

WaylivraTM
(volanesorsena)

PTC FARMACEUTICA DO BRASIL LTDA.

Solução injetável

285mg/1,5mL

Esta bula é continuamente atualizada. Favor proceder a sua leitura antes de utilizar o medicamento, mesmo que você já o tenha usado anteriormente.

WAYLIVRA
(volanesorsena)

APRESENTAÇÕES

WAYLIVRA 285mg/1,5ml solução injetável de volanesorsena em uma seringa preenchida está disponível em um cartucho contendo 1 seringa preenchida.

USO SUBCUTÂNEO.
USO ADULTO.

COMPOSIÇÃO

Cada ml contém 200 mg de volanesorsena sódica, equivalente a 190 mg de volanesorsena.
Cada seringa preenchida de dose única contém 285 mg de volanesorsena em 1,5 ml de solução.
Excipientes: Hidróxido de sódio (para ajuste de pH), ácido clorídrico (para ajuste de pH) e água para injetáveis.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

WAYLIVRA é indicado como adjuvante da dieta em pacientes adultos com:

- Síndrome de quilomicronemia familiar (SQF) geneticamente confirmada e com risco elevado de pancreatite, cuja resposta a dieta e a terapêutica de redução de triglicerídeos demonstrou ser inadequada.
- Lipodistrofia parcial familiar (LPF) com hipertrigliceridemia.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Eficácia clínica

Estudo APPROACH em pacientes com SQF

O estudo APPROACH é um estudo clínico multicêntrico, aleatorizado e duplo cego, controlado por placebo e com 52 semanas de duração realizado em 66 pacientes com SQF para avaliação da administração de 285 mg de volanesorsena como injeção subcutânea (33 tratados com volanesorsena e 33 com placebo). Os principais critérios de inclusão foram o diagnóstico de SQF (hiperlipoproteinemia tipo 1) em combinação com antecedentes de quilomicronemia evidenciada por documentação de soro lactescente ou medição de TG em jejum ≥ 880 mg/dl.

Para o diagnóstico de SQF foi exigida documentação de pelo menos um dos seguintes critérios:

- a) Homozigoto, heterozigoto composto, ou heterozigoto duplo confirmados para mutações de perda de função conhecida nos genes causadores da SQF (como *LPL*, *APOC2*, *GPIHBP1* ou *LMF1*).
- b) Atividade da LPL plasmática pós-heparina $\leq 20\%$ do normal.

Os pacientes que tomaram Glybera nos 2 anos anteriores à triagem foram excluídos do estudo.

Dos 33 pacientes no grupo de volanesorsena, 19 completaram 12 meses de tratamento do estudo. Treze destes pacientes tiveram ajuste/pausa da dose no estudo. Dos 13, 5 tiveram uma pausa, 5 tiveram um ajuste da dose e 3 tiveram pausa e ajuste da dose.

A idade média foi de 46 anos (intervalo dos 20 aos 75 anos; 5 pacientes tinham idade ≥ 65 anos); 45% eram homens; 80% eram caucasianos, 17% eram asiáticos e 3% eram de outras raças. O índice de massa corporal médio era de 25 kg/m². Foram descritos antecedentes de pancreatite aguda documentada em 76% dos pacientes e de diabetes em 15% dos pacientes; 21% dos pacientes tinham antecedentes registrados de lipemia retinal e 23% de xantomias eruptivas. A idade mediana no diagnóstico foi de 27 anos, sendo que 23% demonstraram não ter mutação genética conhecida para SQF.

No momento da entrada no estudo, 55% dos pacientes estavam em tratamento com hipolipemiantes (48% com fibratos, 29% com óleos de peixe e 20% com inibidores de HMG-CoA redutase), 27% estavam em tratamento com medicamentos analgésicos, 20% estavam medicados com inibidores da agregação plaquetária e 14% estavam tomando suplementos nutricionais. As terapias hipolipemiantes de base permaneceram consistentes ao longo do estudo. Nas 4 semanas anteriores à triagem ou durante o estudo, os pacientes não puderam receber aférese plasmática; 11% dos pacientes tinham recebido previamente terapia gênica para deficiência da lipoproteína lipase (ou seja, *alipogene tiparvovec*), em média 8 anos antes de iniciarem este estudo. Após um período inicial de dieta durante 6 semanas, o nível médio de triglicérides em jejum no início do estudo foi de 2209 mg/dl (25,0 mmol/L). O cumprimento da dieta e da restrição alcoólica foi reforçado através de sessões de aconselhamento periódicas durante o estudo.

WAYLIVRA levou a uma redução estatisticamente significativa dos níveis de triglicérides em comparação com o placebo no desfecho primário da eficácia, definido como a alteração percentual desde o início do estudo até ao 3.º mês nos triglicérides em jejum, além de uma incidência mais baixa de pancreatite ao longo do período de tratamento de 52 semanas em uma análise post-hoc (Tabela 1).

No desfecho primário da eficácia, a diferença de tratamento entre a volanesorsena e o placebo na alteração percentual do valor médio de triglicérides em jejum foi de -94% (IC de 95%: -122%, -67%; $p < 0,0001$), com diminuição de -77% desde o início do estudo (IC de 95%: -97, -56) em pacientes medicados com volanesorsena e um aumento de 18% desde o início do estudo (IC de 95%: -4, 39) em pacientes medicados com placebo (Tabela 1).

Tabela 1: Alteração média nos triglicérides em jejum desde o início do tratamento no estudo de Fase 3 controlado por placebo em pacientes com SQF no 3.º mês (APPROACH)

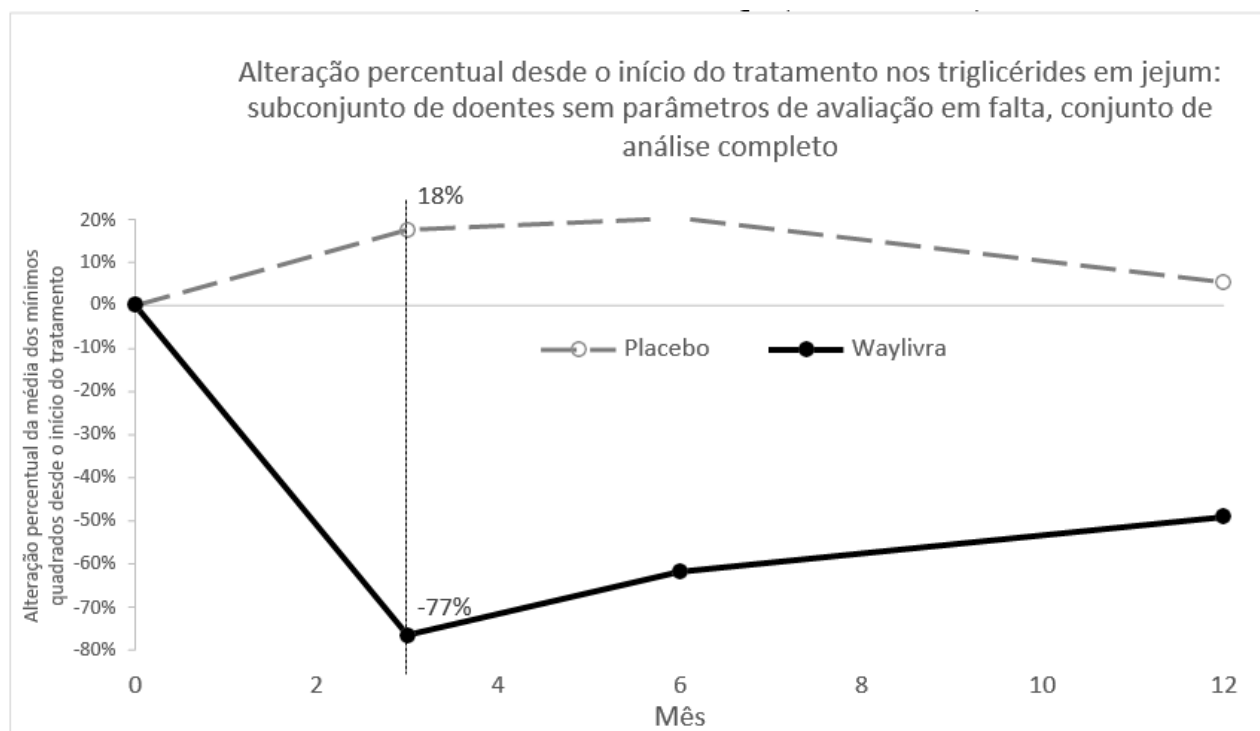
	Placebo (N = 33)	Volanesorsena 285 mg (N = 33)	Diferença relativa na alteração vs. placebo
Alteração percentual média dos mínimos quadrados (IC de 95%)	+18% (-4, 39)	-77% (-97, -56)	-94%* (-122, -67)
Alteração absoluta média dos mínimos quadrados (IC de 95%) mg/dl ou mmol/L	+92 (-301, +486) mg/dl +1 (-3, +5) mmol/L	-1 712 (-2 094, -1 330) mg/dl -19 (-24, -15) mmol/L	-1 804 (-2 306, -1 302) mg/dl -20 (-26, -15) mmol/L

*valor “p” < 0,0001 (desfecho primário da eficácia)

Diferença = média dos mínimos quadrados de [alteração percentual de volanesorsena – alteração percentual de placebo] (modelo ANCOVA)

O início da redução foi rápido com separação do placebo observada tão cedo quanto as 4 semanas, tendo a resposta máxima sido observada às 12 semanas, com uma redução dos triglicérides clínica e estatisticamente significativa mantida ao longo das 52 semanas (Figura 1). A alteração percentual média dos triglicérides em jejum foi significativamente diferente entre os grupos de volanesorsena e placebo aos 3, 6 e 12 meses; o grupo de volanesorsena incluiu pacientes que não concluíram a administração posológica, mas que regressaram para avaliações durante o estudo de 52 semanas. Não se observaram diferenças significativas no efeito do tratamento nos fatores de estratificação acerca da presença ou ausência simultânea de ácidos graxos omega-3 ou fibratos.

