



PoviztraTM

NOVO NORDISK FARM. DO BRASIL LTDA.

SOLUÇÃO INJETÁVEL

0,25 mg, 0,5 mg, 1 mg, 1,7 mg e 2,4 mg

Poviztra™ semaglutida

IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

Poviztra™
semaglutida

APRESENTAÇÕES

Poviztra™ 0,25 mg: cada sistema de aplicação preenchido contém 1,0 mg de semaglutida em 1,5 mL de solução injetável (0,68 mg/mL de semaglutida) e libera 4 doses de 0,25 mg de semaglutida.

Poviztra™ 0,5 mg: cada sistema de aplicação preenchido contém 2 mg de semaglutida em 1,5 mL de solução injetável (1,34 mg/mL de semaglutida) e libera 4 doses de 0,5 mg de semaglutida.

Poviztra™ 1 mg: cada sistema de aplicação preenchido contém 4 mg de semaglutida em 3,0 mL de solução injetável (1,34 mg/mL de semaglutida) e libera 4 doses de 1 mg de semaglutida.

Poviztra™ 1,7 mg: cada sistema de aplicação preenchido contém 6,8 mg de semaglutida em 3,0 mL de solução injetável (2,27 mg/mL de semaglutida) e libera 4 doses de 1,7 mg de semaglutida.

Poviztra™ 2,4 mg: cada sistema de aplicação preenchido contém 9,6 mg de semaglutida em 3,0 mL de solução injetável (3,2 mg/mL de semaglutida) e libera 4 doses de 2,4 mg de semaglutida.

Cada embalagem contém 1 sistema de aplicação preenchido e 4 agulhas descartáveis NovoFine[®] Plus.

USO SUBCUTÂNEO

USO ADULTO E PEDIÁTRICO ACIMA DE 12 ANOS

COMPOSIÇÃO

Poviztra™ 0,25 mg:

Cada mL de solução injetável contém 0,68 mg de semaglutida.

Poviztra™ 0,5 mg:

Cada mL de solução injetável contém 1,34 mg de semaglutida.

Poviztra™ 1 mg:

Cada mL de solução injetável contém 1,34 mg de semaglutida.

Poviztra™ 1,7 mg:

Cada mL de solução injetável contém 2,27 mg de semaglutida.

Poviztra™ 2,4 mg:

Cada mL de solução injetável contém 3,2 mg de semaglutida.

Excipientes: fosfato de sódio dibásico di-hidratado, propilenoglicol, fenol, ácido clorídrico (ajuste de pH), hidróxido de sódio (ajuste de pH) e água para injetáveis.

A semaglutida é um análogo do peptídeo semelhante ao glucagon 1 humano (GLP-1) produzido em células *Saccharomyces cerevisiae* por tecnologia de DNA recombinante.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

Controle de peso:

- Adultos

Poviztra[™] é indicado como um adjuvante a uma dieta hipocalórica e aumento da atividade física para controle de peso, incluindo perda e manutenção de peso, em adultos com Índice de Massa Corporal (IMC) inicial de:

- $\geq 30 \text{ kg/m}^2$ (obesidade), ou
- $\geq 27 \text{ kg/m}^2$ a $< 30 \text{ kg/m}^2$ (sobrepeso) na presença de pelo menos uma comorbidade relacionada ao peso por exemplo, disglícemia (pré-diabetes ou diabetes mellitus tipo 2), hipertensão, dislipidemia, apnéia obstrutiva do sono ou doença cardiovascular.

Para a dose de 7,2 mg, o uso é restrito a adultos com $\text{IMC} \geq 30 \text{ kg/m}^2$ no início do tratamento, conforme descrito na seção “8. Posologia e Modo de usar”.

- Adolescentes (≥ 12 anos)

Poviztra[™] é indicado como um adjuvante a uma dieta hipocalórica e aumento da atividade física para controle de peso em adolescentes com idade ≥ 12 anos com:

- Obesidade*, e
- peso corporal acima de 60 kg.

O tratamento com Poviztra[™] pode ser descontinuado e reavaliado caso o adolescente não tenha reduzido o IMC em pelo menos 5% após 12 semanas na dose de 2,4 mg ou na dose máxima tolerada.

*Obesidade ($\text{IMC} \geq$ percentil 95) conforme definido nos gráficos de crescimento de IMC específicos para sexo e idade (CDC.gov) (vide Tabela 1).

Tabela 1. Pontos de corte do IMC para obesidade ($\geq$ percentil 95) por sexo e idade para pacientes pediátricos com 12 anos ou mais (critério CDC)

Idade (anos)	IMC (kg/m^2) no percentil 95	
	Masculino	Feminino
12	24,2	25,2
12,5	24,7	25,7
13	25,1	26,3
13,5	25,6	26,8
14	26,0	27,2
14,5	26,4	27,7
15	26,8	28,1
15,5	27,2	28,5
16	27,5	28,9
16,5	27,9	29,3
17	28,2	29,6
17,5	28,6	30,0

Tratamento da esteato-hepatite associada à disfunção metabólica (MASH):

Poviztra[™] é indicado para o tratamento de esteato-hepatite associada à disfunção metabólica (MASH) não cirrótica, anteriormente conhecida como esteato-hepatite não alcoólica (NASH), em adultos com fibrose hepática moderada à avançada (compatível com os estágios F2 a F3 de fibrose).

Doença cardiovascular estabelecida:

Poviztra™ é indicado como um adjuvante a uma dieta hipocalórica e aumento da atividade física para reduzir o risco de eventos adversos cardiovasculares maiores (morte cardiovascular, infarto do miocárdio não fatal ou acidente vascular cerebral não fatal) em adultos com doença cardiovascular estabelecida e obesidade ou sobrepeso ($\text{IMC} \geq 27 \text{ kg/m}^2$).

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Estudos clínicos para controle de peso (STEP):

A eficácia e segurança de Poviztra™ para controle de peso em combinação com uma ingestão reduzida de calorias e aumento de atividade física foram avaliadas em quatro estudos de fase 3a de 68 semanas, duplos-cegos, randomizados e controlados por placebo (STEP 1-4). Um total de 4.684 pacientes adultos (2.652 randomizados para tratamento com Poviztra™) foram incluídos nesses estudos. Além disso, a segurança e eficácia de 2 anos de Poviztra™ em comparação com o placebo foram avaliadas em um estudo duplo-cego randomizado controlado por placebo de fase 3b (STEP 5) incluindo 304 pacientes (152 em tratamento com Poviztra™).

A eficácia e a segurança de Poviztra™ na dose de 7,2 mg foram avaliadas em dois estudos clínicos duplo-cegos de 72 semanas, de fase 3b, randomizados e controlados por placebo, com três grupos (STEP UP e STEP UP T2D), incluindo 1.919 pacientes (1.312 randomizados para tratamento com Poviztra™ na dose de 7,2 mg).

O tratamento com Poviztra™ demonstrou perda de peso superior, clinicamente significativa e sustentada em comparação com placebo em pacientes com obesidade ($\text{IMC} \geq 30 \text{ kg/m}^2$) ou sobrepeso ($\text{IMC} \geq 27 \text{ kg/m}^2$ a $< 30 \text{ kg/m}^2$) com pelo menos uma comorbidade relacionada ao peso. Além disso, ao longo dos estudos, uma proporção maior de pacientes atingiu perda de peso $\geq 5\%$, $\geq 10\%$, $\geq 15\%$ e $\geq 20\%$ com Poviztra™ em comparação com o placebo. A redução do peso corporal ocorreu independentemente da presença de sintomas gastrointestinais como náuseas, vômitos ou diarreia.

O tratamento com Poviztra™ também apresentou melhora estatisticamente significativa na circunferência abdominal, pressão arterial sistólica e funcionalidade física em comparação com o placebo.

A eficácia foi demonstrada independentemente da idade, sexo, raça, etnia, peso corporal basal, IMC, presença de diabetes tipo 2 e nível de função renal. Variações na eficácia existiram em todos os subgrupos. Perda de peso relativamente maior foi observada em mulheres e em pacientes sem diabetes tipo 2, bem como em pacientes com peso corporal basal menor versus maior.

STEP 1: Controle de peso

Em um estudo duplo-cego de 68 semanas, 1.961 pacientes com obesidade ($\text{IMC} \geq 30 \text{ kg/m}^2$) ou com sobrepeso ($\text{IMC} \geq 27 \text{ kg/m}^2$ a $< 30 \text{ kg/m}^2$) com pelo menos uma comorbidade relacionada ao peso foram randomizados para Poviztra™ ou placebo. Todos os pacientes estavam em uma dieta hipocalórica e aumento de atividade física durante o estudo. A perda de peso ocorreu no início e continuou durante todo o estudo. No final do tratamento (semana 68), a perda de peso foi superior e clinicamente significativa em comparação com o placebo (vide Tabela 2 e Figura 1). Além disso, uma proporção maior de pacientes atingiu perda de peso $\geq 5\%$, $\geq 10\%$, $\geq 15\%$ e $\geq 20\%$ com Poviztra™ em comparação com o placebo (vide Tabela 2). Entre os pacientes com pré-diabetes no período basal, uma proporção maior de pacientes apresentava normoglicemia no final do tratamento com Poviztra™ em comparação com o placebo (84,1% vs. 47,8%) (vide Tabela 2).

Tabela 2. STEP 1: Resultados na semana 68

	Poviztra™	Placebo
Conjunto de análise completo (n)	1.306	655
Peso corporal		
Valor basal (kg)	105,4	105,2
Alteração (%) a partir do valor basal ^{1,2}	-14,9	-2,4
Diferença (%) a partir do placebo ¹ [IC 95%]	-12,4 [-13,4; -11,5] *	-
Alteração (kg) a partir do valor basal	-15,3	-2,6
Diferença (kg) a partir do placebo ¹ [IC 95%]	-12,7 [-13,7; -11,7]	-

Pacientes (%) que atingiram perda de peso $\geq 5\%$ ³	83,5*	31,1
Pacientes (%) que atingiram perda de peso $\geq 10\%$ ³	66,1*	12,0
Pacientes (%) que atingiram perda de peso $\geq 15\%$ ³	47,9*	4,8
Circunferência abdominal (cm)		
Valor basal	114,6	114,8
Alteração a partir do valor basal ¹	-13,5	-4,1
Diferença a partir do placebo ¹ [IC 95%]	-9,4 [-10,3; -8,5] *	-
Pressão arterial sistólica (mmHg)		
Valor basal	126	127
Alteração a partir do valor basal ¹	-6,2	-1,1
Diferença a partir do placebo ¹ [IC 95%]	-5,1 [-6,3; -3,9] *	-

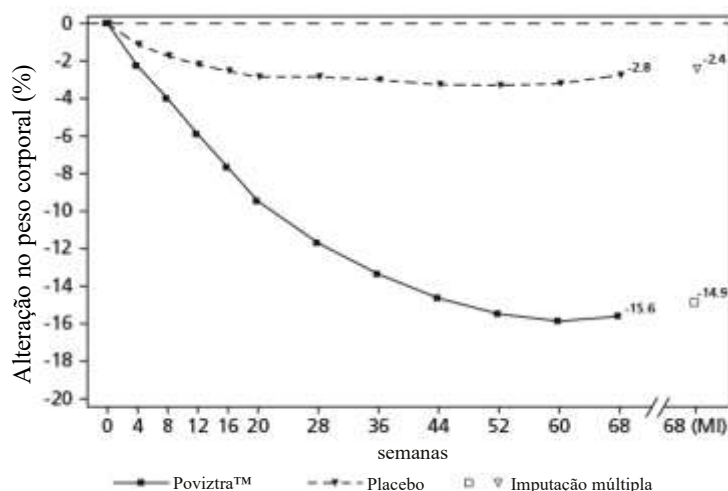
* $p < 0,0001$ (bicaudal não ajustado) para superioridade.

¹ Estimado utilizando um modelo ANCOVA usando imputação múltipla com base em todos os dados, independentemente da descontinuação do tratamento randomizado ou início de outra medicação antiobesidade ou cirurgia bariátrica.

² Durante o estudo, o tratamento randomizado foi permanentemente descontinuado por 17,1% e 22,4% dos pacientes randomizados para Poviztra™ e placebo, respectivamente. Assumindo que todos os pacientes randomizados permaneceram em tratamento e não receberam terapias antiobesidade adicionais, as alterações estimadas da randomização até a semana 68 para peso corporal com base em um Modelo Misto para Medidas Repetidas incluindo todas as observações até a primeira descontinuação foram -16,9% e -2,4 % para Poviztra™ e placebo, respectivamente.

³ Estimado a partir do modelo de regressão binária com base no mesmo procedimento de imputação da análise primária.

IC: intervalo de confiança



Valores observados para pacientes que completaram cada visita programada e, estimativas com imputações múltiplas (MI) de desistências recuperadas

Figura 1. STEP 1: Alteração média no peso corporal (%) do valor basal até a semana 68

Após o estudo de 68 semanas, foi realizada uma extensão de 52 semanas sem tratamento, incluindo 327 pacientes que completaram o período principal do estudo com a dose de manutenção de Poviztra™ ou placebo. No período sem tratamento da semana 68 à semana 120, o peso corporal médio aumentou em ambos os grupos de tratamento. No entanto, para pacientes que foram tratados com Poviztra™ durante o período principal do estudo, o peso permaneceu 5,6% abaixo da linha basal em comparação com 0,1% para o grupo placebo.

STEP 2: Controle do peso em pacientes com diabetes tipo 2

Em um estudo duplo-cego de 68 semanas, 1.210 pacientes com sobrepeso ou obesidade ($\text{IMC} \geq 27 \text{ kg/m}^2$) e diabetes tipo 2 foram randomizados para semaglutida 2,4 mg, semaglutida 1 mg uma vez por semana, ou placebo. Os pacientes

incluídos no estudo apresentavam diabetes com controle inadequado (HbA_{1c} 7–10%) e foram tratados com: dieta e exercícios isolados ou 1–3 medicamentos antidiabéticos orais. Todos os pacientes estavam em dieta hipocalórica e sob aumento de atividade física durante todo o estudo.

O tratamento com Poviztra™ durante 68 semanas resultou em redução superior e clinicamente significativa no peso corporal e na HbA_{1c} em comparação com o placebo (vide Tabela 3 e Figura 2).

Tabela 3. STEP 2: Resultados na semana 68

	Poviztra™	Placebo
Conjunto de análise completo (n)	404	403
Peso corporal		
Valor basal (kg)	99,9	100,5
Alteração (%) a partir do valor basal ^{1,2}	-9,6	-3,4
Diferença (%) a partir do placebo ¹ [IC 95%]	-6,2 [-7,3; -5,2] *	-
Alteração (kg) a partir do valor basal	-9,7	-3,5
Diferença (kg) a partir do placebo ¹ [IC 95%]	-6,1 [-7,2; -5,0]	-
Pacientes (%) que atingiram perda de peso ≥ 5% ³	67,4*	30,2
Pacientes (%) que atingiram perda de peso ≥ 10% ³	44,5*	10,2
Pacientes (%) que atingiram perda de peso ≥ 15% ³	25,0*	4,3
Circunferência abdominal (cm)		
Valor basal	114,5	115,5
Alteração a partir do valor basal ¹	-9,4	-4,5
Diferença a partir do placebo ¹ [IC 95%]	-4,9 [-6,0; -3,8] *	-
Pressão arterial sistólica (mmHg)		
Valor basal	130	130
Alteração a partir do valor basal ¹	-3,9	-0,5
Diferença a partir do placebo ¹ [IC 95%]	-3,4 [-5,6; -1,3] **	-
HbA_{1c} (%)		
Valor basal	8,1	8,1
Alteração a partir do valor basal ¹	-1,6	-0,4
Diferença a partir do placebo ¹ [IC 95%]	-1,2 [-1,4; -1,0] *	-

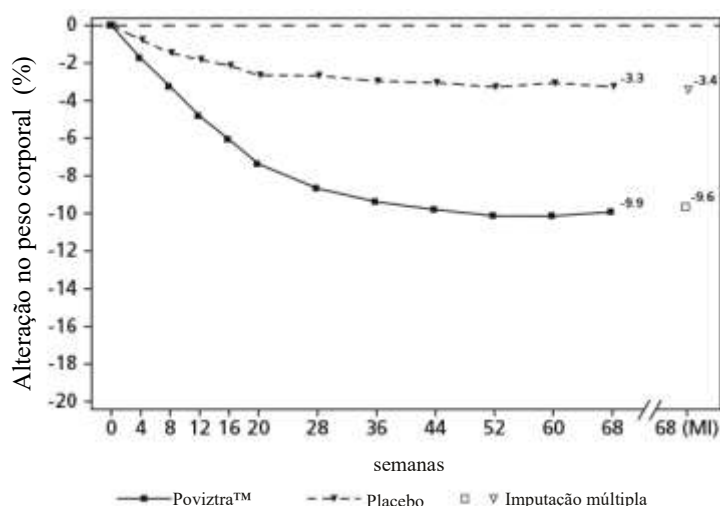
* p<0,0001 (bicaudal não ajustado) para superioridade; **p<0,05 (bicaudal não ajustado) para superioridade

¹ Estimado utilizando um modelo ANCOVA usando imputação múltipla com base em todos os dados, independentemente da descontinuação do tratamento randomizado ou início de outra medicação antiobesidade ou cirurgia bariátrica.

² Durante o estudo, o tratamento randomizado foi permanentemente descontinuado por 11,6% e 13,9% dos pacientes randomizados para Poviztra™ e placebo, respectivamente. Assumindo que todos os pacientes randomizados permaneceram em tratamento e não receberam terapias antiobesidade adicionais, as alterações estimadas da randomização até a semana 68 para peso corporal com base em um Modelo Misto para Medidas Repetidas incluindo todas as observações até a primeira descontinuação foram -10,6% e -3,1 % para Poviztra™ e placebo respectivamente.

³ Estimado a partir do modelo de regressão binária com base no mesmo procedimento de imputação da análise primária.

IC: intervalo de confiança



Valores observados para pacientes que completaram cada visita programada e, estimativas com imputações múltiplas (MI) de desistências recuperadas

Figura 2. STEP 2: Alteração média no peso corporal (%) do valor basal até a semana 68

STEP 3: Controle do peso associado à terapia comportamental intensiva

Em um estudo duplo-cego de 68 semanas, 611 pacientes com obesidade ($\text{IMC} \geq 30 \text{ kg/m}^2$) ou com sobrepeso ($\text{IMC} \geq 27 \text{ kg/m}^2$ a $< 30 \text{ kg/m}^2$) com pelo menos uma comorbidade relacionada ao peso foram randomizados para Poviztra[™] ou placebo. Durante o estudo, todos os pacientes receberam terapia comportamental intensiva (IBT, do inglês, Intensive Behavioural Therapy), que consiste em uma dieta muito restritiva, aumento da atividade física e aconselhamento comportamental.

O tratamento com Poviztra[™] e IBT durante 68 semanas resultou em redução superior e clinicamente significativa do peso corporal em comparação com o placebo (vide Tabela 4).

