

## MODELO DE BULA

**SANOFI-AVENTIS FARMACÊUTICA LTDA**

Esta bula é continuamente atualizada. Favor proceder a sua leitura antes de utilizar o medicamento.

### **APIDRA®**

insulina glulisina 100 UI/mL

### **FORMAS FARMACÊUTICAS E APRESENTAÇÕES**

Solução Injetável

- APIDRA refil

Embalagem com 1 refil contendo 3 mL de solução injetável para utilização com caneta compatível para aplicação de insulina.

**USO SUBCUTÂNEO. USO ADULTO E PEDIÁTRICO (a partir de 4 anos).**

- APIDRA frasco-ampola

Embalagem com 1 frasco-ampola, contendo 10 mL.

**USO SUBCUTÂNEO OU INTRAVENOSO. USO ADULTO E PEDIÁTRICO (a partir de 4 anos).**

### **Composição**

Cada mL de APIDRA contém:

insulina glulisina (correspondente a 100 UI de insulina humana).....3,49 mg

excipientes\* q.s.p.....1 mL

\*(metacresol, trometamol, cloreto de sódio, polissorbato 20, hidróxido de sódio, ácido clorídrico concentrado e água para injeção)

### **INFORMAÇÕES AO PACIENTE**

#### **COMO ESTE MEDICAMENTO FUNCIONA?**

APIDRA é um antidiabético que contém insulina glulisina, uma insulina humana análoga, produzida a partir da tecnologia de DNA-recombinante. A atividade principal das insulinas é a regulação do metabolismo da glicose.

Após a administração subcutânea, o efeito de APIDRA apresenta início de ação mais rápido e duração mais curta do que a insulina humana regular.

## **POR QUE ESTE MEDICAMENTO FOI INDICADO?**

APIDRA é indicada para o tratamento do diabetes *mellitus* que requer tratamento com insulina.

## **QUANDO NÃO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?**

APIDRA é contraindicada em pacientes com alergia à insulina glulisina ou a qualquer um dos componentes da fórmula.

**Este medicamento é contra-indicado para crianças menores de 4 anos.**

## **ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES**

Em decorrência da curta duração de ação de APIDRA os pacientes diabéticos também necessitam de uma insulina de ação mais prolongada ou de uma terapia com bomba de infusão de insulina para manter o controle adequado da glicose.

**Qualquer alteração da insulina deve ser feita com cautela e apenas sob supervisão médica.** As alterações na potência da insulina, no fabricante, no tipo (por exemplo: regular, NPH, análogos), na espécie (animal, humana) ou no modo de fabricação (rDNA *versus* insulina de origem animal) podem resultar na necessidade de alteração da dose.

O tratamento antidiabético oral concomitante pode necessitar ser ajustado.

As necessidades de insulina podem ser alteradas durante condições intercorrentes, como doenças, distúrbios emocionais ou estresse.

Verifique sempre o prazo de validade que se encontra na embalagem do produto e confira o nome para não haver enganos. Não utilize APIDRA caso haja sinais de violação ou danificações da embalagem.

### **Hipoglicemia** (diminuição de glicose no sangue)

O tempo de ocorrência de hipoglicemia depende do perfil de ação das insulinas usadas e pode, portanto, variar quando o esquema terapêutico é alterado.

Em determinadas condições, como ocorre com todas as insulinas, os sintomas de alerta de hipoglicemia podem ser alterados, menos pronunciados ou ausentes, por exemplo:

- se o controle da glicose no sangue estiver consideravelmente melhor;
- se a hipoglicemia estiver se desenvolvendo gradativamente;
- em pacientes idosos;
- quando uma neuropatia autônoma estiver presente;
- em pacientes com longa história de diabetes;

– em pacientes recebendo tratamento concomitante com alguns medicamentos (vide Interações Medicamentosas).

Essas situações podem resultar em hipoglicemia grave (e, possivelmente, perda de consciência) antes do reconhecimento da hipoglicemia pelo paciente.