Figura 1: Alteração percentual da média dos mínimos quadrados nos triglicérides em jejum no estudo de Fase 3 em pacientes com SQF (APPROACH)



É apresentada a alteração percentual da média dos mínimos quadrados desde o início do estudo em triglicérides em jejum com base nos dados observados.

Diferença = média dos mínimos quadrados de [alteração percentual de volanesorsena – alteração percentual de placebo] (modelo ANCOVA)

Valor “p” do modelo ANCOVA < 0,0001 no 3.º mês (desfecho primário da eficácia), 6.º mês e 12.º mês

Os resultados adicionais de eficácia para alterações nos triglicérides são apresentados na Tabela 2. A maioria dos pacientes medicados com volanesorsena apresentou redução clinicamente significativa dos triglicérides.

Tabela 2: Resultados adicionais para alterações dos triglicérides no estudo APPROACH (desfecho primário no 3.º mês)

Parâmetro no 3.º mês ^a	Placebo (N = 31)	Volanesorsena 285 mg (N = 30)
Percentagem de pacientes ^b com triglicérides plasmáticos em jejum < 750 mg/dl (8,5 mmol/L)*	10%	77%
Percentagem de pacientes ^c com redução ≥ 40% dos triglicérides em jejum**	9%	88%

^a O desfecho do 3.º mês foi definido como a média das avaliações em jejum da 12.ª semana (78.º dia) e da 13.ª semana (85.º dia). Se havia 1 consulta em falta, foi utilizada outra consulta como desfecho.

^b O denominador para o cálculo da percentagem foi o número total de pacientes em FAS com valores iniciais de triglicérides em jejum ≥ 750 mg/dl (ou 8,5 mmol/L) em cada grupo de tratamento.

^c O denominador para o cálculo da percentagem foi o número total de pacientes em cada grupo de tratamento.

* Valor “p” = 0,0001

**Valor “p” < 0,0001

Os valores “P” do modelo de regressão logística com tratamento, presença de pancreatite e presença de ácidos graxos omega-3 e/ou fibratos como fatores e triglicérides iniciais em jejum transformados em logaritmo como covariável.

No estudo APPROACH, a incidência numérica de pancreatite em pacientes tratados com volanesorsena foi inferior quando comparada com a do placebo (3 pacientes, 4 eventos em 33 pacientes no grupo de placebo vs. 1 paciente, 1 evento em 33 pacientes no grupo de volanesorsena).

Uma análise de pacientes com antecedentes de eventos de pancreatite recorrentes (≥ 2 eventos nos últimos 5 anos antes do 1.º dia do estudo) demonstrou uma redução significativa nos ataques de pancreatite nos pacientes tratados com volanesorsena em comparação com os pacientes tratados com placebo ($p = 0,0242$). No grupo de volanesorsena, dos 7 pacientes que tinham tido 24 ataques de pancreatite adjudicados nos últimos 5 anos, nenhum deles apresentou um ataque de pancreatite durante o período de tratamento de 52 semanas. No grupo placebo, dos 4 pacientes que tinham tido 17 ataques de pancreatite adjudicados nos últimos 5 anos, 3 pacientes apresentaram 4 ataques de pancreatite durante o período de tratamento de 52 semanas.

Redução de eventos de pancreatite durante o período de tratamento em pacientes tratados com volanesorsena

CS16, um estudo de Fase 3, randomizado, duplo-cego, controlado por placebo, conduzido em 113 pacientes com hipertrigliceridemia grave [triglicérides plasmático em jejum ≥ 500 mg/dL (5,7 mmol/L)], incluindo pacientes com SQF, avaliou o tratamento com volanesorsena 285 mg administrado uma vez por semana como injeção subcutânea (75 tratados com volanesorsena, 38 com placebo).

Em uma análise post-hoc do conjunto de estudos Fase 3, APPROACH e CS16, foi demonstrada uma diminuição estatisticamente significativa na incidência de pacientes com pancreatite adjudicada: um total de 1 paciente (1% usando a abordagem de Cochran-Mantel-Haenszel) no conjunto de grupo volanesorsena apresentou 1 evento durante o tratamento em comparação com 6 pacientes (8% usando a abordagem Cochran-Mantel-Haenszel) no grupo placebo que apresentou um total de 9 eventos durante o tratamento.

Tabela 3: Resumo de Pancreatite Adjudicada Durante o Tratamento nos Estudos APPROACH e CS16 (Conjunto de Análises Completo)

Incidência de Pancreatite Adjudicada Durante o Tratamento ^a	Placebo		Volanesorsen	
	Pacientes (N)	Eventos	Pacientes (N)	Eventos
APPROACH	3 (33)	4	1 (33)	1
Valor-p	0,6132			
CS16	3 (38)	5	0 (75)	0
Valor-p	0,0360			
APPROACH + CS16 ^b	6 (71)	9	1 (108)	1
Valor-p	0,0185			

^a Uma pancreatite aguda durante o tratamento é definida como qualquer pancreatite aguda que ocorreu desde a primeira dose do medicamento em estudo até 28 dias após a última dose do medicamento em estudo.

^b A proporção combinada é ajustada por estudo usando a abordagem Cochran-Mantel-Haenszel (CMH).

Estudo de extensão aberto em pacientes com SQF

O CS7 é um estudo de Fase 3 de extensão aberto, multicêntrico, para avaliar a segurança e eficácia da dosagem e dosagem prolongada com volanesorsena em pacientes com SQF. Todos os pacientes inscritos ou participaram do estudo APPROACH, ou do estudo CS16, ou eram novos pacientes com SQF e que concluíram as avaliações de qualificação antes de receberem 285 mg de volanesorsena uma vez por semana ou uma frequência reduzida por razões de segurança ou tolerabilidade determinadas em seu estudo pivotal. Um total de 68 pacientes foram tratados e 4 (6%) pacientes no grupo nunca tratado continuam em tratamento. Cinquenta pacientes tiveram uma pausa de dose, 44 tiveram um ajuste de dose e 41 tiveram uma pausa de dose e um ajuste de dose.

Os dados do Estudo CS7 são fornecidos na Tabela 4. A mudança percentual no TG em jejum do valor basal do Estudo Principal até o Estudo Aberto no Mês 3 para os pacientes APPROACH e CS16-volanesorsena foi de -49,2% e -64,9%, respectivamente. A variação percentual no TG em jejum desde o valor basal do Estudo Principal até o Estudo Aberto no Mês 6, Mês 12 e Mês 24 para os pacientes APPROACH-volanesorsena foi de -54,8%, -35,1% e -50,2, respectivamente.

Tabela 4: Resumo dos triglicérides em jejum (média [DP, EPM], mg/dl) ao longo do tempo no estudo CS7 (n=68)

Momento de avaliação	Grupo nunca tratado (“naïve”) (valor inicial do estudo aberto ^a , N = 51)			APPROACH-volanesorsena (valor inicial do estudo principal ^a , N = 14)			CS16-volanesorsena (valor inicial do estudo principal ^a , N = 3)		
	n	Valor observado	Alteração percentual desde o início no CS7	n	Valor observado	Alteração percentual desde o início no APPROACH	n	Valor observado	Alteração percentual desde o início no CS16
Início do estudo ^a	51	2341 (1193, 167)		14	2641 (1228, 328)	-	3	2288 (1524, 880)	-
3º mês	47	804 (564, 82)	-59,8 (37,0, 5,4)	14	1266 (812, 217)	-49,2 (34,8, 9,3)	3	855 (651, 376)	-64,9 (9,1, 5,3)
6º mês	49	1032 (695, 99)	-45,5 (42,9, 6,1)	13	1248 (927, 257)	-54,8 (23,8, 6,6)	3	1215 (610, 352)	-43,0 (19,7, 11,4)
12º mês	45	1332 (962, 143)	-36,3 (44,2, 6,6)	12	1670 (1198, 346)	-35,1 (45,6, 13,2)	3	1351 (929, 536)	-41,6 (36,3, 21,0)
15º mês	34	1328 (976, 167)	-35,6 (48,1, 8,2)	10	1886 (1219, 386)	-26,5 (57,4, 18,1)	2	1422 (190, 135)	3,4 (23,3, 16,5)
18º mês	27	1367 (938, 181)	-37,5 (45,6, 8,8)	7	1713 (1122, 424)	-38,4 (32,2, 12,2)	2	1170 (843, 596)	-24,0 (31,9, 22,6)
24º mês	19	1214 (832, 191)	-41,4 (49,8, 11,4)	5	1826 (1743, 780)	-50,2 (32,2, 14,4)	2	1198 (1177, 832)	-26,3 (56,0, 39,6)

^a Os valores iniciais para o grupo nunca tratado (“naïve”) foram retirados do estudo CS7 aberto e o valor inicial para os grupos do APPROACH-volanesorsena e CS16-volanesorsena foram retirados do respectivo estudo principal.