Tabela 4. STEP 3: Resultados na semana 68

	Poviztra [™]	Placebo
Conjunto de análise completo (n)	407	204
Peso corporal		
Valor basal (kg)	106,9	103,7
Alteração (%) a partir do valor basal ^{1,2}	-16,0	-5,7
Diferença (%) a partir do placebo ¹ [IC 95%]	-10,3 [-12,0; -8,6] *	-
Alteração (kg) a partir do valor basal	-16,8	-6,2
Diferença (kg) a partir do placebo ¹ [IC 95%]	-10,6 [-12,5; -8,8]	-
Pacientes (%) que atingiram perda de peso $\geq 5\%$ ³	84,8*	47,8
Pacientes (%) que atingiram perda de peso $\geq 10\%$ ³	73,0*	27,1
Pacientes (%) que atingiram perda de peso $\geq 15\%$ ³	53,5*	13,2
Circunferência abdominal (cm)		
Valor basal	113,6	111,8
Alteração a partir do valor basal ¹	-14,6	-6,3
Diferença a partir do placebo ¹ [IC 95%]	-8,3 [-10,1; -6,6] *	-
Pressão arterial sistólica (mmHg)		
Valor basal	124	124
Alteração a partir do valor basal ¹	-5,6	-1,6
Diferença a partir do placebo ¹ [IC 95%]	-3,9 [-6,4; -1,5] *	-

* $p < 0,0001$ (bicaudal não ajustado) para superioridade.

¹ Estimado utilizando um modelo ANCOVA usando imputação múltipla com base em todos os dados, independentemente da descontinuação do tratamento randomizado ou início de outra medicação antiobesidade ou cirurgia bariátrica.

² Durante o estudo, o tratamento randomizado foi permanentemente descontinuado por 16,7% e 18,6% dos pacientes randomizados para Poviztra™ e placebo, respectivamente. Assumindo que todos os pacientes randomizados permaneceram em tratamento e não receberam terapias antiobesidade adicionais, as alterações estimadas da randomização até a semana 68 para peso corporal com base em um Modelo Misto para Medidas Repetidas incluindo todas as observações até a primeira descontinuação foram -17,6% e -5,0 % para Poviztra™ e placebo respectivamente.

³ Estimado a partir do modelo de regressão binária com base no mesmo procedimento de imputação da análise primária.
IC: intervalo de confiança

STEP 4: Controle de peso sustentado

Em um estudo duplo-cego de 68 semanas, 902 pacientes com obesidade ($\text{IMC} \geq 30 \text{ kg/m}^2$) ou com sobrepeso ($\text{IMC} \geq 27 \text{ kg/m}^2$ a $< 30 \text{ kg/m}^2$) com pelo menos uma comorbidade relacionada ao peso foram incluídos no estudo. Todos os pacientes estavam em uma dieta hipocalórica e com aumento da atividade física durante o estudo. Da semana 0 a semana 20 (run-in), todos os pacientes receberam Poviztra™. Na semana 20 (basal), os pacientes que atingiram a dose de manutenção de 2,4 mg foram randomizados para continuar o tratamento ou mudar para o placebo. Na semana 0 (começo do período run-in), os pacientes apresentavam peso corporal médio de 107,2 kg e IMC médio de 38,4 kg/m^2 .

Os pacientes que atingiram a dose de manutenção de 2,4 mg na semana 20 (basal) e continuaram o tratamento com Poviztra™ por 48 semanas (semanas 20-68) continuaram perdendo peso e apresentaram uma redução superior e clinicamente significativa no peso corporal em comparação com aqueles que mudaram para placebo (vide Tabela 5 e Figura 3), nos quais o peso corporal aumentou constantemente da semana 20 à semana 68. No entanto, o peso corporal médio observado foi menor na semana 68 do que no início do período run-in (semana 0) (vide Figura 3). Os pacientes tratados com Poviztra™ da semana 0 (run-in) até a semana 68 (final do tratamento) alcançaram uma alteração média no peso corporal de 17,4%, com perda de peso $\geq 5\%$ alcançada por 87,8%, $\geq 10\%$ alcançada por 78,0%, $\geq 15\%$ alcançada por 62,2% e $\geq 20\%$ alcançada por 38,6% desses pacientes.

Tabela 5. STEP 4: Resultados da semana 20 a semana 68

	Poviztra™	Placebo
Conjunto de análise completo (n)	535	268
Peso corporal		
Valor basal ¹ (kg)	96,5	95,4
Alteração (%) a partir do valor basal ^{1,2,3}	-7,9	6,9
Diferença (%) a partir do placebo ² [IC 95%]	-14,8 [-16,0; -13,5] *	-
Alteração (kg) a partir do valor basal	-7,1	6,1
Diferença (kg) a partir do placebo ² [IC 95%]	-13,2 [-14,3; -12,0]	-
Circunferência abdominal (cm)		
Valor basal	105,5	104,7
Alteração a partir do valor basal ¹	-6,4	3,3
Diferença a partir do placebo ² [IC 95%]	-9,7 [-10,9; -8,5] *	-
Pressão arterial sistólica (mmHg)		
Valor basal ¹	121	121
Alteração a partir do valor basal ^{1,2}	0,5	4,4
Diferença a partir do placebo ² [IC 95%]	-3,9 [-5,8; -2,0] *	-

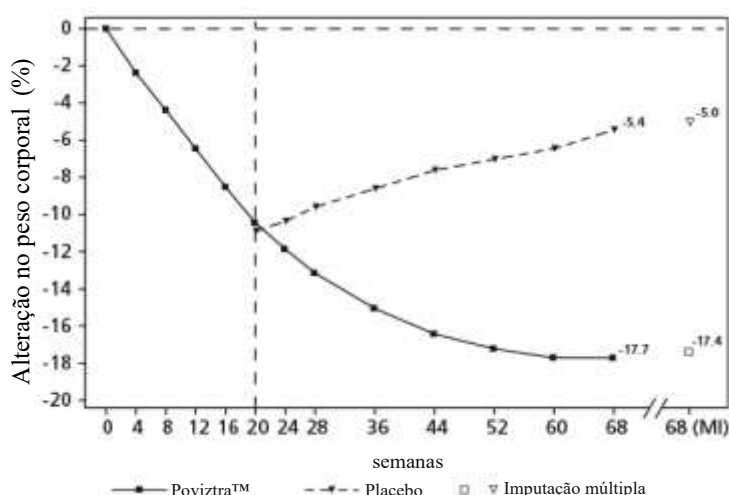
* $p < 0,0001$ (bicaudal não ajustado) para superioridade.

¹ Basal = semana 20

² Estimado utilizando um modelo ANCOVA usando imputação múltipla com base em todos os dados, independentemente da descontinuação do tratamento randomizado ou início de outra medicação antiobesidade ou cirurgia bariátrica.

³ Durante o estudo, o tratamento randomizado foi permanentemente descontinuado por 5,8% e 11,6% dos pacientes randomizados para Poviztra™ e placebo, respectivamente. Assumindo que todos os pacientes randomizados permaneceram em tratamento e não

receberam terapias antiobesidade adicionais, as alterações estimadas da randomização até a semana 68 para peso corporal com base em um Modelo Misto para Medidas Repetidas incluindo todas as observações até a primeira descontinuação foram -8,8% e 6,5 % para Poviztra™ e placebo respectivamente.
IC: intervalo de confiança



Valores observados para pacientes que completaram cada visita programada e, estimativas com imputações múltiplas (MI) de desistências recuperadas

Figura 3. STEP 4: Alteração média no peso corporal (%) da semana 0 a semana 68

STEP 5: Dados de 2 anos

Em um estudo duplo-cego de 104 semanas, 304 pacientes com obesidade ($\text{IMC} \geq 30 \text{ kg/m}^2$) ou com sobrepeso ($\text{IMC} \geq 27$ a $< 30 \text{ kg/m}^2$) e pelo menos uma comorbidade relacionada ao peso foram randomizados para Poviztra™ ou placebo. Todos os pacientes estavam em uma dieta de redução de calorias e aumento da atividade física durante todo o estudo. No valor basal, os pacientes tinham um IMC médio de $38,5 \text{ kg/m}^2$, um peso corporal médio de $106,0 \text{ kg}$.

O tratamento com Poviztra™ por 104 semanas resultou em uma redução superior e clinicamente significativa no peso corporal em comparação com o placebo. O peso corporal médio diminuiu desde o início até a semana 68 com Poviztra™ após o qual um platô foi alcançado. Com placebo, o peso corporal médio diminuiu menos e um platô foi alcançado após aproximadamente 20 semanas de tratamento (ver Tabela 6 e Figura 4). Os pacientes tratados com Poviztra™ alcançaram uma alteração média no peso corporal de -15,2%, com perda de peso $\geq 5\%$ alcançada por 74,7%, $\geq 10\%$ alcançada por 59,2% e $\geq 15\%$ alcançada por 49,7% desses pacientes. Entre os pacientes com pré-diabetes no início do estudo, 80% e 37% atingiram um estado normoglicêmico no final do tratamento com Poviztra™ e placebo, respectivamente.

Tabela 6. STEP 5: Resultados na semana 104

	Poviztra™	Placebo
Conjunto de análise completo (n)	152	152
Peso corporal		
Valor basal (kg)	105,6	106,5
Alteração (%) a partir do valor basal ^{1,2}	-15,2	-2,6
Diferença (%) a partir do placebo ¹ [IC 95%]	-12,6 [-15,3; -9,8]*	-
Alteração (kg) a partir do valor basal	-16,1	-3,2
Diferença (kg) a partir do placebo ¹ [IC 95%]	-12,9 [-16,1; -9,8]	-

Pacientes (%) atingindo perda de peso $\geq 5\%^3$	74,7*	37,3
Pacientes (%) atingindo perda de peso $\geq 10\%^3$	59,2*	16,8
Pacientes (%) atingindo perda de peso $\geq 15\%^3$	49,7*	9,2
Circunferência abdominal (cm)		
Valor basal	115,8	115,7
Alteração a partir do valor basal ¹	-14,4	-5,2
Diferença a partir do placebo ¹ [IC 95%]	-9,2 [-12,2; -6,2]*	-
Pressão arterial sistólica (mmHg)		
Valor basal ¹	126	125
Alteração a partir do valor basal ^{1,2}	-5,7	-1,6
Diferença a partir do placebo ² [IC 95%]	-4,2 [-7,3; -1,0]*	-

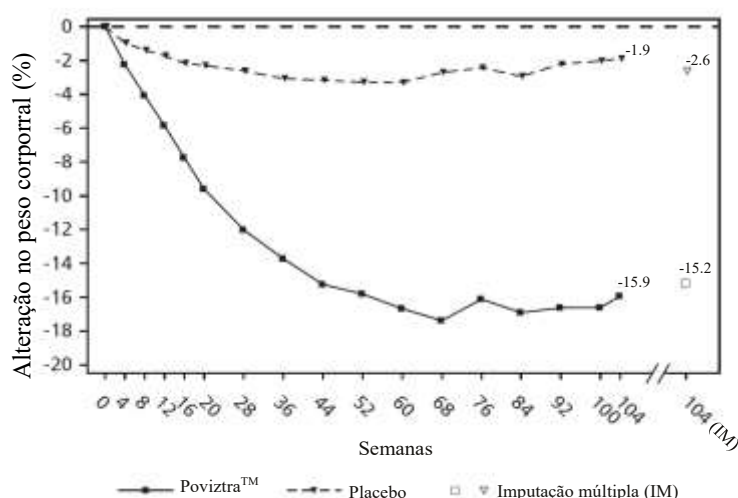
* $p < 0,0001$ (bicaudal não ajustado) para superioridade.

¹ Estimado utilizando um modelo ANCOVA usando imputação múltipla com base em todos os dados, independentemente da descontinuação do tratamento randomizado ou início de outra medicação antiobesidade ou cirurgia bariátrica.

² Durante o estudo, o tratamento randomizado foi permanentemente descontinuado por 13,2% e 27,0% dos pacientes randomizados para Poviztra™ e placebo, respectivamente. Assumindo que todos os pacientes randomizados permaneceram em tratamento e não receberam terapias antiobesidade adicionais, as alterações estimadas da randomização até a semana 104 para peso corporal com base em um Modelo Misto para Medidas Repetidas incluindo todas as observações até a primeira descontinuação foram -16,7% e -0,6 % para Poviztra™ e placebo respectivamente.

³ Estimado a partir do modelo de regressão binária com base no mesmo procedimento de imputação da análise primária.

IC: intervalo de confiança



Valores observados para pacientes que completaram cada visita programada e, estimativas com imputações múltiplas (MI) de desistências recuperadas

Figura 4. STEP 5: Alteração média no peso corporal (%) da semana 0 a semana 104

STEP 8: Semaglutida vs liraglutida

Em um estudo randomizado, aberto, controlado por placebo, de 68 semanas, 338 pacientes com obesidade ($\text{IMC} \geq 30 \text{ kg/m}^2$) ou com sobrepeso ($\text{IMC} \geq 27 \text{ a } < 30 \text{ kg/m}^2$) e pelo menos uma comorbidade relacionada ao peso, foram randomizados para Poviztra™ uma vez por semana, liraglutida 3,0 mg uma vez ao dia ou placebo. Os grupos Poviztra™ uma vez por semana e liraglutida 3,0 mg foram abertos, mas cada grupo de tratamento ativo foi duplo-cego contra o placebo administrado na mesma frequência de dosagem. Todos os pacientes estavam em uma dieta de redução de calorias e aumento da atividade física durante todo o estudo. No início do estudo, os pacientes tinham um IMC médio de 37,5 kg/m^2 , um peso corporal médio de 104,5 kg.

O tratamento com Poviztra™ uma vez por semana durante 68 semanas resultou em redução superior e clinicamente significativa do peso corporal em comparação com a liraglutida. O peso corporal médio diminuiu desde o início até a semana 68 com Poviztra™. Com liraglutida, o peso corporal médio diminuiu menos (ver Tabela 7). 37,4% dos pacientes tratados com Poviztra™ perderam $\geq 20\%$, em comparação com 7,0% tratados com liraglutida. A Tabela 7 mostra os resultados dos desfechos confirmatórios $\geq 10\%$, $\geq 15\%$ e $\geq 20\%$ de perda de peso.

Tabela 7. STEP 8: Resultados de um estudo de 68 semanas comparando semaglutida com liraglutida

	Poviztra™	Liraglutida 3,0 mg
Conjunto de análise completo (n)	126	127
Peso corporal		
Valor basal (kg)	102,5	103,7
Alteração (%) a partir do valor basal ^{1,2}	-15,8	-6,4
Diferença (%) a partir do placebo ¹ [IC 95%]	-9,4 [-12,0;-6,8]*	-
Alteração (kg) a partir do valor basal	-15,3	-6,8
Diferença (kg) a partir do placebo ¹ [IC 95%]	-8,5 [-11,2;-5,7]	-
Pacientes (%) atingindo perda de peso $\geq 10\%$ ³	69,4*	27,2
Pacientes (%) atingindo perda de peso $\geq 15\%$ ³	54,0*	13,4
Pacientes (%) atingindo perda de peso $\geq 20\%$ ³	37,4*	7,0

* $p < 0,0001$ (bicaudal não ajustado) para superioridade.

¹ Estimado utilizando um modelo ANCOVA usando imputação múltipla com base em todos os dados, independentemente da descontinuação do tratamento randomizado ou início de outra medicação antiobesidade ou cirurgia bariátrica.

² Durante o estudo, o tratamento randomizado foi permanentemente descontinuado por 13,5% e 27,6% dos pacientes randomizados para Poviztra™ e liraglutida 3,0 mg, respectivamente. Assumindo que todos os pacientes randomizados permaneceram em tratamento e não receberam terapias antiobesidade adicionais, as alterações estimadas da randomização até a semana 68 para peso corporal com base em um Modelo Misto para Medidas Repetidas incluindo todas as observações até a primeira descontinuação foram -16,7% e -6,7 % para Poviztra™ e liraglutida 3,0 mg respectivamente.

³ Estimado a partir do modelo de regressão binária com base no mesmo procedimento de imputação da análise primária.

IC: intervalo de confiança

STEP 9: Controle de peso em pacientes com osteoartrite de joelho

Em um estudo duplo-cego de 68 semanas, 407 pacientes com obesidade e osteoartrite (OA) moderada de joelho de um ou ambos os joelhos foram randomizados para receber Poviztra™ ou placebo, como um complemento à orientação sobre uma dieta hipocalórica e aumento de atividade física. O efeito do tratamento na dor relacionada à OA do joelho foi avaliado pelo Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis 3.1 Index (WOMAC). Este índice foi desenvolvido para avaliar alterações nos sintomas e no funcionamento dos membros inferiores associados ao tratamento em pacientes que sofrem de OA de quadril e/ou joelho. No início do estudo, os pacientes tinham um IMC médio de 40,3 kg/m² e um peso corporal médio de 108,6 kg. Todos os pacientes tiveram diagnóstico clínico de OA de joelho com escore médio de dor WOMAC basal de 70,9 (em uma escala de 0 a 100).

O tratamento com Poviztra™ durante 68 semanas resultou em uma redução superior e clinicamente significativa do peso corporal em comparação com o placebo (ver Tabela 8).

O tratamento com Poviztra™ demonstrou melhora clinicamente relevante na dor relacionada à OA de joelho em comparação com o placebo (ver Tabela 8). As melhorias na dor relacionada à OA do joelho com Poviztra™ foram alcançadas sem aumento no uso de analgésicos.

Tabela 8. STEP 9: Resultados na semana 68

	Poviztra™	Placebo
Conjunto de análise completo (n)	271	136
Peso corporal		
Valor basal (kg)	108,7	108,5

Alteração (%) a partir do valor basal ^{1,2}	-13,7	-3,2
Diferença (%) a partir do placebo ¹ [IC 95%]	-10,5 [-12,3; -8,6]*	-
Pacientes (%) atingindo perda de peso $\geq 5\%$ ³	85,2*	33,6
Escore de dor WOMAC ⁴		
Valor basal	72,8	67,2
Alteração a partir do valor basal ^{1,2}	-41,7	-27,5
Diferença a partir do placebo ¹ [IC 95%]	-14,1 [-20,0; -8,3]*	-
Pacientes (%) atingindo melhora clinicamente relevante ^{3,5}	59,0	35,0

* $p < 0,0001$ (bilateral não ajustado) para superioridade.

¹ Os resultados foram estimados usando um modelo ANCOVA com imputação múltipla com base em todos os dados, independentemente da interrupção do tratamento randomizado ou início de outras terapias antiobesidade ou intervenções adicionais para OA do joelho e independentemente da conformidade com o período de eliminação para medicação para controle da dor (este último relevante apenas para os desfechos relacionados ao WOMAC). Durante o estudo, o tratamento randomizado foi descontinuado permanentemente em 12,5% e 21,3% dos pacientes randomizados para Poviztra™ e placebo, respectivamente.

² Com base em um modelo misto para medidas repetidas, pressupondo que todos os pacientes randomizados permaneceram em tratamento e não receberam terapias antiobesidade adicionais ou intervenções adicionais de OA de joelho e cumpriram o período de eliminação para medicação para dor (este último relevante apenas para dor relacionada à OA de joelho), incluindo todas as observações até a primeira descontinuação, as mudanças estimadas desde o início até a semana 68 para o peso corporal foram de -14,5% e -2,3% (Poviztra™ e placebo, respectivamente) e para o escore de dor WOMAC: -43,0 e -28,3 (Poviztra™ e placebo, respectivamente).

³ Estimado a partir do modelo de regressão logística com base no mesmo procedimento de imputação da análise primária.

⁴ O escore de dor WOMAC são apresentados numa escala de 0 a 100, sendo que as pontuações mais baixas representam menos incapacidade.

⁵ A mudança no escore de dor WOMAC de $\leq -37,3$ foi usado como ponto de referência para melhora significativa. O ponto de referência foi derivado de dados do estudo usando métodos baseados em âncoras.