A monitoração da glicose no sangue é recomendada em todos os pacientes diabéticos.

### **Capacidade de dirigir veículos ou realizar outras tarefas perigosas**

A capacidade de concentração e reação do paciente pode estar prejudicada como resultado da hipoglicemia (diminuição de glicose no sangue) ou hiperglicemia (aumento de glicose no sangue) ou, por exemplo, em decorrência de comprometimento visual. Isso pode constituir um risco em situações em que essas habilidades são de especial importância (por exemplo: dirigir um carro ou operar máquinas).

Os pacientes devem ser aconselhados a tomar precauções para evitar a hipoglicemia durante a condução de veículos. Isso é particularmente importante nos pacientes que apresentam nível de consciência diminuído ou ausente dos sintomas de alerta da hipoglicemia ou que apresentam episódios frequentes de hipoglicemia. Deve-se considerar se é aconselhável dirigir veículos ou operar máquinas nessas circunstâncias.

### **Risco de uso por via de administração não recomendada**

Não há estudos dos efeitos de APIDRA administrado por vias não recomendadas. Portanto, por segurança e para garantir a eficácia deste medicamento, a administração deve ser somente pela via recomendada pelo médico.

### **Gravidez**

Não existem estudos clínicos bem-controlados do uso de APIDRA em mulheres grávidas.

É primordial às pacientes diabéticas ou com história de diabetes gestacional a manutenção de um bom controle metabólico antes da concepção e durante toda a gravidez.

As necessidades de insulina podem diminuir durante o primeiro trimestre, geralmente aumentam durante o segundo e o terceiro trimestres e rapidamente diminuem após o parto.

O monitoramento rigoroso do controle da glicose nessas pacientes é essencial.

As pacientes diabéticas devem informar seus médicos se estiverem grávidas ou planejando engravidar.

**Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica.**

### **Amamentação**

Não se sabe ao certo se APIDRA é excretada no leite materno.

A dose de insulina e a dieta podem precisar de ajuste em mulheres que estão amamentando.

### **Pacientes idosos**

A hipoglicemia pode ser difícil de ser reconhecida em idosos.

### **Crianças**

APIDRA pode ser administrada em crianças com idade igual ou superior a 4 anos. A segurança e a eficácia de APIDRA em crianças menores de 4 anos ainda não foram estabelecidas.

### **Restrições a grupos de risco**

#### ***Insuficiência dos rins***

As necessidades de APIDRA, como ocorre com todas as insulinas, podem ser menores em pacientes com insuficiência dos rins.

#### ***Insuficiência do fígado***

Em pacientes com insuficiência do fígado, as necessidades de insulina podem ser menores devido a uma menor capacidade de gliconeogênese e redução do metabolismo de insulina.

## **INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS**

Várias substâncias afetam o metabolismo da glicose e podem exigir ajuste na dose da insulina humana.

As substâncias que podem intensificar o efeito hipoglicemiante e aumentar a susceptibilidade à hipoglicemia são: agentes antidiabéticos orais, inibidores da enzima conversora de angiotensina (ECA) disopiramida, fibratos, fluoxetina, inibidores da MAO, pentoxifilina, propoxifeno, salicilatos e antibióticos sulfonamida.

As substâncias que podem reduzir o efeito hipoglicemiante são: corticosteroides, danazol diazóxido, diuréticos, glucagon, isoniazida, estrogênios e progestogênios (por exemplo: em contraceptivos orais), derivados de fenotiazina, somatropina, agentes simpatomiméticos (por exemplo: epinefrina, salbutamol, terbutalina), hormônios tireoideanos, inibidores da protease e medicamentos antipsicóticos atípicos (por exemplo: olanzapina e clozapina).

Betabloqueadores, clonidina, sais de lítio ou álcool podem tanto potencializar quanto enfraquecer o efeito hipoglicemiante da insulina. A pentamidina pode causar hipoglicemia, que pode ocasionalmente ser seguida de hiperglicemia.