NC = não calculado

Estudo BROADEN em pacientes com LPF

O estudo BROADEN é um estudo clínico randomizado, duplo-cego, controlado por placebo, multicêntrico de 52 semanas realizado em 40 pacientes com LPF para avaliar a administração de 300 mg de volanesorsena como injeção subcutânea (21 tratados com volanesorsena e 19 com placebo). Os principais critérios de inclusão foram um diagnóstico clínico de FPL em combinação com um diagnóstico de diabetes mellitus tipo 2 e hipertrigliceridemia. O diagnóstico de lipodistrofia foi baseado na deficiência de gordura corporal subcutânea (SC) de forma parcial avaliada por exame físico e baixa espessura da dobra cutânea na parte anterior da coxa por medição do calibre: homens (≤ 10 mm) e mulheres (≤ 22 mm), e pelo menos 1 dos seguintes:

- Diagnóstico genético de LPF (por exemplo, mutações nos genes LMNA, PPARG, AKT2, CIDEC, PLIN1)
- Antecedentes familiares de LPF ou de distribuição anormal e semelhante de gordura mais 1 critério menor
- 2 critérios menores (na ausência de variante genética associada à LPF ou antecedentes familiares) e índice de massa corporal (IMC) < 35 kg/m²

Critérios menores:

- a) Necessidade de altas doses de insulina (por exemplo, requerendo ≥ 200 U/dia, ≥ 2 U/kg/dia ou atualmente tomando insulina U-500)
- b) Presença de acantose nigricans no exame físico
- c) Evidência/antecedentes de SOP ou sintomas semelhantes aos de SOP (hirsutismo, oligomenorreia e/ou ovários policísticos)
- d) Antecedentes de pancreatite associada à hipertrigliceridemia
- e) Evidência de doença hepática gordurosa não alcoólica
 - Hepatomegalia e/ou transaminases elevadas na ausência de uma causa conhecida de doença hepática ou evidência radiográfica de esteatose hepática (por exemplo, na ultrassonografia ou TC)

Quatorze dos 21 pacientes no grupo de volanesorsena completaram 12 meses de tratamento do estudo. Dez pacientes no grupo de volanesorsena tiveram qualquer modificação da dose durante o período de tratamento randomizado de 12 meses; 9 tiveram uma interrupção/pausa da dose e 5 tiveram um ajuste da dose para a administração em semanas alternadas.

A idade média era de 47 anos (intervalo dos 28 aos 68 anos; 3 pacientes tinham ≥ 65 anos); 28% eram homens; 93% eram caucasianos, 5% eram asiáticos e 3% eram de outras raças. O índice de massa corporal médio era de 31 kg/m². Foram relatados antecedentes de pancreatite documentada em 35% dos pacientes, antecedentes de esteatose hepática em 65% dos pacientes e antecedentes de diabetes em 75% dos pacientes; 40% dos pacientes tinham variantes genéticas confirmadas para LPF e 50% dos pacientes tinham anormalidade ou antecedentes familiares confirmados.

Na entrada do estudo, a seguinte proporção de pacientes estava em tratamento com terapias hipolipemiantes: 58% dos pacientes estavam em tratamento com inibidores da HMG-CoA redutase, 45% tratamento com fibratos e 28% em tratamento com outros agentes modificadores de lipídios (incluindo 13% em tratamento com óleo de peixe); 28% dos pacientes estavam em tratamento com inibidores da agregação plaquetária. As terapias hipolipemiantes de base permaneceram consistentes ao longo do estudo.

Após um período inicial de dieta de pelo menos 4 semanas, o nível de triglicérides em jejum médio no início do estudo correspondeu a 1.265 mg/dL. O cumprimento da dieta e da restrição alcoólica foi reforçado através de sessões de aconselhamento periódicas durante o estudo.

WAYLIVRA levou a uma redução estatisticamente significativa nos níveis de triglicérides em comparação com o placebo para o desfecho primário da eficácia, definido como a alteração percentual desde o início do estudo até o 3º mês nos triglicérides em jejum.

Para o desfecho primário da eficácia, a diferença de tratamento entre a volanesorsena e o placebo na alteração percentual do valor médio de triglicérides em jejum foi de -67% (IC de 95%: -104, -29,5); $p=0.0009$, com diminuição de -89% desde o início do estudo (IC de 95%: -134, -43,4) em pacientes medicados com volanesorsena e diminuição de -22% desde o início do estudo (IC de 95%: -60,9, 17,6) em pacientes medicados com placebo (Tabela 5).

Tabela 5: Alteração média nos triglicérides em jejum desde o início do tratamento no estudo de Fase 2/3 controlado por placebo em pacientes com LPF no 3º mês (BROADEN)

	Placebo (N = 19)	Volanesorsena 300 mg (N = 21)	Diferença relativa na alteração vs. placebo
Alteração percentual média dos mínimos	-22% (-60,9, 17,6)	-89% (-134, -43,4)	-67%* (-104, -29,5)

quadrados (IC de 95%)			
-----------------------	--	--	--

*valor “p” = 0,0009 (desfecho primário da eficácia)

Diferença = média dos mínimos quadrados de [alteração percentual de volanesorsena – alteração percentual de placebo] (modelo ANCOVA)

O início da redução foi rápido com separação do placebo observada já em 4 semanas, tendo a resposta máxima sido observada em 6 meses, com uma redução dos triglicérides clínica e estatisticamente significativa mantida ao longo das 52 semanas. A alteração percentual média dos triglicérides em jejum foi significativamente diferente entre os grupos de volanesorsena e placebo aos 3, 6 e 12 meses; o grupo de volanesorsena incluía pacientes que não concluíram a administração posológica, mas que regressaram para avaliações durante o estudo de 52 semanas. Não se observaram diferenças significativas no efeito do tratamento nos fatores de estratificação acerca da presença ou ausência de uma mutação de LPF nos genes LMNA e PPAR γ . No período de extensão aberta, a redução na média de TG em jejum desde o início do estudo em pacientes tratados com volanesorsena persistiu até a semana 123. O tratamento com volanesorsena em pacientes previamente tratados com placebo resultou em redução na média de TG em jejum desde o início do estudo durante o período de extensão aberta.

Os resultados adicionais de eficácia para alterações nos triglicérides são apresentados na Tabela 6. A maioria dos pacientes medicados com volanesorsena apresentou uma redução clinicamente significativa nos triglicérides.

Tabela 6: Resultados adicionais para alterações nos triglicérides no estudo BROADEN

	Placebo (N = 19)	Volanesorsena 300 mg (N = 21)
Percentagem de pacientes com triglicérides plasmáticos em jejum <500 mg/dL (no 3º mês ^a)	11%	91%
Percentagem de pacientes ^b com redução $\geq$ 40% nos triglicérides (em jejum no 6º mês)	5%	86%

a O desfecho do 3º mês foi definido como a média das avaliações em jejum da 12ª semana (78º dia) e da 13ª semana (85º dia). Se faltasse 1 consulta, seria utilizada outra consulta como desfecho.

b O desfecho do 6º mês foi definido como a média das avaliações em jejum da 25ª semana (169º dia) e da 26ª semana (176º dia). Se faltasse 1 consulta, seria utilizada outra consulta como desfecho. O denominador para o cálculo da percentagem foi o número total de pacientes no conjunto de análise completo em cada grupo de tratamento.

No período de tratamento randomizado do estudo BROADEN, o número de pacientes com eventos de pancreatite adjudicada foi menor no grupo tratado com volanesorsena em comparação com o placebo (3 pacientes, 3 eventos em 19 pacientes do grupo placebo vs 1 paciente, 4 eventos em 21 pacientes do grupo de volanesorsena). No período de extensão aberta, 1 evento de pancreatite adjudicada foi relatado para 1 paciente em cada grupo.

Redução na fração de gordura hepática em pacientes tratados com volanesorsena no estudo BROADEN

Os pacientes tratados com volanesorsena no período de tratamento randomizado alcançaram uma redução média na fração de gordura hepática (HFF) de -23% desde o início do estudo até o 6º mês, em comparação com um aumento médio de 3% nos pacientes tratados com placebo (Tabela 7). Os pacientes tratados com volanesorsena alcançaram uma redução média na HFF de -52% desde o início do estudo até o 12º mês, em comparação com um aumento médio de 1% nos pacientes tratados com placebo, e a diferença na redução percentual entre os grupos de tratamento foi estatisticamente significativa ($P = 0,0039$). Uma análise de respondedores mostrou que 11 (52%) pacientes tratados com volanesorsena alcançaram $\geq$ 30% de redução na HFF no 6º mês, em comparação com 3 (16%) pacientes no grupo

placebo. No período de extensão aberta, as reduções médias na HFF foram mantidas para pacientes tratados com volanesorsena, e o tratamento com volanesorsena em pacientes que receberam placebo anteriormente resultou em reduções de HFF desde o início do estudo.

Tabela 7: Alteração média na fração de gordura hepática desde o início do tratamento no estudo de Fase 2/3 controlado por placebo em pacientes com LPF (BROADEN)

		Placebo (N = 19)	Volanesorsena 300 mg (N = 21)	Diferença relativa na alteração vs. placebo
6º mês	Alteração percentual média dos mínimos quadrados (IC de 95%)	3% (-23,5, 29,1)	-23% (-52,1, 6,34)	-26%* (-54, 2,65)
12º mês	Alteração percentual média dos mínimos quadrados (IC de 95%)	1% (-30,5, 33,4)	-52% (-87,9, -15,9)	-53%** (-87,7, -19)

* Valor “p” = 0,0736

**Valor “p” = 0,0039

Diferença = média dos mínimos quadrados de [alteração percentual de volanesorsena – alteração percentual de placebo] (modelo ANCOVA)

Redução de eventos de pancreatite durante o período em tratamento em pacientes tratados com volanesorsena

Além dos estudos APPROACH e BROADEN descritos anteriormente, um terceiro estudo de Fase 3, CS16, foi incluído na análise de eventos de pancreatite.