IC: intervalo de confiança

Efeito na composição corporal

Em uma subanálise do STEP 1 (N = 140), a composição corporal foi medida usando absorciometria de raios X de dupla energia (DEXA). Os resultados da avaliação DEXA mostraram que o tratamento com Poviztra™ foi acompanhado por uma maior redução na massa gorda do que na massa corporal magra, levando a uma melhora na composição corporal em comparação com o placebo após 68 semanas. Além disso, essa redução na massa gorda total foi acompanhada por uma redução na gordura visceral. Esses resultados sugerem que a maior parte da perda de peso total foi atribuída a uma redução no tecido adiposo, incluindo a gordura visceral.

Em um sub-estudo do STEP UP (N = 55), a composição corporal foi medida usando ressonância magnética (RM). Os resultados da avaliação por RM mostraram que o tratamento com injeções de Poviztra™ nas doses de 2,4 mg e 7,2 mg foi acompanhado por uma maior redução na massa/volume de gordura do que na massa/volume de massa magra, levando a uma melhora na composição corporal em comparação com o placebo após 72 semanas.

Melhora na funcionalidade física

Poviztra™ mostrou pequena melhora nas pontuações da funcionalidade física. A funcionalidade física foi avaliada usando o questionário genérico de qualidade de vida relacionada à saúde Short Form-36v2 Health Survey, Acute Version (SF-36) e o questionário específico para obesidade Impact of Weight on Quality of Life Lite Clinical Trials Version (IWQOL-Lite-CT).

STEP UP e STEP UP T2D: Controle de peso com dose mais alta de semaglutida

Em dois estudos clínicos duplo-cego de 72 semanas, 1.407 pacientes com obesidade (STEP UP) e 514 pacientes com obesidade e diabetes tipo 2 (STEP UP T2D) foram randomizados em uma proporção de 5:1:1 (STEP UP) ou 3:1:1 (STEP UP T2D) para receber Poviztra™ 7,2 mg, Poviztra™ 2,4 mg ou placebo uma vez por semana. Todos os pacientes estavam em uma dieta de calorias reduzidas e aumentaram a atividade física durante todo o estudo.

No início do estudo STEP UP T2D, os pacientes tinham uma média de idade de 56 anos, um IMC médio de 38,6 kg/m² e um peso corporal médio de 110,1 kg. Havia 48,2% de homens, 51,8% de mulheres, 83,6% de caucasianos/brancos, 8,6% de negros/afro-americanos, 6,3% de asiáticos e 1,6% de outros. Um total de 5,7% eram hispânicos ou latinos.

Nos dois estudos STEP UP e STEP UP T2D, ao final do tratamento (semana 72), a perda de peso com Poviztra™ 7,2 mg foi superior e clinicamente significativa em comparação com o placebo (veja a Tabela 9 e as Figuras 5 e 6). Além disso, uma proporção maior alcançou perdas de peso de $\geq 5\%$, $\geq 10\%$, $\geq 15\%$ e $\geq 20\%$ com Poviztra™ 7,2 mg em comparação com o placebo.

No STEP UP, a perda de peso com Poviztra™ 7,2 mg foi superior em comparação com Poviztra™ 2,4 mg, e uma proporção maior alcançou perdas de peso de $\geq 20\%$ e $\geq 25\%$ em comparação com Poviztra™ 2,4 mg (veja a Tabela 9).

Tabela 9. STEP UP e STEP UP T2D: Resultados na semana 72

	STEP UP			STEP UP T2D	
	Poviztra™ 7,2 mg	Poviztra™ 2,4 mg	Placebo	Poviztra™ 7,2 mg	Placebo
Conjunto de análise completo (N)	1005	201	201	307	102
Peso/composição corporal					
Valor basal (kg)	112,4	116,5	112,4	110,5	112,1
Alteração (%) a partir do valor basal ¹	-18,7	-15,6	-3,9	-13,2	-3,9
Alteração (%) a partir do valor basal Estimativa do produto do estudo ²	-20,7	-17,5	-2,4	-14,1	-3,6
Diferença (%) a partir do placebo ¹ [IC 95%]	-14,8 [-16,2; -13,4]*	-	-	-9,3 [-11,0; -7,7]*	-
Diferença (%) a partir de Poviztra™ 2,4 mg [IC 95%] ¹	-3,1 [-4,7; -1,6]*	-	-	-	-
Alteração (kg) a partir do valor basal	-20,9	-17,3	-4,6	-14,5	-4,3
Diferença (kg) a partir do placebo [IC 95%] ¹	-16,3 [-17,9; -14,8]*	-	-	-10,2 [-12,1; -8,4]*	-
Pacientes (%) atingindo perda de peso $\geq 5\%$ ³	90,7	89,9	36,8	86,3	34,7

Pacientes (%) atingindo perda de peso $\geq 10\%$ ³	82,4	75,1	20,5	62,9	11,6
Pacientes (%) atingindo perda de peso $\geq 15\%$ ³	66,5	54,5	7,6	41,2	7,4
Pacientes (%) atingindo perda de peso $\geq 20\%$ ^{3,4}	47,7	33,3	2,9	21,3	2,1
Pacientes (%) atingindo perda de peso $\geq 25\%$ ^{3,5}	31,2	15,3	0	-	-
Circunferência abdominal (cm)					
Valor basal	118,4	120,3	118,6	121,8	123,9
Alteração a partir do valor basal ¹	-17,5	-14,6	-5,9	-12,3	-5,8
Diferença a partir do placebo ¹ [IC 95%]	-11,7 [-13,0; -10,4]*	-	-	-6,5 [-9,0; -4,1]*	-
HbA_{1c} (%)					
Valor basal	5,7	5,6	5,7	8,0	8,2
Alteração a partir do valor basal ¹	-0,3	-0,3	-0,02	-1,7	-0,2
Diferença a partir do placebo ¹ [IC 95%]	-0,3 [-0,4; -0,2]*	-	-	-1,5 [-1,8; -1,2]*	-

*p < 0,0001 (bicaudal não ajustado) para superioridade.

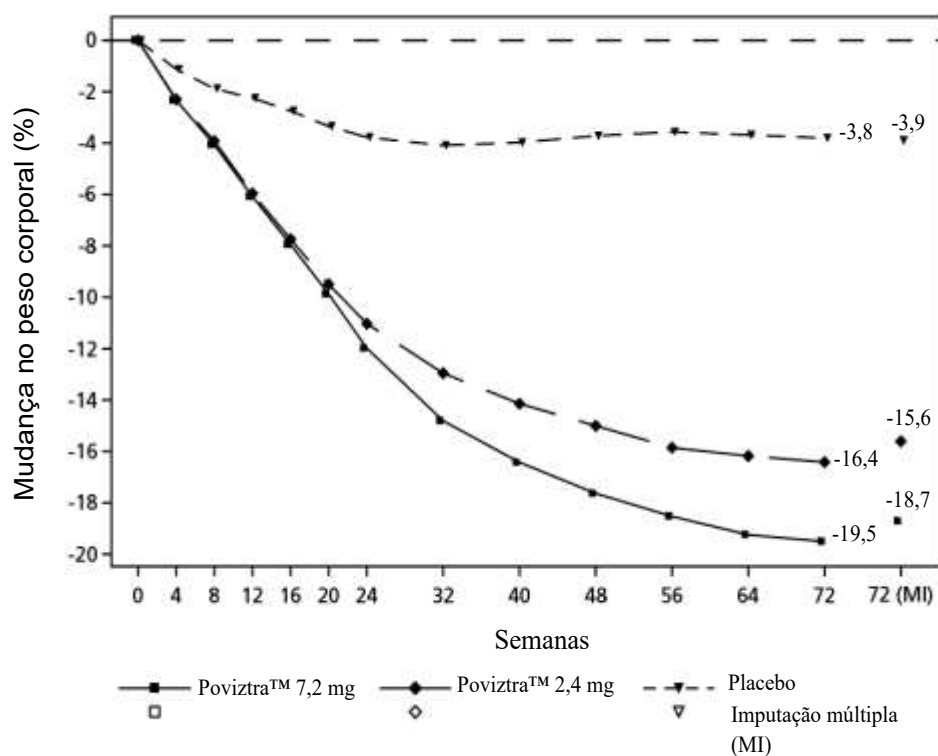
¹ Estimado utilizando um modelo ANCOVA com múltipla imputação com base em todos os dados, independentemente da descontinuação do tratamento randomizado ou do início de outros medicamentos antiobesidade ou cirurgia bariátrica.

² As mudanças estimadas são da randomização até a semana 72, utilizando o Modelo Misto para Medidas Repetidas, que inclui todas as observações até a primeira descontinuação do tratamento, assumindo que todos os pacientes randomizados permaneceram em tratamento e não iniciaram outros medicamentos antiobesidade ou cirurgia bariátrica.

³ Proporções observadas de pacientes com base no período do estudo (período ininterrupto desde a data de randomização até a última visita do estudo), independentemente da descontinuação, redução de dose ou início de outros medicamentos antiobesidade ou cirurgia bariátrica.

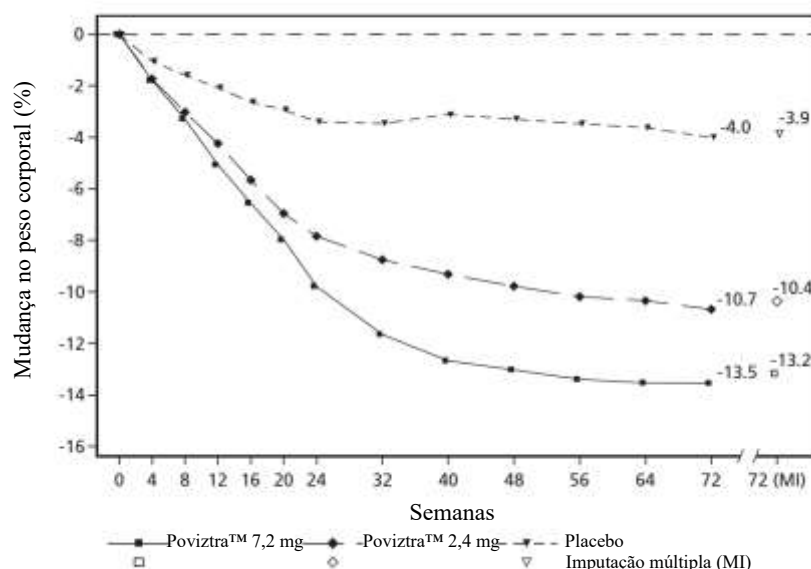
⁴ Proporção observada de pacientes com base no tratamento (excluindo quaisquer dados fora do tratamento gerados por pelo menos duas doses consecutivas perdidas), que alcançaram uma redução maior ou igual a 20% do peso corporal entre 50,9%, 35,1% e 2,9% dos pacientes randomizados para Poviztra[™] 7,2 mg, Poviztra[™] 2,4 mg e placebo, respectivamente, no estudo STEP UP.

⁵ Proporção observada de pacientes com base no tratamento que alcançaram uma redução maior ou igual a 25% do peso corporal entre 33,2%, 16,7% e 0% dos pacientes randomizados para Poviztra[™] 7,2 mg, Poviztra[™] 2,4 mg e placebo, respectivamente, no estudo STEP UP.



Valores observados para pacientes que completaram cada visita programada, e estimativas com imputação múltipla (MI) de desistências recuperadas.

Figura 5. STEP UP: Alteração média no peso corporal (%) da semana 0 a semana 72



Valores observados para pacientes que completaram cada visita programada, e estimativas com imputação múltipla (MI) de desistências recuperadas.

Figura 6. STEP UP T2D: Alteração média no peso corporal (%) da semana 0 a semana 72

Esteato-hepatite associada à disfunção metabólica não cirrótica com fibrose hepática moderada a avançada em adultos

A eficácia de Poviztra™ foi avaliada com base em uma análise na semana 72 do estudo ESSENCE, um estudo clínico randomizado, duplo-cego e controlado por placebo com duração de 240 semanas. Os pacientes inscritos apresentavam uma biópsia hepática basal ou recente, mostrando MASLD (doença hepática esteatótica associada à disfunção metabólica) clinicamente significativa, definida como MASH com estágio de fibrose 2 ou 3 e um score de atividade (NAS, do inglês Activity Score) da doença hepática gordurosa não alcoólica (NAFLD) ≥ 4 , com uma pontuação de 1 ou mais em esteatose, inflamação lobular e balonização de hepatócitos. A determinação da eficácia foi baseada no efeito de Poviztra™ na resolução da esteato-hepatite sem piora da fibrose hepática e em melhora de pelo menos um estágio de fibrose hepática sem piora da esteato-hepatite, utilizando biópsias hepáticas coletadas após o início do estudo em 72 semanas.

A análise na semana 72 incluiu 800 pacientes com fibrose F2 e F3 (na elegibilidade) randomizados na proporção de 1:2 para receber placebo (n = 266) ou Poviztra™ uma vez por semana (n = 534), além do tratamento padrão para comorbidades cardiometabólicas e aconselhamento sobre estilo de vida saudável. Poviztra™ ou o placebo correspondente foi escalonado para 2,4 mg uma vez por semana durante as 16 semanas iniciais do período de tratamento. O escalonamento da dose poderia ser prolongado, ou os pacientes poderiam permanecer em uma dose mais baixa se 2,4 mg uma vez por semana não fosse tolerável.

As características demográficas e basais estavam equilibradas entre os grupos de tratamento e placebo. No geral, a mediana (Q1 a Q3) da idade dos pacientes no início do estudo era de 57 (49 a 65) anos, 57% eram do sexo feminino, 18% eram hispânicos, 68% eram brancos, 27% eram asiáticos e 0,6% eram negros ou afro-americanos. A mediana (Q1 a Q3) do índice de massa corporal (IMC) foi de 34 (30 a 38) kg/m² e a mediana (Q1 a Q3) do peso corporal foi de 93 (79 a 110) kg. As características basais são apresentadas na Tabela 10.

Tabela 10. Características basais em pacientes adultos com MASH não cirrótica com fibrose em estágio 2 a estágio 3 no Estudo ESSENCE

Característica	Geral (N = 800)
Estágio de fibrose, n (%)	
F2	250 (31)
F3	550 (69)
Índice de Massa Corporal (IMC, kg/m ²), n (%) ^a	
< 25	53 (7)
25-30	164 (21)
30-35	252 (32)
≥ 35	330 (41)
Lean MASH, n (%) ^b	22 (3)
Diabetes tipo 2, n (%)	447 (56)
Hipertensão, n (%)	503 (63)
Dislipidemia, n (%)	198 (25)
Uso de estatinas, n (%)	300 (38)
Índice de fibrose baseado em 4 fatores (FIB-4), mediana (Q1, Q3) ^a	1,6 (1,1; 2,3)
Teste Aprimorado de Fibrose Hepática (ELF), mediana (Q1, Q3)	9,9 (9,3; 10,5)

^a Menos de 5% de dados ausentes na variável é omitido.

^b Lean MASH é definido como IMC < 25 kg/m² para pacientes não asiáticos e IMC < 23 kg/m² para pacientes asiáticos. Entre os 79% dos pacientes com elastografia transitória controlada por vibração (VCTE) no início do estudo, a mediana (Q1 a Q3) da VCTE foi de 10,9 (8,6 a 15,5) kPa, o que pode não ser representativo de toda a população do estudo. Os 21% de pacientes com VCTE ausente no início do estudo tinham porcentagens maiores de mulheres e tinham diabetes, hipertensão e dislipidemia no início do estudo.

Resultados

A Tabela 11 apresenta os resultados do desfecho primário de histopatologia na semana 72, comparando Poviztra™ com o placebo em: 1) a porcentagem estimada de pacientes com resolução da esteato-hepatite e sem piora da fibrose hepática e 2) a porcentagem estimada de pacientes com melhora de pelo menos um estágio de fibrose hepática e sem piora da esteato-hepatite. Os resultados do desfecho secundário da porcentagem estimada de pacientes com resolução da esteato-hepatite e melhora na fibrose hepática na semana 72 também estão apresentados. Dois patologistas realizaram a leitura independente das biópsias hepáticas de cada paciente; um terceiro patologista fez a avaliação se não houvesse consenso entre os dois patologistas. Poviztra™ demonstrou melhora nesses desfechos de histopatologia na semana 72 em comparação com o placebo.

Tabela 11. Resultados de eficácia na semana 72 em pacientes adultos com MASH não cirrótica com fibrose em estágio 2 ou estágio 3 no estudo ESSENCE

	Placebo N = 266	Poviztra™ N = 534
Resolução da esteato-hepatite e sem piora da fibrose hepática		
Taxa de Resposta (%)	34	63
Diferença na taxa de resposta em comparação com o placebo (IC de 95%)		29 (21, 36)*
Melhora na fibrose hepática e sem piora da esteato-hepatite		
Taxa de Resposta (%)	22	37
Diferença na taxa de resposta em comparação com o placebo (IC de 95%)		14 (8, 21)*
Resolução da esteato-hepatite e melhora na fibrose hepática		
Taxa de Resposta (%)	16	33
Diferença na taxa de resposta em comparação com o placebo (IC de 95%)		17 (10, 23)*

*Os resultados foram estatisticamente significativos.

Os desfechos foram avaliados de acordo com a MASH CRN (do inglês, *MASH Clinical Research Network*). A resolução da esteato-hepatite é definida como uma pontuação de 0 a 1 para inflamação lobular, 0 para balonização e qualquer valor para esteatose. Nenhuma piora da esteato-hepatite é definida como nenhum aumento em relação ao valor basal na pontuação para balonização, inflamação lobular ou esteatose.

Estimado usando estimativas combinadas de Mantel-Haenszel (MH) estratificadas pelo status basal de diabetes tipo 2 (presença ou ausência) e estágio basal de fibrose (F2 ou F3), com dados ausentes tratados por imputação múltipla baseada em referência, e intervalos de confiança de 95% (IC's) calculados usando a regra de Rubin para agrupar a estimativa de erro padrão de Sato em todos os conjuntos de dados imputados.

IC: intervalo de confiança

Outro desfecho secundário foi a percentagem de mudança no peso corporal no início do estudo até a semana 72. Os pacientes tratados com Poviztra[™] (peso corporal médio no início do estudo de 95,4 kg) alcançaram uma média de 10,5% de perda de peso do início do estudo na semana 72, enquanto os pacientes tratados com placebo (peso corporal médio no início do estudo de 97,6 kg) alcançaram uma média de 2% de perda de peso do início do estudo na semana 72; o tratamento com Poviztra[™] resultou em uma média de 8,5% de maior perda de peso do início do estudo em comparação com o placebo (IC de 95%: 7,4% a 9,5%).

A partir da semana 12 e até a semana 72, houve uma tendência de reduções maiores a partir do início do estudo nas médias de ALT e AST no grupo de Poviztra[™] em comparação com o grupo do placebo.

Avaliação cardiovascular

SELECT: Estudo de resultados cardiovasculares em pacientes adultos com doença cardiovascular estabelecida e com sobrepeso ou obesidade

O SELECT foi um estudo multinacional, multicêntrico, controlado por placebo e duplo-cego para determinar o efeito de Poviztra[™] em relação ao placebo sobre eventos cardiovasculares adversos maiores (MACE) quando adicionado ao padrão atual de tratamento, que incluía o manejo dos fatores de risco cardiovascular e aconselhamento de estilo de vida saudável individualizado (incluindo dieta e atividade física) em adultos com doença cardiovascular estabelecida e obesidade ou sobrepeso. O desfecho primário, MACE, foi o tempo até a primeira ocorrência de um desfecho composto de três pontos, que incluía morte cardiovascular, infarto do miocárdio não fatal e acidente vascular cerebral não fatal. Durante o período de escalonamento de doses de 16 semanas, os pacientes receberam a dose de Poviztra[™] 2,4 mg, injetados por via subcutânea, uma vez por semana ou placebo. Pacientes que não toleravam a dose de escalonamento recomendada podiam permanecer em um nível de dose mais baixo.