Além disso, sob a influência de medicamentos simpatolíticos, como betabloqueadores, clonidina, guanetidina e reserpina, os sinais de contrarregulação adrenérgica podem estar reduzidos ou ausentes.

### **Interferência em exames laboratoriais**

Não há dados disponíveis até o momento sobre a interferência de insulina glulisina em exames laboratoriais.

INFORME AO MÉDICO O APARECIMENTO DE REAÇÕES INDESEJÁVEIS.

INFORME AO SEU MÉDICO SE VOCÊ ESTÁ FAZENDO USO DE ALGUM OUTRO MEDICAMENTO.

NÃO USE MEDICAMENTO SEM O CONHECIMENTO DO SEU MÉDICO. PODE SER PERIGOSO PARA A SUA SAÚDE.

### **COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?**

#### **Aspecto físico e características organolépticas**

Solução límpida, incolor, sem nenhuma partícula sólida visível e de consistência aquosa.

#### **Como usar o medicamento**

APIDRA deve ser administrada por via subcutânea por injeção (em até 15 minutos antes ou imediatamente após uma refeição). A apresentação de APIDRA em frasco-ampola também pode ser administrada por bomba de infusão subcutânea externa e por infusão intravenosa.

A administração subcutânea deve ser realizada por injeção na parede abdominal, na coxa ou no músculo deltoide, ou por infusão subcutânea contínua na parede abdominal. Como ocorre com todas as insulinas, os locais de injeção ou infusão dentro de uma determinada área (abdome, coxa ou deltoide) devem ser alternados de uma administração para a outra.

Como ocorre com todas as insulinas, a taxa de absorção e, conseqüentemente, o início e a duração da ação podem ser alterados pelo local da injeção, exercícios e outras variáveis.

Antes do primeiro uso, APIDRA deve ser mantida em temperatura ambiente por 1 a 2 horas.

APIDRA só deve ser utilizada se a solução estiver límpida, incolor, sem nenhuma partícula sólida visível e se tiver consistência aquosa.

As orientações para uso de APIDRA em bomba de infusão subcutânea contínua (frasco-ampola) ou na caneta compatível para aplicação de insulina (refil) devem ser estritamente seguidas.

Os frascos-ampolas ou os refis vazios nunca devem ser reutilizados, devendo ser adequadamente descartados.

## **Preparo e manipulação**

- **APIDRA refil**

APIDRA em refil para utilização com caneta compatível para aplicação de insulina não permite que o seu conteúdo seja misturado a nenhuma outra insulina.

Se a caneta compatível para aplicação de insulina não estiver funcionando adequadamente, a solução pode ser retirada do refil com uma seringa (adequada para insulina com 100 UI/ml) e administrada.

Verifique sempre o manual para utilização da caneta compatível para aplicação de insulina e siga estritamente suas recomendações. Se você tiver dúvidas relacionadas à caneta e sua utilização, entre em contato com o Serviço de Atendimento ao Consumidor da sanofi-aventis.

- **APIDRA frasco-ampola**

Antes da retirada da insulina do frasco-ampola pela primeira vez, deve-se remover a tampa plástica protetora.

Não se deve agitar o frasco-ampola vigorosamente, pois pode causar a formação de espuma. A espuma pode interferir com a medida correta da dose.

### ***Mistura de Insulinas para injeção subcutânea***

APIDRA pode ser misturada à insulina humana NPH.

Caso seja misturada à insulina humana NPH, APIDRA deve ser a primeira a ser colocada na seringa. A injeção deve ocorrer imediatamente após a mistura.

As misturas não devem ser administradas por via intravenosa.

### ***Bomba de infusão subcutânea contínua***

APIDRA pode ser usada para Infusão Subcutânea Contínua de Insulina (CSII) em sistemas de bomba adequados para infusão de insulina.