CS16, um estudo de Fase 3, randomizado, duplo-cego, controlado por placebo, conduzido em 113 pacientes com hipertrigliceridemia grave [triglicérides plasmáticos em jejum ≥ 500 mg/dL (5,7 mmol/L)], incluindo pacientes com SQF, avaliou o tratamento com volanesorsena 285 mg administrado uma vez por semana como injeção subcutânea (75 tratados com volanesorsena, 38 com placebo).

As análises *post-hoc*, que avaliam o impacto de volanesorsena em eventos de pancreatite adjudicada, foram concluídas a partir dos dados agrupados dos estudos de Fase 3, APPROACH, CS16 e BROADEN (Tabela 8). Em uma análise com foco nos estudos Fase 3, APPROACH e CS16, demonstrou uma diminuição estatisticamente significativa na incidência de pacientes com pancreatite adjudicada: um total de 1 paciente (1% usando a abordagem de Cochran-Mantel-Haenszel) no conjunto de grupo de volanesorsena apresentou 1 evento durante o tratamento em comparação com 6 pacientes (9% usando a abordagem Cochran-Mantel-Haenszel) no conjunto de grupo placebo que apresentou um total de 9 eventos durante o tratamento. Uma análise adicional combinando todos os pacientes dos três estudos de Fase 3 demonstrou uma diminuição estatisticamente significativa na incidência de pacientes com pancreatite adjudicada: um total de 2 pacientes (2% usando a abordagem de Cochran-Mantel-Haenszel) no conjunto de grupo de volanesorsena apresentou 6 eventos durante o tratamento em comparação com 10 pacientes (11% usando a abordagem Cochran-Mantel-Haenszel) no conjunto de grupo placebo que apresentou um total de 13 eventos durante o tratamento.

Tabela 8: Resumo de Pancreatite Adjudicada Durante o Tratamento nos Estudos APPROACH, CS16 e BROADEN (Conjunto de Análises Completo)

Incidência de Pancreatite Adjudicada Durante o Tratamento^a	Placebo		Volanesorsena	
	Pacientes (N)	Eventos	Pacientes (N)	Eventos
APPROACH	3 (33)	4	1 (33)	1
Valor-p	0,6132			
CS16	3 (38)	5	0 (75)	0

Valor-p	0,0360			
BROADEN	4 (19)	4	1 (21)	5
	0,1723			
APPROACH + CS16 ^b	6 (71)	9	1 (108)	1
Valor-p	0,0185			
APPROACH + CS16 + BROADEN	10 (90)	13	2 (129)	6
Valor-p	0,0052			

^a Uma pancreatite aguda durante o tratamento é definida como qualquer pancreatite aguda que ocorreu desde a primeira dose do medicamento em estudo até 28 dias após a última dose do medicamento em estudo.

^b A proporção combinada é ajustada por estudo usando a abordagem de Cochran-Mantel-Haenszel (CMH).

População idosa

Os estudos clínicos incluíram 4 pacientes com SQF com 65 anos de idade tratados com volanesorsena em estudos de controle aleatorizados (estudo CS2 de fase II, 1 paciente; estudo APPROACH, 3 pacientes) e 6 pacientes com idade igual ou superior a 65 anos no estudo de extensão aberto (CS7). Houve 1 paciente com LPF com ≥ 65 anos tratado com volanesorsena no estudo BROADEN. Não foram observadas diferenças globais na segurança ou na eficácia entre estes pacientes e pacientes mais jovens, contudo, os dados nesta subpopulação são limitados.

REFERÊNCIAS

BLOM, Dirk J. et al. Characterizing familial chylomicronemia syndrome: baseline data of the APPROACH study. *Journal of clinical lipidology*, v. 12, n. 5, p. 1234-1243. e5, 2018.

GOUNI-BERTHOLD, Ioanna. Significant Quality of Life Improvement Observed in a Patient With FCS Associated With a Marked Reduction in Triglycerides. *Journal of the Endocrine Society*, v. 4, n. 2, p. bvz035, 2020.

WITZTUM, Joseph L. et al. Volanesorsen and triglyceride levels in familial chylomicronemia syndrome. *New England Journal of Medicine*, v. 381, n. 6, p. 531-542, 2019.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: Outros agentes modificadores de lipídios, código ATC: C10AX18

Mecanismo de ação

A volanesorsena é um oligonucleótido *antisense* desenvolvido para inibir a formação da apoC-III, uma proteína reconhecida por regular tanto o metabolismo dos triglicérides como a depuração hepática de quilomícrons e de outras lipoproteínas ricas em triglicérides. A ligação seletiva de volanesorsena ao ácido ribonucleico mensageiro (mRNA) da apoC-III dentro da região 3' não traduzida, na posição de bases 489-508, causa a degradação do mRNA. Esta ligação impede a tradução da proteína apoC-III, removendo, assim, um inibidor da depuração de triglicérides e ativando o metabolismo através de uma via independente de LPL.

Efeitos farmacodinâmicos

Efeitos de WAYLIVRA nos parâmetros lipídicos

Em pacientes com SQF no estudo clínico de Fase 3 APPROACH, WAYLIVRA reduziu os níveis de triglicérides em jejum, colesterol total, colesterol não-HDL, apoC-III, apoB-48 e triglicérides nos quilomícrons e aumentou o LDL-C, o HDL-C e a apoB (ver Tabela 9). O início da redução foi rápido, com a separação do placebo, observado tão cedo quanto as 4 semanas, tendo a resposta máxima sido observada às 12 semanas

Em pacientes com LPF no estudo clínico de Fase 2/3 BROADEN, WAYLIVRA reduziu os níveis de triglicérides em jejum, colesterol não HDL, apoC-III, apoB-48 e triglicérides nos quilomícrons e aumentou o LDL-C e o HDL-C, houve pequenas mudanças nos níveis de apoB (Tabela 10). O início da redução de triglicérides foi rápido com a separação do placebo observada tão cedo quanto as 4 semanas, tendo a resposta máxima sido observada no 6º mês.

Tabela 9: Valor inicial e alteração percentual médios dos parâmetros lipídicos desde o início do tratamento até o 3º mês no estudo APPROACH

Parâmetro lipídico (g/L para apoC-III, apoB e apoB-48; mmol/L para colesterol e triglicérides)	Placebo (N = 33)		Volanesorsena 285 mg (N = 33)	
	Valor inicial	Alteração percentual	Valor inicial	Alteração percentual
Triglicérides	24,3	+24%	25,6	-72%
Colesterol total	7,3	+13%	7,6	-39%
LDL-C	0,72	+7%	0,73	+139%
HDL-C	0,43	+5%	0,44	+45%
Não HDL-C	6,9	+14%	7,1	-45%
ApoC-III	0,29	+6%	0,31	-84%
ApoB	0,69	+2%	0,65	+20%
ApoB-48	0,09	+16%	0,11	-75%
Triglicérides nos quilomícrons	20	+38%	22	-77%

Tabela 10 Valor inicial e alteração percentual médios dos parâmetros lipídicos desde o início do tratamento até o 3º mês no estudo BROADEN

Parâmetros lipídicos (mg/dL)	Placebo (N = 19)		Volanesorsena 285 mg (N = 21)	
	Valor inicial	Alteração percentual	Valor inicial	Alteração percentual
Triglicérides	1291	-22%	1241	-89%
LDL-C	73,8	+6%	64,6	+60%
HDL-C	23,7	+6%	30,3	+39%
Não HDL-C	230	-7%	216	-20%
ApoC-III	37,1	-0,3%	34,6	-70%
ApoB	114	-2%	95,2	-7%
ApoB-48	4,4	+20%	5,2	-66%
Triglicérides nos quilomícrons	743	+5%	721	-65%

Eletrofisiologia cardíaca

Numa concentração do fármaco 4,1 vezes superior ao pico das concentrações plasmáticas do fármaco ($C_{\text{máx}}$) da dose máxima recomendada (injeção subcutânea de 285 mg), volanesorsena não prolongou o intervalo QT corrigido para a frequência cardíaca (QTc).

Propriedades farmacocinéticas

Absorção

Após a injeção subcutânea, o pico das concentrações plasmáticas de volanesorsena é tipicamente atingido em 2 a 4 horas. A biodisponibilidade absoluta de volanesorsena após uma administração subcutânea única é de aproximadamente

80% (mais provavelmente superior porque foi utilizada uma AUC de 0 a 24 horas e volanesorsena tem uma meia-vida > 2 semanas).

Após uma dose de 285 mg uma vez por semana em pacientes com SQF, a média geométrica estimada (% de coeficiente de variação da média geométrica) da $C_{\text{máx}}$ estacionária é de 8,92 µg/ml (35%), a AUC_{0-168h} é de 136 µg*h/ml (38%) e a C_{min} é de 127 ng/ml (58%) em pacientes que permaneçam negativos para anticorpos antifármaco. Um regime posológico alternativo de 285 mg de volanesorsena a cada duas semanas resulta numa $C_{\text{min,ss}}$ de aproximadamente 58,0 ng/ml com $C_{\text{máx}}$ e AUC similares quando comparadas com o regime posológico de uma vez por semana.

Distribuição

Volanesorsena foi rápida e largamente distribuída para os tecidos após administração subcutânea ou intravenosa em todas as espécies avaliadas. O volume de distribuição estacionário (V_{ss}) estimado em pacientes com SQF é de 330 L. A volanesorsena está altamente ligada às proteínas plasmáticas humanas (> 98%) e a ligação é independente da concentração.