Todos os pacientes tinham 45 anos ou mais, com um IMC inicial de 27 kg/m² ou maior e doença cardiovascular estabelecida (infarto do miocárdio prévio, acidente vascular cerebral prévio ou doença arterial periférica). Pacientes com histórico de diabetes tipo 1 ou tipo 2 foram excluídos. As terapias cardiovasculares concomitantes podiam ser ajustadas, a critério do investigador, para garantir que os participantes do estudo fossem tratados de acordo com o padrão atual de cuidados para pacientes com doença cardiovascular estabelecida.

Neste estudo, 17.604 pacientes foram randomizados para Poviztra[™] ou placebo. No início do estudo, a média de idade era de 62 anos (variando de 45 a 93), 72% eram do sexo masculino, 84% eram brancos, 4% eram negros ou afro-americanos, 8% eram asiáticos e 10% eram hispânicos ou latinos. O peso corporal médio no início do estudo foi de 97 kg e o IMC médio era de 33 kg/m². No início do estudo, infarto do miocárdio prévio foi relatado em 76% dos pacientes randomizados, acidente vascular cerebral prévio em 23%, e doença arterial periférica em 9%. Insuficiência cardíaca foi relatada em 24% dos pacientes. No início do estudo, a doença cardiovascular e os fatores de risco foram manejados com terapia hipolipemiante (90%), inibidores de agregação plaquetária (86%), inibidores da enzima conversora de angiotensina ou bloqueadores do receptor da angiotensina II (74%) e betabloqueadores (70%). Um total de 10% apresentava comprometimento renal moderado (eGFR de 30 a <60 mL/min/1,73 m²) e 0,4% apresentava comprometimento renal severo (eGFR <30 mL/min/1,73 m²).

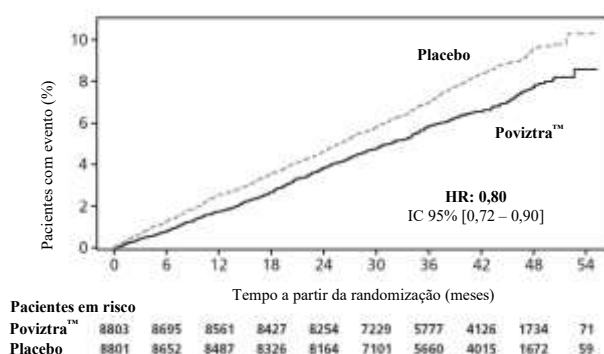
No total, 96,9% dos pacientes completaram o estudo, e o estado vital estava disponível para 99,4% dos pacientes. A duração mediana do acompanhamento foi de 41,8 meses. Um total de 31% dos pacientes tratados com Poviztra[™] e

27% dos pacientes tratados com placebo descontinuaram permanentemente o medicamento do estudo. Dos pacientes com 1 ano de tratamento, 76% estavam na dose de 2,4 mg, 8% na dose de 1,7 mg e 16% em doses menores. Dos pacientes com 2 anos de tratamento, 77% estavam na dose de 2,4 mg, 7% na dose de 1,7 mg e 17% em doses menores.

Para a análise primária, um modelo de riscos proporcionais de Cox foi utilizado para testar a superioridade. O erro tipo 1 foi controlado em vários testes.

Poviztra™ reduziu significativamente o risco de primeira ocorrência de MACE. A razão de risco estimada (IC de 95%) foi de 0,80 [0,72; 0,90] (veja Figura 7 e Tabela 12).

Figura 7. Função de incidência cumulativa: tempo até a primeira ocorrência de MACE no estudo SELECT



Dados do período do ensaio. As estimativas de incidência cumulativa são baseadas no tempo desde a randomização até a primeira confirmação de morte cardiovascular, infarto do miocárdio não fatal ou acidente vascular cerebral não fatal, com morte não cardiovascular modelada como risco concorrente usando o estimador de Aalen-Johansen. Pacientes sem eventos de interesse foram censurados no final de seu período de observação no estudo. O tempo desde a randomização até a primeira morte cardiovascular, infarto do miocárdio não fatal ou acidente vascular cerebral não fatal foi analisado usando um modelo de riscos proporcionais de Cox, com o tratamento como fator fixo categórico. A razão de risco e o intervalo de confiança são ajustados para o projeto sequencial em grupo usando a ordenação da razão de verossimilhança.
HR: Razão de risco; IC: intervalo de confiança; CV: cardiovascular.

O efeito do tratamento para o desfecho composto primário, seus componentes e outros desfechos relevantes no estudo SELECT são apresentados na Tabela 12.

Tabela 12. Efeito do tratamento para MACE e outros eventos no estudo SELECT

	Pacientes com eventos n (%)		
	Placebo N = 8801	Poviztra™ N = 8803	Razão de Risco (IC 95%)
Desfecho composto primário			
Composto de morte cardiovascular, infarto do miocárdio não fatal ou acidente vascular cerebral não fatal ¹	701 (8,0 %)	569 (6,5 %)	0,80 (0,72; 0,90)*.2
Desfechos secundários principais			
Morte cardiovascular ³	262 (3,0 %)	223 (2,5 %)	0,85 (0,71; 1,01)
Morte por todas as causas ⁴	458 (5,2 %)	375 (4,3 %)	0,81 (0,71; 0,93)
Outros desfechos			
Infarto do miocárdio fatal ou não fatal ⁵	334 (3,8%)	243 (2,8%)	0,72 (0,61; 0,85)
Acidente vascular cerebral fatal ou não fatal ⁵	178 (2,0%)	160 (1,8%)	0,89 (0,72; 1,11)
Hospitalização por insuficiência cardíaca ou consultas de urgência por insuficiência cardíaca ^{5,6}	122 (1,4%)	97 (1,1%)	0,79 (0,60; 1,03)

*valor-p < 0,001, valor-p unilateral

¹ Desfecho primário

² Ajustado para o projeto sequencial em grupo usando a ordenação da razão de verossimilhança.

³ A morte cardiovascular foi o primeiro desfecho secundário confirmatório na hierarquia de testes e a superioridade não foi confirmada.

⁴ Desfecho secundário confirmatório. Não estatisticamente significativo com base na hierarquia de testes pré-especificada.

⁵ Não incluído na hierarquia de testes pré-especificada para controle do erro tipo I.

⁶ O efeito sobre a insuficiência cardíaca não foi estabelecido.

NOTA: O tempo até o primeiro evento foi analisado em um modelo de riscos proporcionais de Cox com o tratamento como fator. Para pacientes com múltiplos eventos, apenas o primeiro evento contribuiu para o desfecho composto.

IC: intervalo de confiança

Tabela 13. Alterações médias nos parâmetros antropométricos e cardiometabólicos na semana 104 no estudo SELECT^{1,2}

	Placebo		Poviztra™		Diferença a partir do placebo (LSMean)
	Valor basal	Alteração a partir do valor basal (LSMean)	Valor basal	Alteração a partir do valor basal (LSMean)	
Peso corporal (kg)	96,8	-0,9 ³	96,5	-9,4 ³	-8,5 ³
Circunferência da cintura (cm)	111,4	-1,0	111,3	-7,6	-6,5
Pressão arterial sistólica (mmHg)	131	-0,5	131	-3,8	-3,3
Pressão arterial diastólica (mmHg)	79	-0,5	79	-1,0	-0,5
Frequência cardíaca (bpm)	69	0,7	69	3,8	3,1
HbA _{1c} (%)	5,8	0,0	5,8	-0,3	-0,3
	Valor basal	% de alteração a partir do valor basal (LSMean)	Valor basal	% de alteração a partir do valor basal (LSMean)	Diferença relativa em relação ao placebo (%) (LSMean)
Colesterol total (mg/dL) ⁴	156,0	-1,9	155,5	-4,6	-2,8
Colesterol LDL (mg/dL) ⁴	78,5	-3,1	78,5	-5,3	-2,2
Colesterol HDL (mg/dL) ⁴	44,2	0,6	44,1	4,9	4,2
Triglicerídeos (mg/dL) ⁴	139,5	-3,2	138,6	-18,3	-15,6

¹ Os parâmetros listados na tabela não foram incluídos nos testes hierárquicos pré-especificados.

² As respostas foram analisadas utilizando ANCOVA com o tratamento como fator fixo e o valor basal como covariável. Antes da análise, os dados faltantes foram multiplamente imputados. O modelo de imputação (regressão linear) foi feito separadamente para cada braço de tratamento e incluiu o valor basal como covariável, sendo ajustado para todos os indivíduos com uma medição, independentemente do status de tratamento na semana 104.

³ Para o peso corporal, a ‘alteração a partir do valor basal’ e a ‘diferença a partir do placebo’ são expressas como mudança percentual em relação ao valor basal.

⁴ O valor basal é a média geométrica.

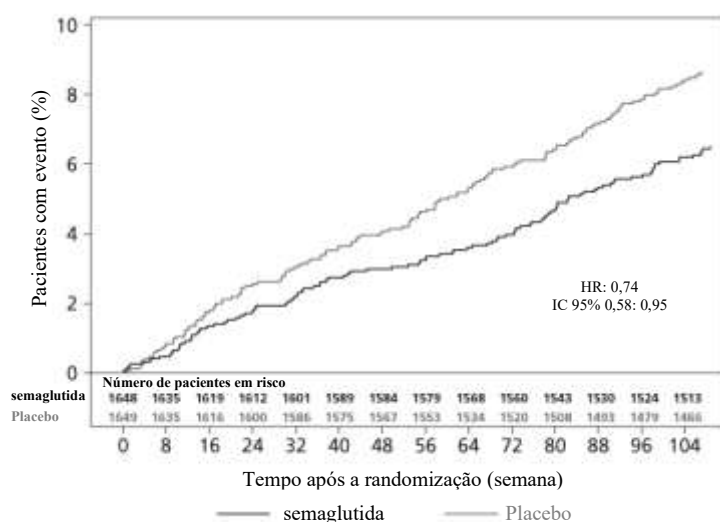
A redução de MACE com Poviztra™ não foi afetada por idade, sexo, raça, etnia, IMC no valor basal ou nível de comprometimento da função renal.

SUSTAIN 6: Estudo de resultados cardiovasculares em pacientes com diabetes tipo 2

No estudo SUSTAIN 6, 3.297 pacientes com diabetes tipo 2 com controle inadequado e com alto risco de eventos cardiovasculares foram randomizados para semaglutida via subcutânea, 0,5 mg ou 1 mg uma vez por semana ou placebo em adição ao tratamento padrão. A duração do tratamento foi de 104 semanas. A idade média foi de 65 anos e o IMC médio foi de 33 kg/m².

O desfecho primário foi o tempo desde a randomização até a primeira ocorrência de um evento adverso cardiovascular maior (MACE, do inglês, Major Adverse Cardiovascular Event): morte cardiovascular, infarto do miocárdio não fatal ou acidente vascular cerebral não fatal. O número total de componentes dos desfechos primários MACE foi 254, incluindo 108 (6,6%) com semaglutida e 146 (8,9%) com placebo.

A segurança cardiovascular do tratamento com semaglutida 0,5 ou 1,0 mg foi confirmada considerando a razão de risco (HR, razão de risco, do inglês hazard ratio) de 0,74, [0,58, 0,95] [IC 95%], impulsionado por uma redução na taxa de acidente vascular cerebral não fatal e taxa de infarto do miocárdio não fatal, sem diferença na morte cardiovascular (vide Figura 8).



IC: intervalo de confiança

Figura 8. Gráfico de Kaplan-Meier de tempo até a primeira ocorrência do desfecho composto: morte cardiovascular, infarto do miocárdio não fatal ou acidente vascular cerebral não fatal (SUSTAIN 6)

STEP-HFpEF e STEP-HFpEF-DM: Estudos de resultados funcionais em pacientes com insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada (ICFep) sem e com diabetes tipo 2

Em dois estudos clínicos duplo-cego de 52 semanas, 529 pacientes com insuficiência cardíaca relacionada à obesidade com fração de ejeção preservada (STEP-HFpEF) e 616 pacientes com ICFep relacionada à obesidade associado a diabetes tipo 2 (STEP-HFpEF-DM) foram randomizados para tratamento com Poviztra™ ou placebo uma vez por semana em adição ao tratamento padrão.

No início do estudo, 66,2% e 70,6% dos pacientes foram classificados como classe II da New York Heart Association (NYHA), 33,6% e 29,2% eram classe III da NYHA e 0,2% e 0,2% eram classe IV da NYHA, no STEP-HFpEF e STEP HFpEF-DM, respectivamente. A idade média foi de 68 anos em ambos os estudos, a mediana da fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE) foi de 57,0% e 56,0% e o IMC médio foi de 38,5 kg/m² e 37,9 kg/m². O estudo STEP-HFpEF incluiu 56,1% de mulheres, enquanto 44,3% eram mulheres no STEP-HFpEF-DM. Uma grande proporção de pacientes fazia uso de medicamentos cardiovasculares, incluindo ~ 81% em diuréticos, ~ 81% em betabloqueadores, ~ 34% em inibidores da enzima conversora da angiotensina (iECA) e ~ 45% em bloqueadores dos receptores da angiotensina (BRA).

No STEP HFpEF-DM, os pacientes também estavam recebendo tratamento padrão com medicamentos para redução da glicose, dos quais 32,8% foram tratados com inibidor do cotransportador de sódio/glicose-2 (iSGLT2) e 20,8% foram tratados com insulina.

O efeito do tratamento com Poviztra™ nos sintomas de insuficiência cardíaca foi avaliado usando o escore do Resumo Clínico do Questionário de Cardiomiopatia de Kansas City (KCCQ-CSS), que inclui os domínios de sintomas (frequência e impacto) e limitação física. O escore varia de 0 a 100, sendo que escores mais altos representam melhor estado de saúde. O efeito do tratamento com Poviztra™ na Distância da Caminhada de 6 Minutos (DC6M) foi avaliado pelo Teste de Caminhada de 6 minutos (TC6M). Os valores basais do KCCQ-CSS e da DC6M refletem uma população altamente sintomática.

Em ambos os estudos, o tratamento com Poviztra™ resultou num efeito superior tanto no KCCQ-CSS como na DC6M (Tabela 14). Os benefícios foram observados tanto nos sintomas de insuficiência cardíaca quanto na função física.

Tabela 14. Resultados da DC6M, KCCQ-CSS e peso corporal dos dois estudos randomizados de 52 semanas (STEP-HFpEF e STEP-HFpEF-DM)

	STEP-HFpEF		STEP-HFpEF-DM	
	Poviztra™	Placebo	Poviztra™	Placebo
Conjunto de análise completo (n)	263	266	310	306
KCCQ-CSS (escore)				
Valor basal (média) ¹	57,9	55,5	58,8	56,4
Alteração a partir do valor basal ²	16,6	8,7	13,7	6,4
Diferença a partir do placebo ² [IC 95%]	7,8 [4,8; 10,9]		7,3 [4,1; 10,4]	
Pacientes (%) experimentando mudança significativa ³	43,2	32,5	42,7	30,5
DC6M (metros)				
Valor basal (média) ¹	319,6	314,6	279,7	276,7
Alteração a partir do valor basal ²	21,5	1,2	12,7	-1,6
Diferença a partir do placebo ² [IC 95%]	20,3 [8,6; 32,1]		14,3 [3,7; 24,9]	
Pacientes (%) com alteração significativa ⁴	47,9	34,7	43,8	30,6
Peso corporal				
Valor basal (kg) ¹	108,3	108,4	106,4	105,2
Alteração (%) a partir do valor basal ²	-13,3	-2,6	-9,8	-3,4
Diferença (%) a partir do placebo ² [IC 95%]	-10,7 [-11,9; -9,4]		-6,4 [-7,6; -5,2]	

¹ Média observada.

² Estimado utilizando um modelo ANCOVA usando imputação múltipla e, para KCCQ-CSS e DC6M, também uma imputação composta com base em todos os dados, independentemente da descontinuação do tratamento randomizado ou início de outra medicação antiobesidade ou cirurgia bariátrica.

³ Limiar significativo de mudança no paciente de 17,2 pontos para o estudo STEP-HFpEF e 16,3 pontos para o estudo STEP-HFpEF-DM (derivado usando um método baseado em âncora com base em melhora de 1 categoria na Impressão Global de Status do Paciente (PGI-S)). As porcentagens são baseadas em pacientes com observação na visita.

⁴ Limiar significativo de mudança no paciente de 22,1 metros para o estudo STEP-HFpEF e 25,6 metros para o estudo STEP-HFpEF-DM (derivado usando um método baseado em âncora usando “moderadamente melhor” na Impressão Global de Mudança do Paciente (PGI-C)). As porcentagens são baseadas em pacientes com observação na visita.

IC: intervalo de confiança

O benefício do tratamento com Poviztra™ em relação ao placebo foi consistente em todas as subpopulações definidas por idade, sexo, IMC, raça, etnia, região, PAS (pressão arterial sistólica), FEVE (fração de ejeção do ventrículo esquerdo) e terapia concomitante para insuficiência cardíaca.

STEP Teens: Controle de peso em pacientes adolescentes

Em um estudo duplo-cego de 68 semanas, 201 adolescentes púberes, com idades entre 12 e <18 anos, com obesidade ou sobrepeso associado a pelo menos uma comorbidade relacionada ao peso foram randomizados 2:1 para uso de Poviztra[™] ou placebo. Todos os pacientes estavam em uma dieta de redução de calorias e aumento da atividade física durante todo o estudo.

No final do tratamento (semana 68), a melhora no IMC com Poviztra[™] foi superior e clinicamente significativa em comparação com placebo (ver Tabela 15 e Figura 9). Além disso, uma proporção maior de pacientes alcançou $\geq 5\%$, 10% e $\geq 15\%$ de perda de peso com Poviztra[™] em comparação com placebo (ver Tabela 15).

Tabela 15. STEP Teens: Resultados na semana 68

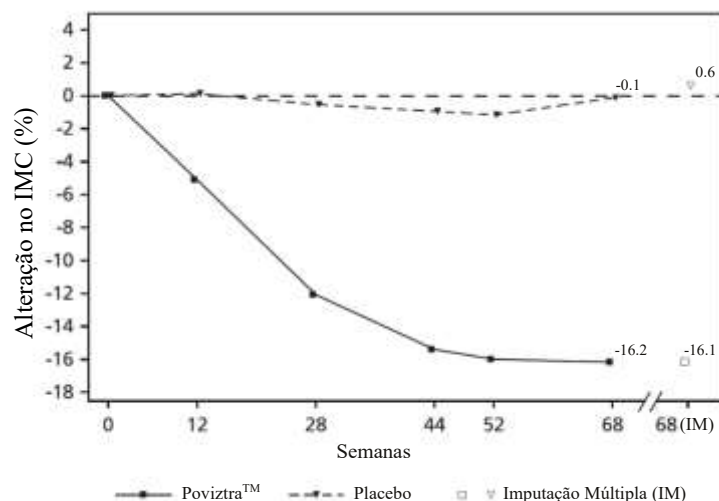
	Poviztra [™]	Placebo
Conjunto de análise completo (n)	134	67
IMC		
Valor basal (IMC)	37,7	35,7
Alteração (%) a partir do valor basal ^{1,2}	-16,1	0,6
Diferença (%) a partir do placebo ¹ [IC 95%]	-16,7 [-20,3; -13,2]*	-
Valor basal (IMC SDS)	3,4	3,1
Alteração a partir do valor basal em IMC SDS ¹	-1,1	-0,1
Diferença a partir do placebo ¹ [IC 95%]	-1,0 [-1,3; -0,8]	-
Peso corporal		
Valor basal (kg)	109,9	102,6
Alteração (%) a partir do valor basal ¹	-14,7	2,8
Diferença (%) a partir do placebo ¹ [IC 95%]	-17,4 [-21,1; -13,8]	-
Alteração (kg) a partir do valor basal ¹	-15,3	2,4
Diferença (kg) a partir do placebo ¹ [IC 95%]	-17,7 [-21,8; -13,7]	-
Pacientes (%) que atingiram perda de peso $\geq 5\%$ ³	72,5*	17,7
Pacientes (%) que atingiram perda de peso $\geq 10\%$ ³	61,8	8,1
Pacientes (%) que atingiram perda de peso $\geq 15\%$ ³	53,4	4,8
Circunferência abdominal (cm)		
Valor basal	111,9	107,3
Alteração a partir do valor basal ¹	-12,7	-0,6
Diferença a partir do placebo ¹ [IC 95%]	-12,1 [-15,6; -8,7]	-
Pressão arterial sistólica (mmHg)		
Valor basal	120	120
Alteração a partir do valor basal ¹	-2,7	-0,8
Diferença a partir do placebo ¹ [IC 95%]	-1,9 [-5,0; 1,1]	-

* $p < 0,0001$ (não ajustado frente e verso) para superioridade.

