><br>100 U/ML + 0,033 MG/ML<br>SOL INJ CT 1 CAR VD TRANS<br>X 3ML + 1 CAN APLIC    |
| 17/04/2019 | 0346140/19-8 | (10456)<br>PRODUTO<br>BIOLÓGICO<br>Notificação de<br>Alteração de Texto<br>de Bula - RDC<br>60/12 | 16/04/2019 | 0346140/19-8 | (10456)<br>PRODUTO<br>BIOLÓGICO<br>Notificação de<br>Alteração de<br>Texto de Bula -<br>RDC 60/12                                      | 16/04/2019 | <b>VP</b><br>8. QUAIS OS<br>MALES QUE ESTE<br>MEDICAMENTO<br>PODE ME CAUSAR?<br><b>VPS</b><br>2. RESULTADOS DE<br>EFICÁCIA<br>9. REAÇÕES<br>ADVERSAS | VP/VPS | 100 U/ML + 0,05 MG/ML<br>SOL INJ CT 1 CAR VD TRANS<br>X 3 ML+ 1 CAN APLIC<br><br>100 U/ML + 0,033 MG/ML<br>SOL INJ CT 1 CAR VD TRANS<br>X 3ML + 1 CAN APLIC    |
| 24/07/2018 | 0589335/18-6 | (10463)<br>PRODUTO<br>BIOLÓGICO<br>Inclusão Inicial de<br>Texto de Bula – RDC<br>60/12            | 24/07/2018 | 0589335/18-6 | (10463) –<br>PRODUTO<br>BIOLÓGICO<br>–<br>Inclusão<br>Inicial de<br>Texto de Bula –<br>RDC 60/12                                       | 24/07/2018 | Bula para<br>lançamento                                                                                                                              | VP/VPS | 100 U/ML + 0,05 MG/ML<br>SOL INJ CT 1 CAR VD<br>TRANS X 3 ML+ 1 CAN<br>APLIC<br><br>100 U/ML + 0,033 MG/ML<br>SOL INJ CT 1 CAR VD TRANS<br>X 3ML + 1 CAN APLIC |