Estudos *in vitro* demonstram que volanesorsena não é um substrato nem inibidor da glicoproteína-P (P-gp), proteína de resistência ao câncer da mama (BCRP), polipeptídios de transporte de ânions orgânicos (OATP1B1, OATP1B3), bomba de exportação de sais biliares (BSEP), transportadores de cátions orgânicos (OCT1, OCT2) ou transportadores de ânions orgânicos (OAT1, OAT3).

Biotransformação

Volanesorsena não é um substrato para o metabolismo da CYP e é metabolizado nos tecidos por endonucleases, originando oligonucleotídeos mais curtos que servem depois de substrato para o metabolismo adicional por exonucleases. A volanesorsena inalterada é o componente circulante predominante.

Estudos *in vitro* indicam que a volanesorsena não é um inibidor de CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 ou CYP3A4 nem indutor de CYP1A2, CYP2B6 ou CYP3A4.

Eliminação

A eliminação envolve o metabolismo nos tecidos e também a excreção urinária. A recuperação urinária do fármaco-mãe no ser humano foi limitada, sendo uma dose < 3% da dose subcutânea administrada recuperada dentro de 24 horas após a administração. O fármaco-mãe e os metabólitos de cadeia curta de 5- a 7-mer corresponderam a aproximadamente 26% e 55% dos oligonucleotídeos recuperados na urina, respetivamente. Após a administração subcutânea, a meia-vida de eliminação terminal é de aproximadamente 2 a 5 semanas.

Em animais, a eliminação de volanesorsena foi lenta e ocorreu principalmente por excreção urinária, o que reflete uma depuração plasmática rápida principalmente para os tecidos. Tanto volanesorsena como os metabólitos de oligonucleotídeos curtos (predominantemente metabólitos 7-mer [gerados a partir de 3'-deleções ou 5'-deleções]) foram identificados na urina humana.

Linearidade/não linearidade

A farmacocinética de dose única e múltipla de volanesorsena em voluntários saudáveis e em pacientes com hipertrigliceridemia demonstrou que a $C_{\text{máx}}$ de volanesorsena é proporcional à dose num intervalo de 100 mg a 400 mg e que a AUC é ligeiramente mais elevada do que a proporcional à dose no mesmo intervalo de dose. O estado estacionário foi atingido aproximadamente 3 meses após o início de volanesorsena. Foi observada acumulação na C_{min} (7 a 14 vezes), tendo sido observado um pequeno aumento ou nenhum aumento na $C_{\text{máx}}$ ou AUC após administração SC semanal num intervalo de dose de 200 mg a 400 mg. Foi observada alguma acumulação na AUC e $C_{\text{máx}}$ num intervalo de dose de 50 mg a 100 mg. Como a dose administrada será de 285 mg a cada duas semanas, ou de 142,5 mg semanalmente, prevê-se um pequeno aumento na $C_{\text{máx}}$ ou AUC após administração de múltiplas doses em contexto clínico.

Populações especiais

Comprometimento renal

Uma análise farmacocinética da população sugere que o comprometimento renal leve e moderado não tem efeito clinicamente relevante sobre a exposição sistêmica à volanesorsena. Não estão disponíveis dados em pacientes com compromisso renal grave.

Comprometimento hepático

A farmacocinética de volanesorsena em pacientes com comprometimento hepático não é conhecida.

Idade, sexo, peso e raça

Baseado na análise farmacocinética da população, a idade, o peso corporal, o sexo ou a raça não têm efeito clinicamente relevante sobre a exposição a volanesorsena. Os dados disponíveis para indivíduos com idade > 75 anos são limitados.

Formação de anticorpos anti-volanesorsena que afeta a farmacocinética

A formação de anticorpos de ligação à volanesorsena pareceu aumentar a $C_{\min}$ total de 2 para 19 vezes.

4. CONTRAINDICAÇÕES

- Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na seção COMPOSIÇÃO.
- Trombocitopenia crônica ou inexplicada. O tratamento não deve ser iniciado em pacientes com trombocitopenia (contagem de plaquetas < $140 \times 10^9/L$).

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

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Trombocitopenia

WAYLIVRA é muito frequentemente associado a reduções na contagem de plaquetas de pacientes com SQF e LPF, o que pode causar trombocitopenia (ver seção 9. REAÇÕES ADVERSAS). Pacientes com peso corporal mais baixo (inferior a 70 kg) podem estar mais propensos a trombocitopenia durante o tratamento com este medicamento. O monitoramento cuidadoso da trombocitopenia é importante durante o tratamento com este medicamento em pacientes com SQF e LPF (ver seção 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR). As recomendações de ajustes para monitoramento da frequência e da posologia são especificadas na Tabela 11 (ver seção 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR).

Para níveis de plaquetas < $75 \times 10^9/L$, deve considerar-se a descontinuação de medicamentos antiagregantes plaquetários/AINES/anticoagulantes. O tratamento com estes medicamentos tem de ser descontinuado com níveis de plaquetas < $50 \times 10^9/L$ (ver seção 6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS).

Os pacientes devem ser avisados de que deverão informar imediatamente o seu médico se apresentarem qualquer sinal de sangramento, que pode incluir petéquias, equimoses espontâneas, sangramento subconjuntival ou outro sangramento incomum (incluindo sangramentos nasais e gengivais, nas fezes ou menstruação anormalmente abundante), rigidez cervical, cefaleia grave atípica ou qualquer sangramento prolongado.

Níveis de LDL-C

Com o tratamento com WAYLIVRA, os níveis de LDL-C podem aumentar, embora permaneçam habitualmente dentro do intervalo normal.

Toxicidade renal

Foi observada toxicidade renal após administração de volanesorsena e outros oligonucleotídeos *antisense* por via subcutânea e intravenosa. Recomenda-se o monitoramento de evidência de nefrotoxicidade trimestral de rotina, através de tiras de teste para urina. No caso de resultado positivo, deve-se realizar uma avaliação mais ampla da função renal, incluindo a creatinina sérica, e uma coleta de 24 horas para quantificar a proteinúria e avaliar a depuração da creatinina. O tratamento deve ser descontinuado se se verificar proteinúria ≥ 500 mg/24 horas, ou se se verificar um aumento da creatinina sérica $\geq 0,3$ mg/dL ($26,5 \mu\text{mol/L}$) > LSN ou se a depuração da creatinina estimada pela equação CKD-EPI for ≤ 30 mL/min/1,73 m². O tratamento também deve ser descontinuado para quaisquer sintomas clínicos ou sinais de comprometimento renal, pendentes das avaliações anteriores de confirmação.

Hepatotoxicidade

Foram observadas elevações das enzimas hepáticas após administração de outros oligonucleotídeos *antisense* por via subcutânea e intravenosa. O monitoramento da hepatotoxicidade através das enzimas hepáticas séricas e da bilirrubina deve ser avaliada trimestralmente. O tratamento deve ser descontinuado se houver um único aumento de ALT ou AST >

8 x LSN ou um aumento > 5 x LSN, que persista por ≥ 2 semanas, ou aumentos inferiores de ALT ou AST associados a bilirrubina total > 2 x LSN ou INR > 1,5. O tratamento também deve ser descontinuado para quaisquer sintomas clínicos ou sinais de comprometimento hepático ou hepatite.

Imunogenicidade e inflamação

Não foi associada nenhuma evidência de alteração do perfil de segurança ou da resposta clínica à presença de anticorpos antifármaco. Se houver suspeita de formação de anticorpos antifármaco com um efeito clinicamente significativo, contate o detentor do registro do medicamento para discutir a realização de teste de anticorpos.

O monitoramento da inflamação deve ser avaliado trimestralmente através da avaliação da velocidade de sedimentação de eritrócitos (VS).

Teor de sódio

Este medicamento contém menos de 1 mmol de sódio (23 mg) por dose de 285 mg, o que significa que é praticamente “livre de sódio”.

Fertilidade, gravidez e amamentação

Gravidez

Não existem dados sobre a utilização de volanesorsena em mulheres grávidas.

Estudos realizados em animais não indicam efeitos nocivos diretos ou indiretos em relação à toxicidade reprodutiva (ver seção **Dados de segurança pré-clínica** abaixo).

Como medida de precaução, é preferível evitar o uso deste medicamento durante a gravidez.

Amamentação

Em estudos não clínicos, os níveis de volanesorsena no leite foram muito baixos em camundongos lactantes. Dados de farmacodinâmica/toxicidade em animais demonstraram a excreção de quantidades muito baixas de volanesorsena no leite (ver seção **Dados de segurança pré-clínica** abaixo). Devido à fraca biodisponibilidade oral deste medicamento, considera-se improvável que estas concentrações baixas no leite resultem em exposição sistêmica decorrente da amamentação.

Não se sabe se a volanesorsena ou os respectivos metabólitos são excretados no leite humano. Não se pode excluir um risco para o recém-nascido.

Uma decisão deve ser tomada em relação à descontinuação da amamentação ou à descontinuação/abstenção do tratamento considerando o benefício da amamentação para o bebê e os benefícios terapêuticos para a mulher.

Fertilidade

Não estão disponíveis dados clínicos sobre o efeito deste medicamento na fertilidade humana. Volanesorsena não teve efeito na fertilidade de camundongos.

Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Os efeitos de volanesorsena sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas são nulos ou desprezíveis.

Dados de segurança pré-clínica

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

Foram observadas reduções da contagem de plaquetas dependentes da dose e do tempo nas contagens plaquetárias em estudos de dose repetida em macacos *Cynomolgus*. A diminuição foi gradual, autossustentável e não diminuiu para níveis adversos. Em macacos individuais, foi observada trombocitopenia grave no 9º mês dos grupos tratados com o fármaco do estudo em exposições clinicamente relevantes, tendo sido igualmente observada em estudos clínicos. A diminuição da contagem de plaquetas não foi aguda e baixou até um valor inferior a 50 000 células/ μ l. A contagem de plaquetas foi recuperada após a interrupção do tratamento, mas, em alguns macacos, diminuiu novamente para um valor inferior a 50 000 células/ μ l depois de o tratamento ter sido retomado.