¹ Estimado usando um modelo ANCOVA usando imputação múltipla com base em todos os dados, independentemente da descontinuação do tratamento randomizado ou início de outra medicação antiobesidade ou cirurgia bariátrica.

² Durante o estudo, o tratamento randomizado foi descontinuado permanentemente por 10,4% e 10,4% dos pacientes randomizados para Poviztra[™] e placebo, respectivamente. Assumindo que todos os pacientes randomizados permaneceram em tratamento e não receberam terapias antiobesidade adicionais, as alterações estimadas da randomização até a semana 68 para o IMC com base em um Modelo Misto para Medidas Repetidas, incluindo todas as observações até a primeira descontinuação, foram de -17,9% e 0,6% para Poviztra[™] e placebo, respectivamente.

³ Estimado a partir do modelo de regressão logística com base no mesmo procedimento de imputação que na análise primária.
IC: intervalo de confiança



Valores observados para pacientes que completam cada visita agendada e estimativas com múltiplas imputações (MI) de desistências recuperadas

Figura 9. STEP Teens: Mudança média no IMC (%) desde o valor basal até a semana 68

Referências:

- Wilding JPH, et al. Once-weekly semaglutide in adults with overweight or obesity. *N Engl J Med*. 2021 Mar 18;384(11):989–1002.
- Davies M, et al. Semaglutide 2.4 mg once a week in adults with overweight or obesity, and type 2 diabetes (STEP 2): a randomised, double-blind, double-dummy, placebo-controlled, phase 3 trial. *The Lancet*. 2021 Mar;397(10278):971–84.
- Wadden TA, et al. Effect of subcutaneous semaglutide vs placebo as an adjunct to intensive behavioral therapy on body weight in adults with overweight or obesity: the step 3 randomized clinical trial. *JAMA*. 2021 Apr 13;325(14):1403.
- Rubino D, et al. Effect of continued weekly subcutaneous semaglutide vs placebo on weight loss maintenance in adults with overweight or obesity: the step 4 randomized clinical trial. *JAMA*. 2021 Apr 13;325(14):1414.
- Marso SP et al. Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2016;375: 1834–1844
- Weghuber D, Barrett T, Barrientos-Pérez M, Gies I, Hesse D, Jeppesen OK, et al. Once-weekly semaglutide in adolescents with obesity. *N Engl J Med*. 2022 Dec 15;387(24):2245–57.
- Wharton S, et al. Two-year effect of semaglutide 2.4 mg on control of eating in adults with overweight/obesity: STEP 5. *Obesity*. 2023 Mar;31(3):703–15.
- Rubino DM, et al. Effect of weekly subcutaneous semaglutide vs daily liraglutide on body weight in adults with overweight or obesity without diabetes: the step 8 randomized clinical trial. *JAMA*. 2022 Jan 11;327(2):138
- Sanyal AJ, Newsome PN, Kliers I, et al. Phase 3 Trial of Semaglutide in Metabolic Dysfunction-Associated Steatohepatitis. *N Engl J Med*. Published online April 30, 2025. doi:10.1056/NEJMoa2413258
- Lincoff AM, et al. Semaglutide and cardiovascular outcomes in obesity without diabetes. *N Engl J Med*. 2023 Dec 14;389(24):2221–32
- Bliddal H, Bays H, Czernichow S, et al. Once-weekly semaglutide in persons with obesity and knee osteoarthritis. *N Engl J Med*. 2024 Oct 31;391(17):1573–83
- Kosiborod MN, et al. Semaglutide in patients with heart failure with preserved ejection fraction and obesity. *N Engl J Med*. 2023 Sep 21;389(12):1069–84

- Kosiborod MN, et al. Semaglutide in patients with obesity-related heart failure and type 2 diabetes. N Engl J Med. 2024 Apr 18;390(15):1394–407
- Wharton S, Freitas P, Hjelmessaeth J, Kabisch M, Kandler K, Lingvay I, Quiroga M, Rosenstock J, Garvey WT; STEP UP trial group. Once-weekly semaglutide 7.2 mg in adults with obesity (STEP UP): a randomised, controlled, phase 3b trial. Lancet Diabetes Endocrinol. 2025 Nov;13(11):949-963. doi: 10.1016/S2213-8587(25)00226-8. Epub 2025 Sep 14.
- Lingvay I, Bergenheim SJ, Buse JB, Freitas P, Garvey WT, Harder-Lauridsen NM, Rosenstock J, Sahu K, Wharton S; STEP UP T2D trial group. Once-weekly semaglutide 7.2 mg in adults with obesity and type 2 diabetes (STEP UP T2D): a randomised, controlled, phase 3b trial. Lancet Diabetes Endocrinol. 2025 Nov;13(11):935-948. doi: 10.1016/S2213-8587(25)00225-6. Epub 2025 Sep 14.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

- **Propriedades Farmacodinâmicas**

Mecanismo de ação

A semaglutida é um análogo de GLP-1 com 94% de homologia sequencial com o GLP-1 humano. A semaglutida atua como um agonista do receptor de GLP-1 que se liga seletivamente e ativa o receptor de GLP-1, o alvo do GLP-1 endógeno.

O GLP-1 é um hormônio fisiológico que apresenta múltiplas ações na regulação da glicose e do apetite. Os receptores do GLP-1, que são o alvo do GLP-1 nativo, estão amplamente distribuídos por todo o corpo (por exemplo, pâncreas, rins, cérebro, coração, sistema vascular, sistema imunológico e pulmão).

Estudos em animais mostram que a semaglutida atua no cérebro por meio do receptor de GLP-1 apresentando efeitos diretos nas áreas do cérebro envolvidas na regulação homeostática da ingestão de alimentos no hipotálamo e no tronco cerebral. A semaglutida afeta o sistema de recompensa hedônica por meio de efeitos diretos e indiretos em áreas do cérebro, incluindo o septo, o tálamo e a amígdala.

Estudos clínicos mostram que a semaglutida reduz a ingestão calórica, aumenta a sensação de saciedade, plenitude e controle da alimentação, reduz a sensação de fome, a frequência e a intensidade de impulsos para comer. A semaglutida mostrou um efeito de redução na preferência por alimentos com alto teor de gordura.

A semaglutida orquestra as contribuições homeostáticas e hedônicas com função executiva para regular a ingestão calórica, apetite, recompensa e escolha de alimentos.

Além disso, em estudos clínicos, a semaglutida demonstrou reduzir a glicemia de forma glicose-dependente, estimulando a secreção de insulina e diminuindo a secreção de glucagon quando a glicemia está alta. O mecanismo de redução da glicemia também envolve um pequeno atraso no esvaziamento gástrico na fase pós-prandial precoce.

Durante a hipoglicemia, a semaglutida diminui a secreção de insulina e não prejudica a secreção de glucagon.

A semaglutida tem um efeito benéfico nos lipídios plasmáticos, na redução da pressão arterial sistólica e na redução da inflamação em estudos clínicos. Estudos em animais mostraram que a semaglutida atenuou o desenvolvimento da aterosclerose e apresentou ação anti-inflamatória no sistema cardiovascular.

No tratamento da MASH em humanos, o mecanismo preciso de ação da semaglutida não é totalmente compreendido e pode envolver múltiplas vias mediadas pela perda de peso e outros fatores. Em um modelo de camundongo de MASH induzida por dieta, o tratamento com a semaglutida resultou em melhorias histológicas na esteatose, inflamação e fibrose hepática em comparação com os valores basais, o que foi associado à perda de peso corporal, períodos intermitentes de redução da ingestão alimentar e melhorias em biomarcadores relevantes. A relação entre a fisiopatologia da MASH em modelos animais e humanos não foi totalmente estabelecida.

O mecanismo de ação da semaglutida para a redução do risco cardiovascular é provavelmente multifatorial, em parte impulsionado pelos efeitos na perda de peso e pelos efeitos sobre os fatores de risco cardiovasculares conhecidos (redução da pressão arterial, melhorias no perfil lipídico e no metabolismo da glicose, e efeitos anti-inflamatórios, como demonstrado pela redução na proteína C-reativa de alta sensibilidade (PCR-us)). O mecanismo exato da redução do risco cardiovascular ainda não foi estabelecido.

Efeitos farmacodinâmicos

- **Apetite, ingestão calórica e escolha de alimentos**

PoviztraTM reduz o apetite aumentando a sensação de plenitude e saciedade, enquanto diminui a fome e o consumo futuro de alimentos. Em estudo fase 1, a ingestão calórica durante uma refeição *ad libitum* foi 35% menor com PoviztraTM em comparação com o placebo após 20 semanas de administração. Isso foi verificado através de um melhor controle da alimentação, redução no desejo por alimentos e redução relativa da preferência por alimentos com alto teor de gordura. Os desejos por alimentos foram avaliados no STEP 5 por um Questionário de Controle de Alimentação (CoEQ). Na semana 104, a diferença de tratamento estimada tanto para o controle do desejo por alimentos quanto para o desejo por alimentos salgados favoreceu significativamente a semaglutida, enquanto nenhum efeito claro foi observado para o desejo por alimentos doces.

- **Lipídios em jejum e pós-prandial**

A semaglutida 1 mg reduziu, em comparação com placebo, as concentrações de triglicerídeos em jejum e lipoproteínas de muito baixa densidade (VLDL) em 12% e 21%, respectivamente. A resposta pós-prandial de triglicerídeos e VLDL a uma refeição rica em gordura foi reduzida em > 40%.

- **Atividade da doença MASH**

- Esteatose hepática

No estudo NN9931-4381 em pacientes com MASLD e rigidez hepática aumentada (avaliada por MRE e ET), a redução na esteatose hepática avaliada por Imagem por Ressonância Magnética com Fração de Gordura de Densidade de Prótons (MRI-PDFF) foi maior com PoviztraTM na semana 72 (relação de tratamento estimada: 0,50 [IC de 95%: 0,39, 0,66], $p < 0,0001$) e mais indivíduos alcançaram uma redução de $\geq 30\%$ no conteúdo de gordura hepática avaliada por MRI-PDFF com PoviztraTM ($p < 0,001$) em comparação com placebo. Uma proporção maior de pacientes com MASH e fibrose em estágio 2 (F2) ou 3 (F3) apresentou uma melhora na esteatose hepática avaliada por histologia com PoviztraTM (70,0%) em comparação com placebo (42,3%) na semana 72 no estudo ESSENCE. Além disso, no ESSENCE, PoviztraTM reduziu a esteatose hepática avaliada por ET utilizando o Parâmetro de Atenuação Controlada (CAP) (dB/m) (43,4) em comparação ao placebo (13,1) na semana 72.

- Volume hepático

No estudo NN9931-4381 em pacientes com MASLD e rigidez hepática aumentada (avaliada por MRE e ET), PoviztraTM reduziu o volume total do fígado avaliado por MRI em comparação com o placebo. O volume total do fígado diminuiu do valor basal até a semana 48 e permaneceu estável até a semana 72 com PoviztraTM. A diminuição do volume total do fígado foi maior com PoviztraTM do que com placebo (relação de tratamento estimada 0,82 [IC de 95%: 0,77; 0,87], $p < 0,0001$) na semana 72.

- Balonização de hepatócitos e inflamação lobular

Uma proporção maior de pacientes com MASH e F2 ou F3 alcançou uma melhora na balonização de hepatócitos, avaliada por histologia, com PoviztraTM (58,3%) em comparação com o placebo (40,1%) na semana 72 no estudo ESSENCE. Além disso, no ESSENCE, 36,0% dos pacientes tratados com PoviztraTM apresentaram uma melhora na inflamação lobular, avaliada por histologia, em comparação com 20,6% no grupo placebo na semana 72.

- Enzimas hepáticas plasmáticas (ALT, AST) e score FAST

PoviztraTM reduz os níveis de ALT e AST. Além disso, o tratamento com PoviztraTM resulta em uma redução no score FAST.

- **Fibrose hepática**

PoviztraTM diminui a rigidez hepática avaliada por ET e reduz o score do teste ELF (Enhanced Liver Fibrosis) e os níveis do biomarcador pro-peptídeo do colágeno tipo III (Pro-C3).

- **Glicose em jejum e pós-prandial**

PoviztraTM reduz as concentrações de glicose em jejum e pós-prandial. Em pacientes com diabetes tipo 2, o tratamento com semaglutida 1 mg resultou em reduções na glicose em termos de mudança absoluta em relação ao valor basal

(mmol/L) e redução relativa em comparação com o placebo (%) para glicose em jejum (1,6 mmol/L; redução de 22%), glicose em 2 horas pós-prandial (4,1 mmol/L; redução de 37%), concentração média de glicose de 24 horas (1,7 mmol/L; redução de 22%) e flutuações de glicose pós-prandial ao longo de três refeições (0,6 - 1,1 mmol/L) em comparação com o placebo. PoviztraTM reduziu a glicose em jejum após a primeira dose.

- **Secreção de insulina e glucagon dependente de glicose**

PoviztraTM reduz as concentrações elevadas de glicose no sangue estimulando a secreção de insulina e diminuindo a secreção de glucagon de maneira dependente de glicose. Com PoviztraTM, a taxa de secreção de insulina em pacientes com diabetes tipo 2 foi comparável à taxa observada em indivíduos saudáveis.

Durante a hipoglicemia induzida, PoviztraTM, em comparação com o placebo, não alterou as respostas contrarregulatórias de aumento do glucagon e não prejudicou a diminuição do peptídeo C em pacientes com diabetes tipo 2.

- **Propriedades Farmacocinéticas**

Comparada ao GLP-1 endógeno, a semaglutida possui meia-vida prolongada de aproximadamente 1 semana, tornando-a adequada para a administração subcutânea uma vez por semana. O principal mecanismo de protração é a ligação à albumina, que resulta na redução do clearance renal e proteção da degradação metabólica. Além disso, a semaglutida é protegida contra a degradação pela enzima DPP-4.

Absorção

A concentração média de semaglutida no estado de equilíbrio após a administração subcutânea de 2,4 mg e 7,2 mg de semaglutida foi de aproximadamente 75 nmol/L e 236 nmol/L, respectivamente, em pacientes com sobrepeso ($\text{IMC} \geq 27 \text{ kg/m}^2$ a $< 30 \text{ kg/m}^2$) ou obesidade ($\text{IMC} \geq 30 \text{ kg/m}^2$) com base em dados de estudos de fase 3 e, de aproximadamente 80 nmol/L em pacientes com MASH e F2 ou F3 com base em dados do estudo ESSENCE, em que 90% dos pacientes apresentaram concentrações médias entre 51 nmol/L e 110 nmol/L e entre 164 nmol/L e 332 nmol/L, respectivamente (para sobrepeso ou obesidade) e entre 52 nmol/L e 122 nmol/L (para MASH e F2 ou F3). A exposição de semaglutida no estado de equilíbrio aumentou proporcionalmente com doses de 0,25 mg até 7,2 mg uma vez por semana. A exposição no estado de equilíbrio foi estável com o tempo conforme avaliado até a semana 72. Exposição semelhante foi alcançada com administração subcutânea de semaglutida no abdome, coxa ou parte superior do braço. A biodisponibilidade absoluta da semaglutida foi de 89%.

Distribuição

O volume médio de distribuição de semaglutida após a administração subcutânea em pacientes com sobrepeso ou obesidade foi de, aproximadamente, 12,4 L e 13,7 L em pacientes com MASH e F2 ou F3. A semaglutida liga-se extensivamente à albumina plasmática ($> 99\%$).

Metabolismo/biotransformação

Antes da excreção, a semaglutida é extensivamente metabolizada através de clivagem proteolítica do esqueleto peptídico e beta-oxidação sequencial da cadeia lateral do ácido graxo. A enzima endopeptidase neutra (NEP) foi identificada como uma das enzimas metabolicamente ativas.

Eliminação

As principais vias de excreção do material relacionado à semaglutida são a urina e as fezes.

Aproximadamente 3% da dose absorvida foram excretadas na urina como semaglutida intacta.

O clearance de semaglutida em pacientes com sobrepeso ($\text{IMC} \geq 27 \text{ kg/m}^2$ a $< 30 \text{ kg/m}^2$) ou obesidade ($\text{IMC} \geq 30 \text{ kg/m}^2$) e em pacientes com MASH e F2 ou F3 foi de aproximadamente 0,05 L/h. Com uma meia-vida de eliminação de aproximadamente 1 semana, a semaglutida estará presente na circulação por aproximadamente 7 semanas após a última dose de 2,4 mg.

Populações especiais

- **Pessoas idosas:** a idade não teve efeito sobre a farmacocinética da semaglutida com base em dados de estudos de fase 3, incluindo pacientes de 18 a 86 anos de idade com sobrepeso ou obesidade e dados de estudos de fase 2 e fase 3 em pacientes de 18 a 80 anos de idade com MASH e F1 a F4.
- **Gênero, raça e etnia:** gênero, raça (branca e outros, asiática) e etnia (hispânica ou latina, não hispânica ou não latina) não tiveram efeito na farmacocinética de semaglutida com base em dados de estudos de fase 3a em pacientes com sobrepeso ou obesidade e dados de estudos de fase 2 e fase 3 em pacientes com MASH e F1 a F4.
- **Peso corporal:** o peso corporal apresentou efeito na exposição à semaglutida. Maior peso corporal foi associado a menor exposição; uma diferença de 20% no peso corporal entre os indivíduos resultará em uma diferença aproximada de 18% na exposição em pacientes com sobrepeso ou obesidade e aproximadamente 19% em pacientes com MASH e F1 a F4. A dose semanal de 2,4 mg e 7,2 mg de semaglutida forneceu exposições sistêmicas adequadas ao longo da faixa de peso corporal de 54,4 a 251,2 kg avaliada para resposta à exposição nos estudos clínicos para controle de peso e 42,7 a 206,0 kg para MASH.
- **Insuficiência renal:** a insuficiência renal não impactou a farmacocinética da semaglutida de forma clinicamente relevante. Isto foi demonstrado com uma dose única de 0,5 mg de semaglutida para pacientes com diferentes graus de insuficiência renal (leve, moderado, grave ou pacientes em diálise) em comparação com indivíduos com função renal normal. Isso também foi demonstrado em indivíduos com sobrepeso ($\text{IMC} \geq 27 \text{ kg/m}^2$ a $< 30 \text{ kg/m}^2$) ou obesidade ($\text{IMC} \geq 30 \text{ kg/m}^2$) e insuficiência renal leve a moderada com base em dados de estudos de fase 3a para controle de peso e em pacientes com MASH e comprometimento renal leve a moderado com base em dados de estudos de fase 2 e fase 3.
- **Insuficiência hepática:** a insuficiência hepática não impactou a exposição de semaglutida. A farmacocinética de semaglutida foi avaliada em pacientes com diferentes graus de insuficiência hepática (leve, moderado, grave) e comparada com indivíduos com função hepática normal em um estudo com uma dose única de 0,5 mg de semaglutida.
- **Fibrose hepática:** O estágio da fibrose hepática (F1 a F4c) não teve efeito sobre a exposição à semaglutida com base em dados de estudos de fase 2 e fase 3.
- **Pré-diabetes e diabetes:** a presença de pré-diabetes e diabetes não tiveram nenhum efeito clinicamente relevante na exposição à semaglutida com base em dados de estudos de fase 3 em pacientes com sobrepeso ou obesidade. A presença de diabetes tipo 2 não teve nenhum efeito sobre a exposição à semaglutida com base em dados de estudos de fase 2 e fase 3 em pacientes com MASH e F1 a F4.
- **Imunogenicidade:** o desenvolvimento de anticorpos anti-semaglutida quando tratados com semaglutida ocorreu com pouca frequência (vide item “9. Reações Adversas”) e a resposta não pareceu influenciar a farmacocinética da semaglutida.
- **População pediátrica:** as propriedades farmacocinéticas da semaglutida foram avaliadas em um estudo clínico para adolescentes com obesidade ou sobrepeso e pelo menos uma comorbidade relacionada ao peso com idades entre 12 e <18 anos (124 pacientes, peso corporal entre 61,6 e 211,9 kg). A exposição à semaglutida em adolescentes foi semelhante à de adultos com obesidade ou sobrepeso. A segurança e eficácia de Poviztra[™] em crianças com menos de 12 anos de idade com sobrepeso ou obesidade não foram estudadas. A segurança e a eficácia de Poviztra[™] em crianças e adolescentes com MASH com menos de 18 anos de idade não foram estudadas.
- **Dados de segurança pré-clínica**
Os dados pré-clínicos não revelam riscos especiais para humanos, com base nos estudos convencionais de segurança farmacológica, toxicidade de dose repetida ou genotoxicidade.

Os tumores não letais de células C da tireoide observados em roedores são um efeito da classe dos agonistas do receptor de GLP-1. Em estudos de carcinogenicidade de 2 anos em ratos e camundongos, a semaglutida causou tumores de células C da tireoide em exposições clinicamente relevantes. Nenhum outro tumor relacionado ao tratamento foi observado. Os tumores de células C em roedores são causados por um mecanismo não genotóxico, mediado pelo receptor GLP-1 específico, ao qual os roedores são particularmente sensíveis. A relevância para humanos é considerada baixa, mas não pode ser completamente excluída.

Em estudos de fertilidade em ratos, a semaglutida não afetou o desempenho de acasalamento ou a fertilidade em machos. Em ratas, um aumento na duração do ciclo estral e uma pequena redução nos corpos lúteos (ovulações) foram observados em doses associadas à perda de peso corporal materno.

Em estudos de desenvolvimento embriofetal em ratos, a semaglutida causou embriotoxicidade abaixo das exposições clinicamente relevantes. A semaglutida causou reduções acentuadas no peso corporal materno e reduções na sobrevivência e crescimento embrionário. Em fetos, foram observadas malformações esqueléticas e viscerais importantes, incluindo efeitos em ossos longos, costelas, vértebras, cauda, vasos sanguíneos e ventrículos cerebrais. Avaliações mecanísticas indicaram que a embriotoxicidade envolve um mecanismo mediado pelo receptor do GLP-1 que compromete a nutrição do embrião através do saco vitelino. Devido às diferenças de espécies na anatomia e função do saco vitelino, e devido à falta de expressão do receptor GLP-1 no saco vitelino de primatas não humanos, este mecanismo é pouco relevante para os humanos. No entanto, um efeito direto da semaglutida no feto não pode ser excluído.

Em estudos de toxicidade no desenvolvimento em coelhos e macacos *cynomolgus*, observou-se um aumento de aborto espontâneo e um ligeiro aumento da incidência de anomalias fetais em exposições clinicamente relevantes. Os achados coincidiram com a perda acentuada de peso corporal materno de até 16%. É desconhecido se esses efeitos estão relacionados à redução do consumo alimentar materno como um efeito direto do GLP-1.

O crescimento e o desenvolvimento pós-natal foram avaliados em macacos *cynomolgus*. Os filhotes eram ligeiramente menores no nascimento, mas se recuperaram durante o período de lactação.

Em ratos jovens, a semaglutida causou atraso na maturação sexual em machos e fêmeas. Esses atrasos não tiveram impacto sobre a fertilidade e a capacidade reprodutiva de nenhum dos sexos, ou sobre a capacidade das fêmeas em manter a gestação.

4. CONTRAINDICAÇÕES

Hipersensibilidade ao princípio ativo ou a qualquer um dos excipientes listados em “Composição”.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

- Aspiração associada à anestesia geral ou sedação profunda

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

- Efeitos gastrointestinais e desidratação

O uso de agonistas do receptor de GLP-1 pode estar associado a reações adversas gastrointestinais. Isso deve ser levado em consideração ao tratar pacientes com função renal comprometida, pois náuseas, vômitos e diarreia podem causar desidratação, que em casos raros pode levar a uma deterioração da função renal (vide item “9. Reações Adversas”). Os pacientes tratados com Poviztra[™] devem ser aconselhados sobre o risco potencial de desidratação em relação aos efeitos colaterais gastrointestinais e tomar precauções para evitar a depleção de fluidos.

- Pancreatite aguda

Pancreatite aguda foi observada com o uso de agonistas do receptor de GLP-1 (vide item “9. Reações Adversas”). Os pacientes devem ser informados sobre os sintomas característicos da pancreatite aguda. Se houver suspeita de

pancreatite, Poviztra[™] deve ser descontinuado; se confirmada, Poviztra[™] não deve ser reiniciado. Recomenda-se precaução em pacientes com histórico de pancreatite.

Na ausência de outros sinais e sintomas de pancreatite aguda, as elevações das enzimas pancreáticas isoladas não são preditivas de pancreatite aguda.

- Neuropatia óptica isquêmica anterior não arterítica (NOIA não arterítica)

Dados de estudos epidemiológicos indicam um risco aumentado de neuropatia óptica isquêmica anterior não arterítica (NOIA não arterítica) durante o tratamento com semaglutida. Não há um intervalo de tempo identificado para quando NOIA não arterítica pode se desenvolver após o início do tratamento. Uma perda súbita de visão deve levar à realização de exame oftalmológico e o tratamento com semaglutida deve ser descontinuado se NOIA não arterítica for confirmada (vide item “9. Reações Adversas”).

- Uso em pacientes com diabetes mellitus

Poviztra[™] não é um substituto de insulina e não deve ser utilizado em pacientes com diabetes mellitus tipo 1 ou para o tratamento de cetoacidose diabética. Poviztra[™] não deve ser usado como substituto da insulina em pacientes com diabetes tipo 2. Poviztra[™] não deve ser utilizado em combinação com outros produtos agonistas do receptor GLP-1 (como Ozempic[®], Rybelsus[®], liraglutida, dulaglutida ou lixisenatida). A segurança e a eficácia de Poviztra[™] em combinação com outros produtos agonistas do receptor de GLP-1 não foram estabelecidas. Devido ao risco de superdosagem e aumento de reações adversas, esta combinação não é recomendada.

- Hipoglicemia em pacientes com diabetes tipo 2

A insulina e a sulfonilureia são conhecidas por causar hipoglicemia. Os pacientes tratados com Poviztra[™] em combinação com um secretagogo de insulina (como sulfonilureia) ou insulina podem apresentar um risco aumentado de hipoglicemia, incluindo quadros graves. Para minimizar este risco, deve-se considerar a redução da dose de insulina ou do secretagogo de insulina ao iniciar o tratamento com agonistas do receptor de GLP-1 ou quando administrado concomitantemente.

- Monitoramento da glicemia

É crucial monitorar a glicemia dos pacientes com diabetes antes de iniciar e durante o tratamento com Poviztra[™]. Os pacientes devem ser orientados sobre os sinais e sintomas de hipoglicemia e sobre a conduta adequada em caso de ocorrência.

- Retinopatia diabética em pacientes com diabetes tipo 2

Em pacientes com retinopatia diabética tratados com semaglutida, um aumento no risco de desenvolver complicações da retinopatia diabética foi observado (vide item “9. Reações Adversas”). A rápida melhora no controle da glicose tem sido associada a uma piora temporária da retinopatia diabética, mas outros mecanismos não podem ser excluídos. Pacientes com histórico de retinopatia diabética usando Poviztra[™] devem ser monitorados quanto à piora e tratados de acordo com as diretrizes clínicas locais. Não há experiência com Poviztra[™] em pacientes com diabetes tipo 2 com retinopatia diabética não controlada ou potencialmente instável. Nestes pacientes, o tratamento com Poviztra[™] não é recomendado.

- Pacientes com gastroparesia

Pacientes tratados com Poviztra[™] que tem gastroparesia podem apresentar eventos adversos gastrointestinais mais graves ou severos. Poviztra[™] deve ser usado com cautela nesses pacientes, e o uso de Poviztra[™] não é recomendado se a gastroparesia for grave (vide item “9. Reações Adversas”).

- Reações de hipersensibilidade

Reações de hipersensibilidade graves (por exemplo, anafilaxia e angioedema) foram relatadas com Poviztra[™]. Se reações de hipersensibilidade ocorrerem, descontinue o uso de Poviztra[™], trate imediatamente de acordo com o tratamento padrão e monitore o paciente até que os sinais e sintomas sejam resolvidos. Poviztra[™] é contraindicado em pacientes com histórico de reação de hipersensibilidade grave à semaglutida ou a qualquer um dos excipientes de Poviztra[™] (vide item “9. Reações Adversas”). Anafilaxia e angioedema foram relatados com outros agonistas do

receptor de GLP-1. Tenha cautela ao usar em pacientes com histórico de anafilaxia ou angioedema com outro agonista do receptor de GLP-1, pois não se sabe se tais pacientes estarão predispostos a essas reações com Poviztra[™].

- Populações não estudadas.

A segurança e eficácia de Poviztra[™] não foram investigadas em pacientes:

- tratados com outros produtos para controle de peso,
- com diabetes tipo 1,
- com insuficiência renal grave (vide item “8. Posologia e Modo de usar”),
- com insuficiência hepática grave (vide item “8. Posologia e Modo de usar”),
- com insuficiência cardíaca congestiva classe IV da New York Heart Association (NYHA).

O uso nestes pacientes não é recomendado.

Há experiência limitada com Poviztra[™] em pacientes:

- com idade igual ou superior a 85 anos (vide item “8. Posologia e Modo de usar”),
- com insuficiência hepática moderada (vide item “8. Posologia e Modo de usar”),
- com doença inflamatória intestinal,
- com MASH e IMC < 25 kg/m² (ou IMC < 23 kg/m² para população asiática).

Usar com cautela nestes pacientes.

Tumores não-letais de células C da tireoide observados em roedores são um efeito de classe para os agonistas do receptor de GLP-1. Em estudos de carcinogenicidade de 2 anos em ratos e camundongos, a semaglutida causou tumores da célula C da tireoide em exposições clinicamente relevantes. Nenhum outro tumor relacionado ao tratamento foi observado. Os tumores de células C de roedores são causados por um mecanismo não-genotóxico, específico do receptor de GLP-1, para o qual os roedores são particularmente sensíveis. A relevância para os seres humanos é considerada baixa, mas não pode ser completamente excluída. Portanto, Poviztra[™] deve ser usado com cautela em pacientes com história pessoal ou familiar de carcinoma medular de tireoide (CMT) ou em pacientes com Síndrome de Neoplasia Endócrina Múltipla tipo 2 (NEM 2).

- Teor de sódio

Este medicamento contém menos de 1 mmol de sódio (23 mg) por dose, portanto, é essencialmente “livre de sódio”.

Fertilidade, gravidez e amamentação

- Mulheres em idade fértil

Recomenda-se que as mulheres em idade fértil usem contraceptivos quando tratadas com semaglutida (vide “Contraceptivos orais” no item “6. Interações Medicamentosas”).

- Gravidez

Estudos em animais demonstraram toxicidade reprodutiva (vide “Dados de segurança pré-clínica” no item “3. Características Farmacológicas”). Existem dados limitados sobre a utilização de semaglutida por mulheres grávidas. Portanto, Poviztra[™] não deve ser usado durante a gravidez. Se uma paciente desejar engravidar ou ocorrer uma gravidez, Poviztra[™] deve ser descontinuado.

Poviztra[™] deve ser descontinuado pelo menos 2 meses antes de uma gravidez planejada devido à sua longa meia-vida (vide “Propriedades Farmacocinéticas” no item “3. Características Farmacológicas”).

- Amamentação

Em ratas lactantes, semaglutida foi excretada no leite. Como o risco para crianças lactentes não pode ser excluído, Poviztra[™] não deve ser usado durante a amamentação.

- Fertilidade

O efeito da semaglutida na fertilidade em humanos é desconhecido. A semaglutida não afetou a fertilidade masculina em ratos. Em ratas, observou-se um aumento da duração do ciclo estral e uma pequena redução no número de ovulações.

em doses associadas à perda de peso corporal materno (vide “Dados de segurança pré-clínica” no item “3. Características Farmacológicas”).

Categoria de risco na gravidez: C

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.

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

Efeitos sobre a capacidade de dirigir veículos e operar máquinas

Poviztra[™] tem pouca ou nenhuma influência sobre a capacidade de dirigir veículos e operar máquinas. No entanto, podem ocorrer tonturas principalmente durante o período de escalonamento da dose. A condução de veículos ou uso de máquinas deve ser realizado com cuidado se ocorrer tonturas.

Pacientes com diabetes tipo 2

Se Poviztra[™] for utilizado em combinação com uma sulfonilureia ou insulina, os pacientes devem ser aconselhados a tomar precauções para evitar a hipoglicemia enquanto dirigem e operam máquinas (vide “Hipoglicemia em pacientes com diabetes” em “5. Advertências e Precauções”).

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

A semaglutida atrasa o esvaziamento gástrico e pode potencialmente influenciar a absorção de medicamentos orais administrados concomitantemente. No entanto, nenhum efeito clinicamente relevante na taxa de esvaziamento gástrico foi observado com semaglutida 2,4 mg, provavelmente devido a um efeito de tolerância. O efeito da semaglutida 7,2 mg na taxa de esvaziamento gástrico não foi investigada. A semaglutida deve ser utilizada com cautela em pacientes recebendo medicamentos orais que requerem rápida absorção gastrointestinal.

- **Paracetamol**

A semaglutida retarda a taxa de esvaziamento gástrico avaliada pela farmacocinética do paracetamol durante um teste padronizado de refeição. A $AUC_{0-60min}$ e a C_{max} do paracetamol foram reduzidas em 27% e 23%, respectivamente, após o uso concomitante de 1 mg de semaglutida. A exposição total ao paracetamol (AUC_{0-5h}) não foi afetada. Nenhum efeito clinicamente relevante no paracetamol foi observado com a semaglutida. Não é necessário ajuste de dose de paracetamol quando administrado com semaglutida.

- **Contraceptivos orais**

Não é esperado que semaglutida reduza a eficácia dos contraceptivos orais, uma vez que semaglutida não alterou a exposição geral de etinilestradiol e levonorgestrel em um grau clinicamente relevante, quando uma associação de contraceptivos orais (0,03 mg de etinilestradiol/0,15 mg de levonorgestrel) foi coadministrada com semaglutida. A exposição ao etinilestradiol não foi afetada; foi observado um aumento de 20% na exposição ao levonorgestrel no estado de equilíbrio. A C_{max} não foi afetada para nenhum dos compostos.

- **Atorvastatina**

A semaglutida não alterou a exposição geral da atorvastatina após a administração de uma dose única de atorvastatina (40 mg). A C_{max} da atorvastatina diminuiu em 38%. Isso foi avaliado como não sendo clinicamente relevante.

- **Digoxina**

A semaglutida não alterou a exposição geral ou C_{max} da digoxina após uma dose única de digoxina (0,5 mg).

- **Metformina**

A semaglutida não alterou a exposição geral ou C_{max} da metformina após a administração de 500 mg duas vezes ao dia durante 3,5 dias.

- Varfarina e outros derivados cumarínicos

A semaglutida não alterou a exposição geral ou $C_{\text{máx}}$ de R- e S-varfarina após uma dose única de varfarina (25 mg), e os efeitos farmacodinâmicos da varfarina, conforme medidos pela razão normalizada internacional (RNI), não foram afetados de modo clinicamente relevante. No entanto, foram relatados casos de diminuição da RNI durante o uso concomitante de acenocumarol e semaglutida. Após o início do tratamento com semaglutida em pacientes em uso de varfarina ou outros derivados cumarínicos, recomenda-se o monitoramento frequente da RNI.

- População pediátrica

Estudos de interação foram realizados somente em adultos.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Este medicamento tem prazo de validade de 36 meses.

Após aberto (em uso) o prazo de validade do medicamento é de 6 semanas.

Antes do primeiro uso:

Armazenar em geladeira (de 2 °C a 8 °C). Manter o medicamento distante do compartimento do congelador.

Não congelar e não utilizar PoviztraTM se tiver sido congelado.

Quando o sistema de aplicação não estiver em uso, mantenha-o tampado para protegê-lo da luz.

PoviztraTM deve ser protegido do calor e luz excessivos.

Após aberto (em uso):

Armazenar abaixo de 30 °C ou em geladeira (de 2 °C a 8 °C).

Não congelar e não utilizar PoviztraTM se tiver sido congelado.

Quando o sistema de aplicação não estiver em uso, mantenha-o tampado para protegê-lo da luz.

Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.

Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.

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

PoviztraTM é uma solução isotônica límpida e incolor; pH = 7,4.

PoviztraTM não deve ser utilizado se não estiver límpido e incolor.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

Transporte:

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

Descarte:

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

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

O paciente deve ser informado para sempre remover a agulha após cada aplicação e armazenar o sistema de aplicação sem a agulha encaixada. Isso pode evitar agulhas entupidas, contaminação, infecção, vazamento da solução e dosagem imprecisa.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Modo de administração

Poviztra[™] deve ser administrado uma vez por semana, a qualquer hora do dia, com ou sem refeições.

Poviztra[™] deve ser injetado por via subcutânea no abdome, coxa ou parte superior do braço. O local da injeção pode ser alternado. Poviztra[™] não deve ser administrado por via intravenosa ou intramuscular.

Para a dose de 7,2 mg injete três doses de 2,4 mg, uma após a outra. As injeções podem ser administradas na mesma área do corpo, mas devem estar pelo menos a 5 cm de distância uma da outra.

O dia da administração semanal pode ser alterado, se necessário, desde que o intervalo entre as doses semanais seja de pelo menos 3 dias (> 72 horas). Depois de selecionar o novo dia de administração, a administração uma vez por semana deve ser mantida.

Os pacientes devem ser aconselhados a ler cuidadosamente as instruções de uso incluídas ao final da bula antes de administrar Poviztra[™].