Contagens de plaquetas diminuídas foram igualmente observadas em estudos de dose repetida realizados em roedores. Atualmente, não se conhece o modo de ação para a trombocitopenia observada.

Em estudos não clínicos, os níveis de volanesorsena no leite foram muito baixos em camundongos lactantes. As concentrações no leite materno de camundongos foram > 800 vezes inferiores às concentrações teciduais efetivas no fígado materno. Devido à fraca biodisponibilidade oral de volanesorsena, considera-se improvável que estas concentrações baixas no leite originem exposição sistêmica decorrente da amamentação (ver seção 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES).

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Não foram realizados estudos clínicos de interação medicamentosa.

Não se esperam interações farmacocinéticas clinicamente relevantes entre volanesorsena e substratos, indutores ou inibidores das enzimas citocromo P450 (CYP) e transportadores de fármacos. Não se sabe se a diminuição dos triglicérides pela volanesorsena e a potencial diminuição subsequente na inflamação resultam na normalização da expressão da enzima CYP.

Em estudos clínicos, este medicamento foi utilizado em combinação com fibratos e óleos de peixe sem nenhum impacto na farmacodinâmica ou farmacocinética do medicamento. Não foram notificados eventos adversos relacionados com interações farmacológicas durante o programa clínico, contudo, esta conclusão baseia-se em dados limitados.

Não se conhece o efeito da administração concomitante deste medicamento com álcool ou medicamentos conhecidos por terem potencial de hepatotoxicidade (p. ex., paracetamol). Em caso de desenvolvimento de sinais e sintomas de hepatotoxicidade, a utilização do medicamento hepatotóxico deve ser descontinuada.

Agentes antitrombóticos e medicamentos que podem diminuir a contagem de plaquetas

Não se sabe se o risco de hemorragia é aumentado pelo uso concomitante de volanesorsena com agentes antitrombóticos ou medicamentos que possam diminuir a contagem de plaquetas ou afetar a função plaquetária. A descontinuação de medicamentos antiagregantes plaquetários/AINES/anticoagulantes deve ser considerada para níveis de plaquetas < 75 x 10⁹/L, devendo o tratamento com estes medicamentos ser interrompido em níveis de plaquetas < 50 x 10⁹/L (ver seção 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES).

Incompatibilidades

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

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Cuidados especiais para armazenamento

Conservar no refrigerador (2 °C a 8 °C). Não congelar.

Conservar na embalagem original para proteger da luz.

Prazo de validade

5 anos.

Este medicamento pode ser retirado do refrigerador e armazenado, na embalagem original, à temperatura ambiente (abaixo de 30 °C) durante um período de até 6 semanas. Neste período de 6 semanas, o medicamento pode ser conservado conforme necessário entre a refrigeração e a temperatura ambiente (até 30 °C). Este medicamento deve ser descartado imediatamente se não for utilizado dentro de 6 semanas após a primeira vez em que foi retirado da refrigeração.

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

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

Características do medicamento

Solução límpida, incolor a amarelada, com um pH de aproximadamente 8 e osmolalidade de 363 mOsm/kg–485 mOsm/kg.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento. Caso ele esteja no prazo de validade e você observe alguma mudança no aspecto, consulte o farmacêutico para saber se poderá utilizá-lo.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

Natureza e conteúdo da embalagem

Seringa de vidro tipo I preenchida, de dose única, com tampa de borracha clorobutílica siliconizada e agulha fixa com tampa, para administrar 1,5 ml de solução.

Tamanhos de embalagem com uma seringa preenchida.

Precauções especiais de descarte e manuseio

Este medicamento deve ser inspecionado visualmente antes da administração. A solução deve estar límpida e ser incolor a amarelada. Se a solução estiver turva ou contiver partículas visíveis, o conteúdo não pode ser injetado e o medicamento deve ser devolvido à farmácia.

Utilize cada seringa preenchida apenas uma vez e depois coloque-a num recipiente para descarte de perfurocortantes de acordo com as orientações locais.

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser descartados de acordo com as exigências locais.

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

O tratamento deve ser iniciado por e mantido sob supervisão de um médico experiente no tratamento de pacientes com SQF, LPF hipertrigliceridemia e doenças relacionadas. Antes de se iniciar o tratamento com WAYLIVRA devem-se excluir, ou tratar adequadamente, as causas secundárias de hipertrigliceridemia (por exemplo, diabetes não controlada, hipotireoidismo).

A dose inicial recomendada é de 285 mg em 1,5 ml administrados por injeção subcutânea uma vez por semana durante 3 meses. Após 3 meses, a frequência da dose deve ser reduzida para 285 mg a cada 2 semanas.

No entanto, o tratamento deve ser descontinuado em pacientes com uma redução dos triglicérides séricos < 25% ou que não atinjam os triglicérides séricos abaixo de 22,6 mmol/L após 3 meses com 285 mg de volanesorsena por semana.

Após 6 meses de tratamento com volanesorsena, deve-se considerar um aumento da frequência da dose para 285 mg por semana caso a resposta seja inadequada em termos de redução sérica de triglicérides, conforme avaliação pelo especialista supervisor e com a condição da contagem das plaquetas estar no intervalo normal. Os pacientes devem voltar a ser reduzidos para 285 mg a cada 2 semanas se a dose mais elevada de 285 mg, uma vez por semana, não proporcionar uma redução adicional significativa dos triglicérides após 9 meses.

Os pacientes devem ser informados para administrar a injeção no mesmo dia da semana de acordo com a frequência de administração determinada pelo médico.

Se o paciente esquecer uma dose e se lembrar dentro de 48 horas, o paciente deve ser informado de que deverá administrar a dose perdida o mais rapidamente possível. Se o paciente não se lembrar da dose perdida no prazo de 48 horas, então essa dose deve ser ignorada, devendo ser administrada a próxima injeção planejada.

Monitoramento de plaquetas e ajustes da dose

Antes do início do tratamento, deve determinar-se a contagem de plaquetas. Se a contagem das plaquetas for inferior a $140 \times 10^9/L$, deve ser feita uma nova medição aproximadamente uma semana depois, para reavaliação. Se a contagem das plaquetas permanecer inferior a $140 \times 10^9/L$ após a segunda medição, WAYLIVRA não deve ser iniciado (ver seção 4. CONTRAINDICAÇÕES).

Após o início do tratamento, deve realizar-se o monitoramento dos níveis de plaquetas dos pacientes pelo menos a cada duas semanas, dependendo dos níveis de plaquetas.

O tratamento e a monitorização devem ser ajustados de acordo com os valores laboratoriais indicados na Tabela 11.

Para qualquer paciente cujo tratamento tenha sido suspenso ou descontinuado devido a trombocitopenia grave, os benefícios e os riscos da retomada do tratamento depois da contagem de plaquetas atingir $\geq 100 \times 10^9/L$ deve ser cuidadosamente ponderado. No caso de pacientes cujo tratamento foi descontinuado, deve ser consultado um hematologista antes de se retomar o tratamento.

Tabela 11. Recomendações de monitoramento e tratamento com WAYLIVRA

Contagem das Plaquetas ($\times 10^9/L$)	Dose (seringa pré- cheia de 285 mg)	Frequência de Monitorização
Normal (> 140)	Dose inicial: Semanalmente Após 3 meses: A cada 2 semanas	A cada 2 semanas
100 a 139	A cada 2 semanas	Semanalmente
75 a 99	Pausa durante um período ≥ 4 semanas, retomando o tratamento quando a contagem de plaquetas for $\geq 100 \times 10^9/L$	Semanalmente
50 a 74^a	Pausa durante um período ≥ 4 semanas, retomando o tratamento quando a contagem de plaquetas for $\geq 100 \times 10^9/L$	A cada 2-3 dias
Menos de 50^{a,b}	Descontinuar o tratamento Recomendado o tratamento com glicocorticoides	Diariamente

^a Ver seção 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES para recomendações quanto ao uso de fármacos antiplaquetários/AINES/anticoagulantes.

^b É necessário consultar um hematologista para reconsiderar o equilíbrio risco/ benefício para a possível continuidade do tratamento com volanesorsena.

Populações especiais

População idosa

Não é necessário ajuste da dose inicial para pacientes idosos. Os dados clínicos para pacientes com 65 anos ou mais são limitados (ver seção 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS).

Pacientes com comprometimento renal

Não é necessário ajuste da dose inicial em pacientes com comprometimento renal leve a moderado. A segurança e a eficácia em pacientes com comprometimento renal grave não foram estabelecidas, portanto estes pacientes devem ser cuidadosamente observados.

Pacientes com comprometimento hepático

Este medicamento não foi estudado em pacientes com comprometimento hepático. O medicamento não é metabolizado pelo sistema enzimático do citocromo P450 no fígado, portanto é improvável que o ajuste da dose seja necessário em pacientes com comprometimento hepático.

População pediátrica

A segurança e a eficácia deste medicamento em crianças e em adolescentes com menos de 18 anos de idade não foram ainda estabelecidas. Não existem dados disponíveis.

Modo de administração

Este medicamento destina-se exclusivamente ao uso por via subcutânea. Não administrar por via intramuscular nem intravenosa.

Cada seringa preenchida destina-se a uma única utilização.

WAYLIVRA deve ser inspecionado visualmente antes da administração. A solução deve estar límpida e ser incolor a amarelada. Se a solução estiver turva ou contiver partículas visíveis, o conteúdo não pode ser injetado e o medicamento deve ser devolvido à farmácia.

A primeira injeção administrada pelo paciente ou cuidador deve ser feita sob orientação de um profissional de saúde qualificado. Os pacientes e/ou cuidadores devem receber treinamento sobre a administração deste medicamento de acordo com a bula do paciente.

Antes da injeção, deve-se aguardar até que a seringa preenchida alcance a temperatura ambiente. A seringa deve ser retirada do refrigerador (2 °C a 8 °C) pelo menos 30 minutos antes da utilização. Não se deve utilizar outros métodos de aquecimento. É normal que se observe uma grande bolha de ar. Não se deve tentar remover a bolha de ar.

É importante alternar os locais de injeção. Os locais de injeção incluem o abdômen, a região superior da coxa ou a zona superior externa do braço. Se injetada na zona superior do braço, a injeção deve ser administrada por outra pessoa. A injeção deve ser evitada na cintura e em outros locais onde possa haver pressão ou fricção do vestuário. Este medicamento não deve ser injetado em tatuagens, verrugas, sinais de nascimento, equimoses, erupções cutâneas ou em zonas onde a pele esteja dolorosa à palpação, vermelha, endurecida, com equimoses, lesada, queimada ou inflamada.

Consulte a bula do paciente, onde são fornecidas instruções detalhadas de uso, a fim de orientar adequadamente o paciente ou cuidador sobre a administração apropriada do medicamento.

9. REAÇÕES ADVERSAS

Resumo do perfil de segurança

Em estudos clínicos com pacientes com SQF e LPF, as reações adversas mais frequentemente notificadas durante o tratamento foram diminuição da contagem de plaquetas (ver seção 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES), que ocorreu em 28% dos pacientes, trombocitopenia que ocorreu em 21% e reações no local de injeção, que ocorreram em 77% dos pacientes em estudos pivotais.

Lista de reações adversas em tabela

A Tabela 12 apresenta as reações adversas ocorridas em estudos de Fase 3 em pacientes com SQF (APPROACH e CS7) e com LPF (BOADEN) que receberam volanesorsena por via subcutânea.

A frequência das reações adversas é definida utilizando a seguinte convenção: muito comuns ($\geq 1/10$); comuns ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); incomuns ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$); raras ($\geq 1/10\,000$ a $< 1/1000$); muito raras ($< 1/10\,000$) e desconhecido (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis). Dentro de cada grupo de frequência, as reações adversas são apresentadas por ordem decrescente da gravidade.

Tabela 12: Resumo das reações adversas em estudos clínicos em pacientes com SQF e LPF (N = 108)

Classe de sistema de órgãos	Muito Comuns (N; %)	Comuns (N; %)	Incomuns (N; %)
Distúrbios do sangue e do sistema linfático	Trombocitopenia (18; 16,7)	Leucopenia (2; 1,9) Linfadenopatia (2; 1,9) Linfopenia (2; 1,9)	Anemia (1; 0,9) Eosinofilia (1; 0,9) Eritropoiese anormal (1; 0,9) Púrpura trombocitopênica imune (1; 0,9) Neutropenia (1; 0,9) Hematoma espontâneo (1; 0,9)

Distúrbios do sistema imune		Reação de imunização (3; 2,8)	Hipersensibilidade (1; 0,9) Sarcoidose (1; 0,9) Reação semelhante à doença do soro (1; 0,9)
Distúrbios endócrinos			Hipotireoidismo (1; 0,9)
Distúrbios do metabolismo e da nutrição		Hipoglicemia (2; 1,9)	Diabetes mellitus (1; 0,9) Deficiência de ferro (1; 0,9)
Distúrbios psiquiátricos		Depressão (2; 1,9)	Insônia (1; 0,9)
Distúrbios do sistema nervoso	Cefaleia (11; 10,2)	Tonturas (2; 1,9) Parestesia (2; 1,9)	Disgeusia (1; 0,9) Hipoestesia (1; 0,9) Complexo multineuropático (1; 0,9) Pré-síncope (1; 0,9) Síndrome das pernas inquietas (1; 0,9) Enxaqueca retiniana (1; 0,9) Síndrome (1; 0,9) Tremor (1; 0,9)
Distúrbios oculares			Hemorragia conjuntival (1, 0,9) Dor ocular (1, 0,9) Visão turva (1, 0,9)
Distúrbios vasculares		Hematoma (4; 3,7) Hemorragia (2; 1,9)	Rubor (1; 0,9) Ondas de calor (1; 0,9) Hipertensão (1; 0,9) Vasculite (1; 0,9)
Distúrbios respiratórios, torácicos e do mediastino		Epistaxe (7; 6,5) Dispneia (2; 1,9)	Tosse (1; 0,9) Hemoptise (1; 0,9) Congestão nasal (1; 0,9) Dor orofaríngea (1; 0,9) Edema faríngeo (1; 0,9) Sibilos (1; 0,9)

Distúrbios gastrointestinais	Náuseas (12; 11,1)	Diarreia (6; 5,6) Dor abdominal (5; 4,6) Distensão abdominal (4; 3,7) Vômitos (4;3,7) Dor abdominal superior (2; 1,9) Boca seca (2; 1,9)	Massa abdominal (1; 0,9) Dispepsia (1; 0,9) Disfagia (1; 0,9) Sangramento gengival (1; 0,9) Edema gengival (1; 0,9) Hemorragia bucal (1; 0,9) Aumento da glândula parótida (1; 0,9)
Distúrbios dos tecidos cutâneos e subcutâneos		Eritema (5; 4,6) Prurido (5; 4,6) Erupção cutânea (4, 3,7) Urticária (4; 3,7) Hiperidrose (2; 1,9)	Acantose nigricans (1; 0,9) Alopecia (1; 0,9) Equimose (1; 0,9) Suores noturnos (1; 0,9) Pápulas (1; 0,9) Petéquias (1; 0,9) Erupção cutânea vesicular (1; 0,9) Hemorragia cutânea (1; 0,9) Hipertrofia cutânea (1; 0,9) Inchaço na face (1; 0,9)
Distúrbios musculoesqueléticos e dos tecidos conjuntivos	Artralgia (11; 10,2)	Mialgia (9; 8,3) Dor nas extremidades (7; 6,5) Artrite (3; 2,8) Dor musculoesquelética (3; 2,8) Dor dorsolombar (2; 1,9) Dor cervical (2; 1,9) Dor mandibular (2; 1,9)	Dor óssea (1; 0,9) Dor no flanco (1; 0,9) Rigidez articular (1; 0,9) Espasmos musculares (1; 0,9) Fraqueza muscular (1; 0,9) Miosite (1; 0,9) Artrite periférica (1; 0,9) Esclerodermia (1; 0,9)
Distúrbios renais e urinários			Hematúria (1; 0,9) Proteinúria (1; 0,9)

Distúrbios gerais e alterações no local de administração	Eritema no local de injeção (78; 72,2) Dor no local de injeção (43; 39,8) Inchaço no local de injeção (33; 30,6) Prurido no local de injeção (32; 29,6) Descoloração do local de injeção (24; 22,2) Endurecimento do local de injeção (23; 21,3) Equimose no local de injeção (15; 13,9) Arrepios (11; 10,2)	Edema do local de injeção (10; 9,3) Reação no local de injeção (10; 9,3) Pirexia (9; 8,3) Fadiga (8; 7,4) Hematoma no local de injeção (8; 7,4) Astenia (7; 6,5) Hipostesia no local de injeção (6; 5,6) Aquecimento do local de injeção (6; 5,6) Hemorragia no local de injeção (5; 4,5) Massa no local de injeção (5; 4,6) Ressecamento no local de injeção (4; 3,7) Vesículas no local de injeção (4; 3,7) Palidez no local de injeção (3; 2,8) Erupção no local de injeção (3; 2,8) Urticária no local de injeção (3; 2,8) Dor (3; 2,8) Sensação de calor (2; 1,9) Doença de tipo gripal (2; 1,9) Desconforto no local de injeção (2; 1,9) Inflamação no local de injeção (2; 1,9) Massa no local de injeção (2; 1,9) Parestesia no local de injeção (2; 1,9) Mal-estar (2; 1,9) Edema (2; 1,9)	Extravasamento do local da injeção (1; 0,9) Pápulas no local de injeção (1; 0,9) Descamação no local de injeção (1; 0,9) Dor torácica não-cardíaca (1; 0,9) Edema periférico (1; 0,9) Inchaço periférico (1; 0,9) Hemorragia no local de punção vascular (1; 0,9)
---	--	---	--

Investigações	Diminuição da contagem de plaquetas (30, 27,8)	Diminuição da hemoglobina (3; 2,8) Aumento do Índice Internacional Normalizado (INR) (2; 1,9) Diminuição da contagem de glóbulos brancos (2; 1,9)	Aumento da fosfatase alcalina no sangue (1; 0,9) Aumento do colesterol no sangue (1; 0,9) Aumento dos níveis de creatinina no sangue (1; 0,9) Aumento da ureia no sangue (1; 0,9) Anticorpo de cardiolipina (1; 0,9) Aglutininas frias (1; 0,9) Diminuição da depuração renal da creatinina (1; 0,9) Aumento da contagem de eosinófilos (1; 0,9) Aumento da hemoglobina glicosilada (1; 0,9) Aumento da frequência cardíaca (1; 0,9) Aumento das enzimas hepáticas (1; 0,9) Aumento do fator reumatoide (1; 0,9) Aumento das transaminases (1; 0,9)
Complicações relacionadas a lesões, intoxicações e procedimentos		Contusão (3; 2,8)	

Descrição de reações adversas selecionadas

Trombocitopenia

No estudo principal de Fase 3 realizado em pacientes com SQF (estudo APPROACH), foram observadas reduções nas contagens de plaquetas para valores abaixo do normal ($140 \times 10^9/L$) em 75% dos pacientes com SQF tratados com volanesorsena e em 24% dos pacientes que receberam placebo; foram observadas reduções confirmadas para valores inferiores a $100 \times 10^9/L$ em 47% dos pacientes tratados com volanesorsena em comparação com pacientes que receberam placebo. No estudo APPROACH, os 5 pacientes que descontinuaram a terapia devido aos níveis de plaquetas incluíram 3 pacientes com contagens de plaquetas $< 25 \times 10^9/L$ e 2 com contagens de plaquetas entre $25 \times 10^9/L$ e $50 \times 10^9/L$. Neste estudo, também foi notificada diminuição da contagem de plaquetas em 11 (33%) versus 1 (3%) pacientes, e trombocitopenia em 4 (12%) versus zero pacientes tratados com volanesorsena em comparação com placebo, respectivamente.