O sistema de aplicação contém quatro doses. Após ter injetado as quatro doses, ainda pode restar solução no sistema de aplicação, mesmo que as doses tenham sido administradas corretamente. Qualquer solução que sobrar é insuficiente para uma dose, e o sistema de aplicação deve ser descartado.

Posologia

- **Adultos**

A dose de manutenção de Poviztra[™] uma vez por semana é alcançada começando com uma dose de 0,25 mg. Para reduzir a probabilidade de sintomas gastrointestinais, a dose deve ser aumentada ao longo de um período de 16 semanas para uma dose de manutenção de 2,4 mg uma vez por semana (consulte a Tabela 16). O aumento de dose para 7,2 mg uma vez por semana pode ser considerado de forma individualizada, após um mínimo de 4 semanas na dose de 2,4 mg, exclusivamente em adultos com IMC ≥ 30 kg/m² no início do tratamento, quando a resposta clínica à dose de 2,4 mg for considerada insuficiente.

Na ausência de melhora clínica adicional do peso corporal com a dose de 7,2 mg, a dose deve ser reduzida para 2,4 mg uma vez por semana, a fim de evitar exposição desnecessária a riscos associados à dose mais elevada.

Em caso de sintomas gastrointestinais significativos, considere adiar o aumento da dose até que os sintomas tenham melhorado. Quando os sintomas tiverem melhorado, tente reescalar a dose.

Tabela 16. Cronograma de escalonamento da dose

Escalonamento da dose	Dose semanal
Semana 1–4	0,25 mg
Semana 5–8	0,5 mg
Semana 9–12	1 mg
Semana 13–16	1,7 mg
Dose de manutenção	2,4 mg
Dose de manutenção	7,2 mg

Controle de peso:

- A dose de manutenção recomendada de Poviztra[™] para controle de peso em adultos é de 2,4 mg, injetada por via subcutânea uma vez por semana. A dose de 7,2 mg constitui uma opção excepcional de intensificação do tratamento, a ser considerada apenas em adultos com IMC ≥ 30 kg/m² no início do tratamento, após permanência mínima na dose de 2,4 mg, quando houver necessidade clínica de perda de peso adicional.

Tratamento da MASH não cirrótica com fibrose hepática moderada a avançada:

- A dose de manutenção recomendada de PoviztraTM para o tratamento da MASH não cirrótica com fibrose hepática moderada a avançada é de 2,4 mg, injetada por via subcutânea uma vez por semana.
- Se os pacientes não tolerarem a dose de manutenção de 2,4 mg uma vez por semana, a dose pode ser reduzida para 1,7 mg uma vez por semana. Considere reescalar a dose para 2,4 mg uma vez por semana.

Pacientes com diabetes tipo 2

Ao iniciar PoviztraTM, considere reduzir a dose de insulina ou de secretagogos de insulina (como sulfonilureias) administrados concomitantemente para reduzir o risco de hipoglicemia (vide item “5. Advertências e precauções”).

Dose esquecida

Se uma dose for esquecida, ela deve ser administrada o mais rápido possível e dentro de 5 dias após a dose esquecida. Se mais de 5 dias se passaram, a dose esquecida deve ser pulada e a dose seguinte administrada como de costume no próximo dia programado. Nestes casos, os pacientes podem então retomar sua administração regular programada de uma vez por semana. Se mais doses forem esquecidas, considere reduzir a dose para reinício do escalonamento.

Populações especiais

- Pacientes idosos (≥ 65 anos de idade): não é necessário ajuste de dose com base na idade. A experiência terapêutica em pacientes ≥ 85 anos é limitada.

- Pacientes com insuficiência renal: não é necessário ajuste de dose em pacientes com insuficiência renal leve, moderada ou grave. A experiência com o uso de semaglutida em pacientes com insuficiência renal grave é limitada. A semaglutida não é recomendada para uso em pacientes com insuficiência renal grave ($\text{TFGe} < 30 \text{ mL/min/1,73m}^2$) incluindo pacientes com doença renal em estágio terminal (vide “Propriedades Farmacocinéticas” no item “3. Características farmacológicas”).

- Pacientes com insuficiência hepática (Child-Pugh A, B ou C): não é necessário ajuste de dose em pacientes com insuficiência hepática leve (Child-Pugh A) ou moderada (Child-Pugh B). A experiência com o uso de semaglutida em pacientes com insuficiência hepática grave (Child-Pugh C) é limitada. A semaglutida não é recomendada para uso em pacientes com insuficiência hepática grave e deve ser usada com cautela em pacientes com insuficiência hepática moderada (vide “Propriedades Farmacocinéticas” no item “3. Características farmacológicas”). Em um estudo clínico em pacientes adultos com MASH e F4c, nenhum sinal de atenção foi identificado.

Controle de peso:

• Adolescentes

Para adolescente com idade ≥ 12 anos com obesidade ou sobrepeso, o mesmo cronograma de escalonamento de dose utilizado para adultos deve ser aplicado (vide tabela 16). A dose deve ser aumentada até 2,4 mg (dose de manutenção) ou até alcançar a dose máxima tolerada. Doses semanais superiores a 2,4 mg não são recomendadas.

• População pediátrica:

Controle de peso:

Não é necessário ajuste de dose para adolescentes com idade igual ou superior a 12 anos. Doses acima de 2,4 mg não são recomendadas.

A segurança e eficácia de semaglutida em crianças com menos de 12 anos ainda não foram estabelecidas.

Tratamento da esteato-hepatite associada à disfunção metabólica (MASH):

A segurança e eficácia do PoviztraTM em crianças e adolescentes com MASH abaixo de 18 anos ainda não foram estabelecidas. Não há dados disponíveis.

Incompatibilidades

Na ausência de estudos de compatibilidade, PoviztraTM não deve ser misturado com outros medicamentos.

9. REAÇÕES ADVERSAS

Resumo do perfil de segurança

Controle de peso:

Em 4 estudos de fase 3a, 2.650 adultos foram expostos ao Poviztra™. A duração dos estudos foi de 68 semanas.

Tratamento da esteato-hepatite associada à disfunção metabólica (MASH):

A segurança de Poviztra™ foi avaliada em um estudo clínico randomizado, duplo-cego e controlado por placebo (vide item “2. Resultados de Eficácia”) que incluiu 1.195 pacientes adultos com MASH, dos quais 800 pacientes foram expostos ao Poviztra™ por uma mediana de 95,3 semanas e 395 pacientes foram expostos ao placebo por uma mediana de 83,1 semanas.

As reações adversas mais comumente relatadas foram consistentes com as outras indicações aprovadas de Poviztra™ (vide Tabela 17). Há informações limitadas em pacientes com MASH e IMC < 25 kg/m². Informações adicionais do estudo sobre MASH estão incluídas nas seções subsequentes (vide “Descrição das reações adversas selecionadas”) quando relevantes. A menos que indicado, a incidência das reações adversas em pacientes com MASH foi semelhante às outras indicações aprovadas.

Como em outros agonistas do receptor de GLP-1, as reações adversas mais frequentemente relatadas foram distúrbios gastrointestinais, incluindo náuseas, diarreia, constipação e vômitos.

Lista tabulada de reações adversas

A Tabela 17 lista as reações adversas identificadas em estudos clínicos em adultos e relatórios pós-comercialização. As frequências são baseadas em um conjunto de estudos de fase 3a.

As reações adversas associadas ao Poviztra™ estão listadas por sistema corporal e frequência. As categorias de frequência são definidas como: Muito comuns ($\geq 1/10$); comum ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); incomum ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$); raro ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$); muito raro ($< 1/10.000$) e desconhecidas (não pode ser estimada a partir dos dados disponíveis).

Tabela 17. Frequência das reações adversas da semaglutida**

Classes de Sistemas e Órgãos (MedDRA*)	Muito comum	Comum	Incomum	Rara	Muito rara	Desconhecida
Distúrbios do sistema imunitário				Reação anafilática		
Distúrbios metabólicos e nutricionais		Hipoglicemia em pacientes com diabetes tipo 2 ^a				
Distúrbios do sistema nervoso	Cefaleia ^b	Tontura ^b Disgeusia ^{b,c} Disestesia ^{a,d}				
Distúrbios oculares		Retinopatia diabética em pacientes com diabetes tipo 2 ^a			Neuropatia Óptica Isquêmica Anterior não Arterítica (NOIA não arterítica)	
Distúrbios cardíacos			Hipotensão			

			Hipotensão ortostática Aumento da Frequência cardíaca ^{a,c}			
Distúrbios gastrointestinais	Vômito ^{a,b} Diarreia ^{a,b} Constipação ^{a,b} Náusea ^{a,b} Dor abdominal ^{b,c}	Gastrite ^{b,c} Doença do refluxo gastroesofágico ^b Dispepsia ^b Eructação ^b Flatulência ^b Distensão abdominal ^b	Pancreatite aguda ^a Atraso no esvaziamento gástrico			Obstrução intestinal
Distúrbios hepatobiliares		Colelitíase ^a				
Distúrbios dos tecidos cutâneos e subcutâneos		Queda de cabelo ^a		Angioedema		
Distúrbios gerais e quadros clínicos no local de administração	Fadiga ^{b,c}	Reações no local da injeção ^c				
Investigações			Amilase aumentada ^c Lipase aumentada ^c			

*MedDRA: Dicionário Médico para Atividades Regulatórias

**Frequências baseadas em estudos clínicos para controle de peso

^{a)} veja a descrição das reações adversas selecionadas abaixo

^{b)} observado principalmente no período de escalonamento de dose

^{c)} Termos preferidos agrupados ("Termos preferidos" é um descritor distinto (conceito médico único) para um sintoma, sinal, diagnóstico, indicação terapêutica, investigação, procedimento ou cirurgia médica, e características de histórico familiar, social ou médico)

^{d)} A frequência é baseada no programa 3a. Uma frequência aumentada foi observada com a dose de 7,2 mg. Consulte o subtópico de disestesia abaixo para mais informações.

Descrição das reações adversas selecionadas

As informações abaixo sobre reações adversas específicas, a menos que especificado de outra forma, referem-se aos estudos de fase 3a.

- Reações adversas gastrointestinais

Ao longo de 68 semanas, náuseas ocorreram em 43,9% dos pacientes quando tratados com Poviztra™ (16,1% para placebo), diarreia em 29,7% (15,9% para placebo) e vômitos em 24,5% (6,3% para placebo). A maioria dos eventos foi de gravidade leve a moderada e de curta duração. A constipação ocorreu em 24,2% dos pacientes tratados com Poviztra™ (11,1% para placebo) e foi de gravidade leve a moderada e de maior duração. Nos pacientes tratados com Poviztra™, a duração média da náusea foi de 8 dias, vômito de 2 dias, diarreia de 3 dias e constipação 47 dias.

Pacientes com insuficiência renal moderada (TFGe ≥ 30 a < 60 mL/min/1,73m²) podem apresentar mais efeitos gastrointestinais quando tratados com Poviztra™.

Os eventos gastrointestinais levaram à descontinuação permanente do tratamento em 4,3% dos pacientes.

Pacientes com gastroparesia podem apresentar efeitos gastrointestinais mais graves ou severos ao serem tratados com

Poviztra[™].

- **Pancreatite aguda**

A frequência de pancreatite aguda confirmada por adjudicação relatada em estudos clínicos de fase 3a foi de 0,2% para Poviztra[™] e < 0,1% para placebo, respectivamente.

A frequência de pancreatite aguda confirmada por adjudicação foi de 0,2% para semaglutida e 0,3% para placebo nos resultados cardiovasculares do estudo SELECT.

- **Cálculo biliar/colelitíase aguda**

A colelitíase foi relatada em 1,6% e levou à colecistite em 0,6% dos pacientes tratados com Poviztra[™]. Colelitíase e colecistite foram relatadas em 1,1% e 0,3%, respectivamente, dos pacientes tratados com placebo.

- **Queda de cabelo**

A queda de cabelo foi relatada em 2,5% dos pacientes tratados com Poviztra[™] e em 1,0% dos pacientes tratados com placebo. Nos estudos STEP UP, queda de cabelo foi reportada em 5,3% dos pacientes tratados com Poviztra[™] na dose 7,2 mg e em 1,0% dos pacientes tratados com placebo. Os eventos foram principalmente de gravidade leve e a maioria dos pacientes se recuperou durante a continuação do tratamento. A queda de cabelo foi relatada com mais frequência em pacientes com maior perda de peso ($\geq 20\%$).

- **Aumento da frequência cardíaca**

Nos estudos de fase 3a, um aumento médio de 3 batimentos por minuto (bpm) a partir de uma média basal de 72 bpm foi observado em pacientes tratados com Poviztra[™]. As proporções de indivíduos com um aumento no batimento desde o basal ≥ 10 bpm em qualquer momento durante o período de tratamento foi de 67,0% no grupo Poviztra[™] versus 50,1% no grupo placebo.

- **Imunogenicidade**

Consistente com as propriedades potencialmente imunogênicas dos medicamentos contendo proteínas ou peptídeos, os pacientes podem desenvolver anticorpos após o tratamento com semaglutida. A proporção de pacientes com teste positivo para anticorpos anti-semaglutida em qualquer momento pós-período basal foi de 2,9% a 10,9% para Poviztra[™] na dose 2,4 mg e de 15,3% na dose de 7,2 mg. Nenhum paciente apresentou anticorpos neutralizantes anti-semaglutida ou anticorpos anti-semaglutida com efeito neutralizante ao GLP-1 endógeno. Durante o tratamento, altas concentrações de semaglutida podem ter diminuído a sensibilidade dos ensaios, portanto, o risco de falsos negativos não pode ser excluído. No entanto, em indivíduos com teste positivo para anticorpos durante e após o tratamento, a presença de anticorpos foi transitória e sem impacto aparente na eficácia e segurança.

- **Hipoglicemia em pacientes com diabetes tipo 2**

No estudo STEP 2, hipoglicemia clinicamente significativa foi observada em 6,2% (0,1 evento/paciente ano) dos pacientes tratados com Poviztra[™] em comparação com 2,5% (0,03 evento/paciente ano) dos pacientes tratados com placebo. Hipoglicemia com Poviztra[™] foi observada com e sem uso concomitante de sulfonilureia. Um episódio (0,2% dos pacientes, 0,002 evento/ paciente ano) foi relatado como grave. O risco de hipoglicemia aumentou quando Poviztra[™] foi usado com uma sulfonilureia.

No estudo ESSENCE, hipoglicemia grave foi relatada em 2,2% dos pacientes (0,015 evento/paciente ano) tratados com Poviztra[™].

No estudo STEP-HFpEF-DM foi observado risco aumentado de hipoglicemia clinicamente significativa em 4,2% dos pacientes tanto no grupo tratado com Poviztra[™] quanto com o placebo quando utilizados em combinação com sulfonilureia e/ou insulina (0,065 eventos/paciente ano com Poviztra[™] e 0,098 eventos/paciente ano com o placebo).

- **Retinopatia diabética em pacientes com diabetes tipo 2**

Um estudo clínico de 2 anos investigou a semaglutida 0,5 mg e 1 mg versus placebo em 3.297 pacientes com diabetes tipo 2, com alto risco cardiovascular, diabetes de longa duração e glicemia mal controlada. Neste estudo, eventos

adjudicados de complicações da retinopatia diabética ocorreram em mais pacientes tratados com semaglutida (3,0%) em comparação com placebo (1,8%). Isso foi observado em pacientes tratados com insulina com retinopatia diabética conhecida. A diferença de tratamento apareceu cedo e persistiu durante todo o estudo. No STEP 2, distúrbios da retina foram relatados por 6,9% dos pacientes tratados com Poviztra[™], 6,2% dos pacientes tratados com semaglutida 1 mg e 4,2% dos pacientes tratados com placebo. A maioria dos eventos foi relatada como retinopatia diabética (4,0%, 2,7% e 2,7%, respectivamente) e retinopatia não proliferativa (0,7%, 0% e 0%, respectivamente).

- Disestesia

Eventos relacionados a um quadro clínico de alteração na sensação da pele, como parestesia, dor na pele, pele sensível, disestesia e sensação de queimação na pele, foram relatados em 2,1% dos pacientes tratados com Poviztra[™] e em 1,2% dos pacientes tratados com placebo. Os eventos foram de gravidade leve a moderada e a maioria dos pacientes se recuperou durante a continuação do tratamento.

No estudo STEP-UP, eventos de disestesia foram relatados por 21,6% dos pacientes tratados com Poviztra[™] na dose de 7,2 mg e 0,3% dos tratados com placebo. A maioria dos eventos no grupo de 7,2 mg foi leve a moderado e em 85% (368 de 434 eventos) a recuperação ocorreu durante o tratamento. 28% (123 de todos os 434 eventos) no grupo Poviztra[™] 7,2 mg subcutâneo se recuperaram após mudanças de dose no estudo.

- Neuropatia óptica isquêmica anterior não arterítica (NOIA não arterítica)

Resultados de diversos estudos epidemiológicos de grande porte sugerem que a exposição à semaglutida em adultos com diabetes tipo 2 está associada a um risco relativo de aproximadamente duas vezes maior de desenvolver NOIA não arterítica, correspondendo a aproximadamente um caso adicional em 10.000 pessoas-ano de tratamento.

- População pediátrica

Em um estudo clínico realizado em adolescentes com idades entre 12 anos e < 18 anos, com obesidade ou sobrepeso com pelo menos uma comorbidade relacionada ao peso, 133 pacientes foram expostos ao Poviztra[™]. A duração do estudo foi de 68 semanas.

No geral, a frequência, tipo e gravidade das reações adversas nos adolescentes foram comparáveis às observadas na população adulta. Colelitíase foi relatada em 3,8% dos pacientes tratados com Poviztra[™] e 0% em pacientes tratados com placebo.

Não foram encontrados efeitos no crescimento ou desenvolvimento puberal após 68 semanas de tratamento.

- Outras populações especiais

Nos estudos SELECT e SUSTAIN 6, em adultos com doença cardiovascular estabelecida, o perfil de reações adversas foi semelhante ao observado nos estudos de fase 3a de controle de peso.

Nos estudos de ICFEp, em adultos com insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada (ICFEp) relacionada à obesidade, o perfil de reações adversas foi semelhante ao observado nos ensaios de fase 3a de controle de peso.

- Reações de hipersensibilidade

Reações de hipersensibilidade graves (por exemplo, anafilaxia e angioedema) foram relatadas com o uso de Poviztra[™]. No STEP TEENS, erupção cutânea foi relatada em 3% dos pacientes tratados com Poviztra[™] e em 0% dos pacientes recebendo placebo, e urticária foi relatada em 3% dos pacientes tratados com Poviztra[™] e em 0% dos pacientes tratados com placebo.

Em estudos clínicos em adultos para controle de peso, reações alérgicas ocorreram em 16% (8/50) dos pacientes tratados com Poviztra[™] que apresentaram anticorpos anti-semaglutida e em 7% (114/1.659) dos pacientes tratados com Poviztra[™] que não desenvolveram anticorpos anti-semaglutida (vide “Imunogenicidade” no item “9. Reações Adversas”).

A notificação de suspeita de reações adversas ao medicamento é importante. Ela permite uma monitorização contínua da relação benefício/risco do medicamento. Profissionais de saúde são solicitados a reportarem qualquer suspeita de reação adversa.

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

10. SUPERDOSE

A superdosagem de semaglutida pode estar associada a distúrbios gastrointestinais que podem levar à desidratação. Em caso de superdosagem, o paciente deve ser observado quanto a sinais clínicos e iniciar o tratamento de suporte apropriado.

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

DIZERES LEGAIS

Registro: 1.1766.0042

Produzido por:

Novo Nordisk A/S
Bagsværd, Dinamarca
ou
Novo Nordisk A/S
Hillerød, Dinamarca

Importado por:

Novo Nordisk Farmacêutica do Brasil Ltda.
São José dos Pinhais/PR

Registrado por:

Novo Nordisk Farmacêutica do Brasil Ltda.
Rua Fidalga, 360
São Paulo/SP
CNPJ: 82.277.955/0001-55

SAC: 0800 0144488

Comercializado por:

Eurofarma Laboratórios S.A.
São Paulo/SP

VENDA SOB PRESCRIÇÃO COM RETENÇÃO DA RECEITA

Esta bula foi aprovada pela Anvisa em 04/05/2026.



NovoFine[®] é uma marca registrada de propriedade da Novo Nordisk A/S, Dinamarca.

© 2026

Novo Nordisk A/S



Instruções sobre como usar o Poviztra™

Antes de começar a usar o sistema de aplicação Poviztra™ uma vez por semana, **sempre leia estas instruções com atenção** e converse com seu médico, enfermeiro ou farmacêutico sobre como aplicar Poviztra™ corretamente. O sistema de aplicação Poviztra™ é um sistema de aplicação com seletor de dose que **contém quatro das suas doses de Poviztra™**.

O Poviztra™ está disponível em cinco concentrações diferentes (sistemas de aplicação ou canetas), cada uma contendo uma das seguintes doses de semaglutida:

0,25 mg

0,5 mg

1 mg

1,7 mg

2,4 mg

Sempre comece verificando o rótulo do sistema de aplicação para se certificar de que ele contém a dose correta de Poviztra™.

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

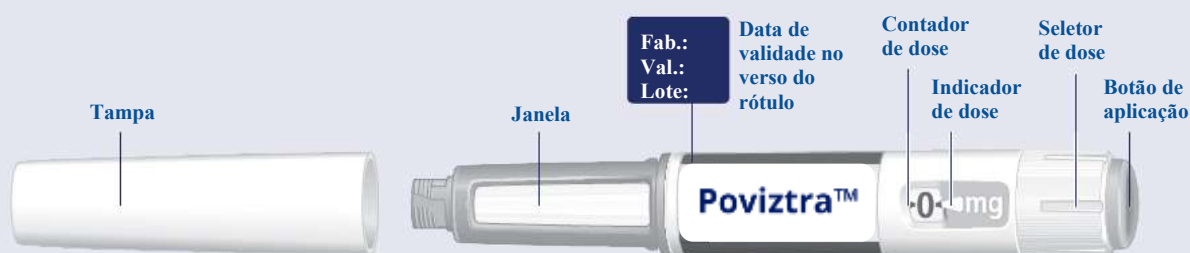
A embalagem contém:

- Sistema de aplicação Poviztra™
- 4 agulhas NovoFine® Plus
- Bula

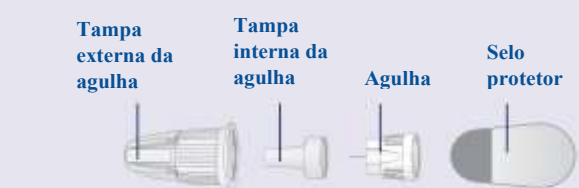
Sistema de aplicação Poviztra™ (exemplo)

Observação: o tamanho do seu sistema de aplicação pode ser diferente em relação ao demonstrado nas imagens.

Essas instruções se aplicam a todos os sistemas de aplicação Poviztra™.

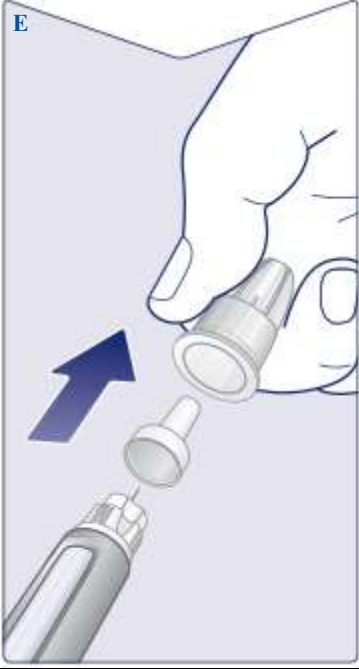


Agulha NovoFine® Plus (exemplo)

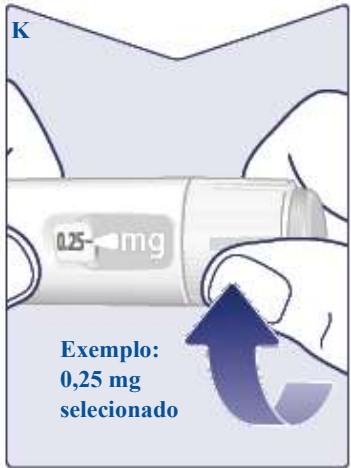


1 Prepare o sistema de aplicação com uma agulha nova

Verifique o nome e a dose do sistema de aplicação para ter certeza de que contém a dose correta de Poviztra™. Remova a tampa do sistema de aplicação. (Vide figura A)	
Verifique se a solução de Poviztra™ do seu sistema de aplicação está límpida e incolor. Olhe pela janela do sistema de aplicação. Se a solução de Poviztra™ parecer turva ou com cor, não use o sistema de aplicação. (Vide figura B)	
Sempre use uma agulha nova em cada injeção. Pegue uma agulha quando estiver pronto para aplicar a injeção. Verifique se o selo protetor e a tampa externa da agulha possuem danos que podem afetar a esterilidade. Se houver qualquer dano que você possa ver, descarte a agulha e use uma agulha nova. Retire o selo protetor. (Vide figura C)	
Pressione a agulha diretamente no sistema de aplicação. Gire a agulha até que ela esteja firme. (Vide figura D)	

A agulha é coberta por duas tampas. Você precisa remover as duas tampas. Caso esqueça de remover as duas tampas, você não conseguirá injetar o Poviztra[™]. Retire a tampa externa da agulha e guarde-a para ser usada mais tarde. Você precisará dela após a injeção para retirar a agulha do sistema de aplicação com segurança. Retire a tampa interna da agulha e descarte-a. Uma gota de Poviztra[™] pode aparecer na ponta da agulha. Você ainda deve verificar o fluxo do Poviztra[™] se estiver usando um novo sistema de aplicação pela primeira vez. Consulte a seção “Verifique o fluxo com cada sistema de aplicação novo”. (Vide figura E) Nunca use uma agulha torta ou danificada. Para mais informações sobre o manuseio de agulhas, veja a seção “Sobre suas agulhas” presente nessa instrução.	E 
Verifique o fluxo com cada sistema de aplicação novo Se o seu sistema de aplicação Poviztra[™] já estiver em uso, vá para a seção “2 Selecione a dose”. Somente verifique o fluxo de Poviztra[™] antes da primeira injeção com cada sistema de aplicação novo. Gire o seletor de dose até que veja o símbolo de verificação de fluxo (●●●). (Vide figura F)	F 
Certifique-se de que o símbolo de verificação de fluxo se alinhe com o indicador de dose. (Vide figura G)	G 

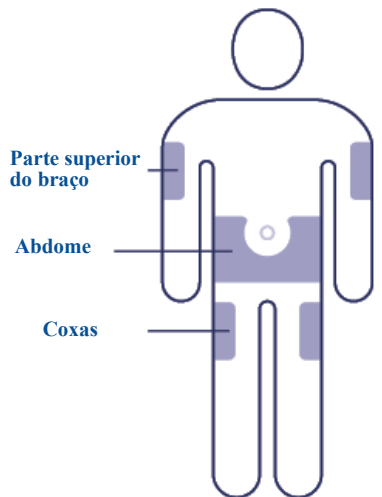
Verifique o fluxo Segure o sistema de aplicação com a agulha apontando para cima. Mantenha o botão de aplicação pressionado até que o contador de dose retorne a 0. O 0 deve se alinhar com o indicador de dose. Uma gota de Poviztra™ deve aparecer na ponta da agulha. Esta gota indica que seu sistema de aplicação está pronto para uso. (Vide figura H) Se não aparecer uma gota, verifique o fluxo novamente. Isso deve ser feito apenas duas vezes. Se ainda não aparecer nenhuma gota, troque a agulha e verifique o fluxo mais uma vez. Não use o sistema de aplicação se uma gota de Poviztra™ ainda assim não aparecer.	H
2 Selecione a dose	

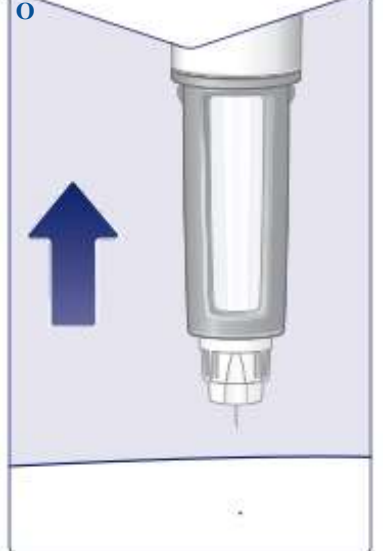
Gire o seletor de dose até o contador de dose parar e mostrar a dose necessária para a aplicação. (Vide figura I)	
A linha tracejada () do contador de dose guiará você até a sua dose. O seletor de dose faz “cliques” diferentes quando é girado para frente, para trás ou após a sua dose. Você ouvirá um “clique” todas as vezes que girar o seletor de dose. (Vide figura J)	 Linha tracejada
Quando sua dose se alinhar com o indicador de dose, você selecionou sua dose. Nesta imagem, a dose 0,25 mg é mostrada como exemplo. Se o contador de dose parar antes de você atingir a dose necessária, consulte a seção “Você tem PoviztraTM suficiente?” presente nessa instrução. (Vide figura K)	 Exemplo: 0,25 mg selecionado
Escolha o local da injeção Escolha a parte superior dos braços, a parte da frente das coxas ou o abdome (mantenha uma distância de 5 cm do seu umbigo).	

Parte superior do
braço

Abdome

Coxas

Você pode injetar na mesma área do corpo, mas certifique-se de não o fazer no mesmo local usado da última vez.	
3 Injete a dose Insira a agulha na sua pele. Certifique-se de que você possa ver o contador de dose. Não o cubra com os dedos. Isso pode interromper a injeção. (Vide figura L)	

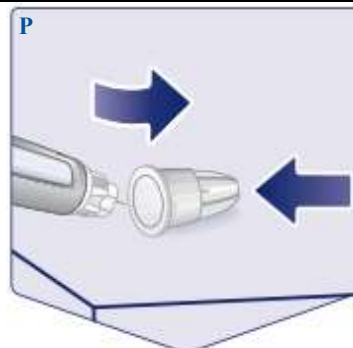
Pressione o botão de aplicação e o mantenha pressionado até que o contador de dose mostre -0-. (Vide figura M) Continue pressionando o botão de aplicação com a agulha em sua pele e conte lentamente até 6. O -0- deve se alinhar com o indicador de dose. Você pode ouvir ou sentir um clique quando o contador de dose retornar para -0-. (Vide figura N)	 
Retire a agulha da sua pele. Se a agulha for retirada antes, um jato de Poviztra™ pode sair da ponta da agulha e a dose completa não será administrada. (Vide figura O) Se aparecer sangue no local da injeção, pressione levemente a área para parar o sangramento. Você pode ver uma gota de Poviztra™ na ponta da agulha após a injeção. Isso é normal e não afeta sua dose.	

4 Após a injeção

Leve a ponta da agulha para a tampa externa da agulha em uma superfície plana, sem tocar na agulha ou na tampa externa da agulha.

Assim que a agulha estiver coberta, empurre cuidadosamente a tampa externa da agulha para encaixar por completo.

(Vide figura P)



Desrosqueie a agulha e descarte-a cuidadosamente, conforme descrito no item “7. Cuidados de armazenamento do medicamento – Descarte” desta bula.

(Vide figura Q)

Nunca tente colocar a tampa interna da agulha de volta na agulha. Você pode se ferir.

Sempre descarte a agulha imediatamente após cada injeção para evitar agulhas entupidas, contaminação, infecção e dosagem imprecisa. **Nunca armazene o sistema de aplicação com a agulha encaixada.**



Coloque a tampa no sistema de aplicação após cada uso para proteger Poviztra™ da luz. (Vide figura R)	
Quando o sistema de aplicação estiver vazio, descarte-o sem a agulha, conforme descrito no item “7. Cuidados de armazenamento do medicamento – Descarte” desta bula. A bula e o cartucho vazio podem ser descartados no lixo reciclável.	
Sobre suas agulhas	
Como identificar uma agulha entupida ou danificada - Se 0 não aparecer no contador de dose após pressionar continuamente o botão de aplicação, você pode ter usado uma agulha entupida ou danificada. - Neste caso, você não recebeu nenhuma dose de Poviztra™ – mesmo se o contador de dose tiver movido da dose original que você definiu. Como manusear uma agulha entupida - Troque a agulha, conforme descrito na seção “1 Prepare seu sistema de aplicação com uma agulha nova” e vá para a seção “2 Selecione a dose”.	
Como cuidar do sistema de aplicação	
Cuide bem do sistema de aplicação. O manuseio brusco ou mau uso pode levar a dosagem imprecisa. Se isso acontecer, você pode não alcançar o efeito pretendido do Poviztra™. - Consulte as informações desta bula para ler as condições de armazenamento do sistema de aplicação. Não injete o Poviztra™ se este tiver sido exposto à luz solar direta. Não congele o Poviztra™ e nunca injete Poviztra™ que tenha sido congelado. Descarte o sistema de aplicação. Não deixe o sistema de aplicação cair nem o bata contra superfícies duras.	

- **Não tente reabastecer o sistema de aplicação.** Depois de vazio, ele deve ser descartado.
- **Não tente consertar** ou desmontar o sistema de aplicação.
- **Não exponha o sistema de aplicação a poeira, sujeira ou líquido.**
- **Não lave, mergulhe, ou lubrifique o sistema de aplicação.** Se necessário, limpe-o com sabão neutro em um pano umedecido.

Você tem Poviztra™ suficiente?

Se o contador de dose parar antes de você atingir sua dose, não há Poviztra™ suficiente para uma dose completa. Descarte o sistema de aplicação e use um novo sistema de aplicação Poviztra™.



Informações importantes

- **Use Poviztra™ somente uma vez por semana** conforme prescrito. Se você não aplicar Poviztra™ conforme prescrito, você pode não obter o efeito desejado deste medicamento.
- Se você usa mais de um tipo de medicamento injetável, é muito **importante verificar o nome e a dose** no rótulo do seu sistema de aplicação **antes do uso**.
- **Não use este sistema de aplicação sem ajuda se você tiver dificuldades de visão e não conseguir seguir estas instruções.** Peça ajuda a uma pessoa com boa visão que está treinada para usar o sistema de aplicação Poviztra™.
- Sempre mantenha o sistema de aplicação e a agulha **fora do alcance de outras pessoas, especialmente de crianças**.
- **Nunca compartilhe** seu sistema de aplicação ou suas agulhas com outras pessoas.
- **As agulhas destinam-se a uso único. Nunca reutilize suas agulhas**, pois isso pode resultar em agulhas entupidas, contaminação, infecção e dosagem imprecisa.
- Os cuidadores devem **ter muito cuidado ao manusear agulhas usadas** para evitar lesões acidentais com a agulha e infecção.

ANEXO B
HISTÓRICO DE ALTERAÇÃO DE TEXTO DE BULA

Poviztra™

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera a bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data da aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
10/10/2025	-	10463 - PRODUTO BIOLÓGICO - Inclusão Inicial de Texto de Bula - RDC 60/12	12/08/2024	0846311/24-5	10489 - PRODUTO BIOLÓGICO - Registro de Medicamento - CLONE	12/08/2024	N/A	VP/VPS	Todas
			23/10/2024	1458895/24-6	1913 - PRODUTO BIOLÓGICO - Aditamento	23/10/2024	4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? 5. ONDE, COMO E POR QUANTO TEMPO POSSO GUARDAR ESTE MEDICAMENTO? 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES 7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO	VP/VPS	Todas
			19/11/2024	1587596/24-5	1913 - PRODUTO BIOLÓGICO - Aditamento	19/11/2024	8. QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR? 9. REAÇÕES ADVERSAS	VP/VPS	Todas
			06/05/2025	0611347/25-3	1913 - PRODUTO BIOLÓGICO - Aditamento	06/05/2025	DIZERES LEGAIS	VP/VPS	Todas
			30/07/2025	0987979/25-6	1913 - PRODUTO BIOLÓGICO - Aditamento	30/07/2025	4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? 8. QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR? 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES 9. REAÇÕES ADVERSAS	VP/VPS	Todas

06/11/2025	1469063/25-5	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	06/11/2025	1469063/25-5	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	06/11/2025	8. QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR? 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES 9. REAÇÕES ADVERSAS	VP/VPS	Todas
12/12/2025	1593265/25-5	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	12/12/2025	1593265/25-5	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	12/12/2025	APRESENTAÇÕES COMPOSIÇÃO 4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? 5. ONDE, COMO E POR QUANTO TEMPO POSSO GUARDAR ESTE MEDICAMENTO? 6. COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO? INSTRUÇÕES DE USO APRESENTAÇÕES COMPOSIÇÃO 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES 7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR 9. REAÇÕES ADVERSAS INSTRUÇÕES DE USO	VP/VPS	Todas
09/01/2026	0024674/26-5	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	16/04/2025	0519354/25-1	10502 - PRODUTO BIOLÓGICO - Modificação Pós-Registro - CLONE	15/12/2025	1. PARA QUE ESTE MEDICAMENTO É INDICADO? 2. COMO ESTE MEDICAMENTO FUNCIONA? 4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? 6. COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO? 8. QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR? INSTRUÇÕES DE USO 1. INDICAÇÕES 2. RESULTADOS DE EFICÁCIA 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS	VP/VPS	Todas

							5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES 6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR 9. REAÇÕES ADVERSAS INSTRUÇÕES DE USO		
27/02/2026	0197268/26-9	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	10/09/2024	1241889/24-7	10502 - PRODUTO BIOLÓGICO - Modificação Pós-Registro - CLONE	18/02/2026	1. PARA QUE ESTE MEDICAMENTO É INDICADO? 4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? 1. INDICAÇÕES 2. RESULTADOS DE EFICÁCIA 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR 9. REAÇÕES ADVERSAS	VP/VPS	Todas
20/03/2026	0274643/26-0	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	20/03/2026	0274643/26-0	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	20/03/2026	2. RESULTADOS DE EFICÁCIA 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES 9. REAÇÕES ADVERSAS	VPS	Todas
17/04/2026	0378499/26-2	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	17/04/2026	0378499/26-2	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	17/04/2026	DIZERES LEGAIS 2. RESULTADOS DE EFICÁCIA DIZERES LEGAIS	VP/VPS	Todas

11/05/2026	-	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	09/09/2025	1195568/25-6	10502 - PRODUTO BIOLÓGICO - Modificação Pós-Registro - CLONE	04/05/2026 (matriz)	1. PARA QUE ESTE MEDICAMENTO É INDICADO? 6. COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO? 8. QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR? INSTRUÇÕES DE USO 1. INDICAÇÕES 2. RESULTADOS DE EFICÁCIA 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS 6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR 9. REAÇÕES ADVERSAS INSTRUÇÕES DE USO	VP/VPS	Todas
------------	---	---	------------	--------------	--	---------------------	--	--------	-------