No estudo de extensão aberto (CS7), foram observadas reduções confirmadas na contagem de plaquetas abaixo do normal ($140 \times 10^9 / L$) em 52 (79%) pacientes em geral, incluindo 37 (74%) pacientes no grupo sem tratamento. Reduções confirmadas abaixo de $100 \times 10^9 / L$ foram observadas em 33 (50%) pacientes em geral, incluindo 24 (48%) pacientes nunca tratados (“naïve”). No estudo de extensão aberto, 9 pacientes interromperam o tratamento devido à trombocitopenia e eventos relacionados a plaquetas.

Nenhum destes pacientes apresentou eventos hemorrágicos importantes e todos recuperaram a contagem plaquetária normal após descontinuação do fármaco e administração de glicocorticoides quando indicado do ponto de vista médico. Neste estudo de extensão em regime aberto, foi notificada diminuição da contagem de plaquetas em 16 (24%) pacientes e trombocitopenia em 14 (21%) pacientes.

Nos dados combinados do estudo APPROACH e do estudo CS7, foi notificada diminuição da contagem de plaquetas em 25 (29%) pacientes e trombocitopenia em 18 (21%).

No estudo de Fase 2/3 realizado em pacientes com LPF (estudo BROADEN), foram observadas reduções confirmadas nas contagens de plaquetas para valores abaixo do normal ($140 \times 10^9/L$) em 53% dos pacientes tratados com volanesorsena e em 11% dos pacientes que receberam placebo; foram observadas reduções confirmadas para valores inferiores a $100 \times 10^9/L$ em 1 paciente (5%) tratado com volanesorsena em comparação com pacientes que receberam placebo. Neste estudo, 1 paciente tratado com volanesorsena interrompeu a terapia devido à diminuição dos níveis de plaquetas.

Durante o período de extensão aberta, foram observadas reduções confirmadas nas contagens de plaquetas abaixo do normal ($140 \times 10^9/L$) em 10 (44%) pacientes em geral, incluindo 5 (46%) pacientes no grupo sem tratamento. Foram observadas reduções confirmadas abaixo de $100 \times 10^9/L$ em 4 (17%) pacientes em geral, incluindo 1 (9%) paciente nunca tratado (“naïve”). Todos os eventos relacionados às plaquetas foram leves e nenhum levou à descontinuação permanente do tratamento no período de tratamento aberto. A diminuição da contagem de plaquetas e a trombocitopenia não foram acompanhadas de sangramento importante ou grave.

O risco de trombocitopenia foi bem controlado em todos os estudos clínicos com volanesorsena, com monitoramento frequente, pausa e ajustes da dose.

Imunogenicidade

Nos estudos clínicos de Fase 3 (CS16 e APPROACH), 16% e 33% dos pacientes tratados com volanesorsena tiveram um resultado positivo no teste de anticorpos antifármaco durante o tratamento de 6 e 12 meses, respectivamente. No estudo de extensão aberto (CS7), 31% dos pacientes tratados com volanesorsena apresentaram resultado positivo, incluindo 31% dos pacientes sem tratamento.

No estudo BROADEN, 48% dos pacientes tratados com volanesorsena apresentaram resultado positivo para anticorpos antifármaco durante o período de tratamento de 12 meses ou o período de extensão aberta; 50% dos pacientes sem tratamento que receberam volanesorsena durante o período de extensão aberta apresentaram resultado positivo para anticorpos antifármaco.

Não foi associada nenhuma evidência de alteração do perfil de segurança ou da resposta clínica à presença de anticorpos antifármaco; contudo, esta conclusão baseia-se em dados de longo prazo limitados (ver seção 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES).

Reações no local de injeção

As reações no local de injeção, definidas como reação cutânea local no local de injeção que persistam durante mais de 2 dias, ocorreram em 79% dos pacientes tratados com volanesorsena no estudo APPROACH e 81% dos pacientes no estudo de extensão aberto (CS7). As reações no local da injeção ocorreram em 80% dos pacientes tratados com volanesorsena nos dois estudos. Estas reações locais foram, na sua maioria, leves e consistiram tipicamente em 1 ou mais das seguintes: eritema, dor, prurido ou edema local. As reações no local de injeção não ocorreram com todas as injeções e levaram à interrupção do estudo APPROACH em um paciente e um paciente do estudo de extensão aberto (CS7).

Ocorreram reações no local da injeção em 81% dos pacientes tratados com volanesorsena no período de tratamento randomizado do estudo BROADEN e em 54% dos pacientes no período de extensão aberta. As reações no local da injeção foram, na sua maioria, leves e consistiram tipicamente em 1 ou mais das seguintes: eritema, dor e edema local. As reações no local da injeção não ocorreram com todas as injeções e levaram à interrupção de 1 paciente no estudo BROADEN.

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite um monitoramento contínuo da relação risco- benefício do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através do Sistema de Notificações de Vigilância Sanitária descrito a seguir.

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

Não há experiência clínica de superdose com este medicamento. Em caso de superdosagem, os pacientes devem ser cuidadosamente observados, devendo ser administrado tratamento de suporte, conforme adequado. Espera-se que os sintomas de superdose se limitem aos sintomas constitucionais e a reações no local de injeção.

É improvável que a hemodiálise seja benéfica, dado que volanesorsena é rapidamente distribuída para dentro das células.

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

Esse medicamento foi registrado por meio de um procedimento especial, conforme previsão da Resolução RDC nº 205, de 28 de dezembro de 2017, considerando a raridade da doença para qual está indicado e a condição séria debilitante que esta representa. Dados complementares e provas adicionais ainda serão submetidos à Anvisa, após a concessão do registro do medicamento. A revisão desses novos dados pela Anvisa poderá implicar a alteração das informações descritas nesta bula ou mesmo a alteração do status do registro do medicamento.

DIZERES LEGAIS

MS 1.5770.0003

Responsável Técnico:
Ana Beatriz Maciel da Fonseca
CRF/SP: 27.304

Fabricado por:
Vetter Pharma-Fertigung GmbH & Co. KG
Ravensburg – Alemanha

Embalado por:
Almac Pharma Services Limited
Craigavon – Reino Unido

Ou

Almac Pharma Services Limited
Dundalk – Irlanda

Registrado e importado por:
PTC Farmacêutica do Brasil Ltda.
Rua Conceição de Monte Alegre, nº 198, Andar 17
São Paulo – SP – Brasil
CNPJ: 25.210.463/0001-09

SAC 0800 7621074

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA



VPS_v.1024

Histórico de Alteração da Bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	No. expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data de aprovação	Ítems de bula	Versões (VP/VP S)	Apresentações relacionadas
23/08/2021	3319951/21-1	10458- MEDICAMENTO NOVO - Inclusão Inicial de Texto de Bula - RDC 60/12	25/06/2020	2040294/20-5	11306 - MEDICAMENTO NOVO - Registro de Medicamento Novo	23/08/2021	TODOS	VP/VPS	TODAS
29/07/2022	4472190/22-2	10451 - MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula - publicação no Bulário RDC 60/12	-	-	-	-	DIZERES LEGAIS	VP/VPS	TODAS
17/11/2022	4945860/22-0	10451 - MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula - publicação no Bulário RDC 60/12	-	-	-	-	8. QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR? 9. REAÇÕES ADVERSAS	VP/VPS	TODAS
15/02/2023	5054695/22-2	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	13/12/2021	6183344/21-4	RDC 73/2016 - NOVO - Inclusão de nova indicação terapêutica	28/11/2022	1. PARA QUE ESTE MEDICAMENTO É INDICADO? 2. COMO ESTE MEDICAMENTO FUNCIONA? 4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? 5. ONDE, COMO E POR QUANTO TEMPO	VP/VPS	TODAS

							POSSO GUARDAR ESTE MEDICAMENTO? 8. QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR? 1. INDICAÇÕES 2. RESULTADOS DE EFICÁCIA 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES 7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR 9. REAÇÕES ADVERSAS		
02/02/2023	0102968/23-3	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	29/03/2022	1433568/22-9	11107 - RDC 73/2016 - NOVO - Ampliação do prazo de validade do medicamento	09/01/2023	7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO	VPS	TODAS
10/04/2023	0397532/23-7	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	-	-	-	-	-	VP/VPS	TODAS
25/10/2024	N/D	10451 -	12/06/2024	0786487/24-6	11107 - RDC	07/10/2024	7. CUIDADOS DE	VPS	TODAS

		MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12			73/2016 - NOVO - Ampliação do prazo de validade do medicamento		ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO		
--	--	---	--	--	---	--	---------------------------------	--	--

N/D: Não disponível no momento.