Quando usada com uma bomba de infusão de insulina, APIDRA não deve ser misturada com diluentes ou nenhuma outra insulina.

Os pacientes que utilizam bomba de infusão subcutânea contínua devem ser orientados de forma abrangente a respeito do uso do sistema da bomba. O cateter de infusão e o reservatório devem ser assepticamente trocados a cada 48 horas.

Os pacientes que administram APIDRA por bomba de infusão devem ter à disposição um sistema de administração de insulina alternativo caso a bomba apresente falhas.

### ***Infusão intravenosa***

Para a administração intravenosa, APIDRA deve ser utilizada na concentração de 1 UI de insulina glulisina / mL em sistemas de infusão contendo solução de cloreto de sódio 0,9% como fluido estéril e usando bolsas de infusão de policloreto de vinila (PVC) que contenha uma linha de infusão dedicada para este fim.

Após a diluição para uso intravenoso, tanto a solução como a bolsa de infusão devem ser inspecionadas visualmente quanto à presença de partículas e descoloração antes de ser administrada. A solução deve estar límpida, incolor e sem nenhuma partícula sólida visível. Nunca utilize a solução se ela estiver turva e se apresentar partículas sólidas.

APIDRA é incompatível com solução de dextrose e solução de Ringer, portanto, não pode ser usada com esses fluidos. Não existem estudos do uso de APIDRA com outros Tipos de soluções.

Quando APIDRA é administrada por via intravenosa, não se deve misturá-la com diluentes que não seja a solução de cloreto de sódio 0,9% nem com outras insulinas.

### **POSOLOGIA**

APIDRA é uma insulina humana recombinante análoga que demonstrou ser equipotente à insulina humana. Uma unidade internacional de APIDRA tem o mesmo efeito hipoglicemiante de uma unidade internacional de insulina humana regular. Após a administração subcutânea, seu início de ação é mais rápido e sua duração de ação mais curta.

A dose de APIDRA deve ser individualizada e determinada com base nas orientações médicas de acordo com as necessidades do paciente.

APIDRA deve normalmente ser usada em esquemas que incluem uma insulina de ação mais prolongada ou uma insulina basal análoga.

### **Populações especiais**

Em pacientes com insuficiência do fígado ou dos rins, as exigências de insulina podem ser menores (vide Advertências e Precauções).

### **Conduta necessária caso haja esquecimento de administração**

Caso tenha sido esquecida a administração de uma dose ou caso tenha sido administrada uma dose muito baixa de APIDRA, o nível de glicose no sangue pode se elevar demasiadamente. Procure orientação médica, verifique o nível de glicose no sangue frequentemente.

SIGA A ORIENTAÇÃO DE SEU MÉDICO, RESPEITANDO SEMPRE OS HORÁRIOS, AS DOSES E A DURAÇÃO DO TRATAMENTO.

NÃO INTERROMPA O TRATAMENTO SEM O CONHECIMENTO DO SEU MÉDICO.

NÃO USE O MEDICAMENTO COM O PRAZO DE VALIDADE VENCIDO. ANTES DE USAR OBSERVE O ASPECTO DO MEDICAMENTO.

### **QUAIS AS REAÇÕES ADVERSAS QUE ESTE MEDICAMENTO PODE CAUSAR?**

Os eventos adversos observados foram os conhecidos para essa classe farmacológica e, conseqüentemente, comuns às insulinas.

**Hipoglicemia**, em geral, a reação adversa mais frequente da terapia com insulina, pode ocorrer se a dose de insulina for muito alta em relação à necessidade de insulina.

**Alergia local** em pacientes ocorre eventualmente como vermelhidão, inchaço e prurido no local da injeção da insulina. Essas reações geralmente desaparecem em alguns dias ou semanas. Em alguns casos, essas reações podem estar relacionadas a fatores diferentes da insulina, como irritantes em agentes de limpeza da pele ou técnica inadequada de administração.

**Reações alérgicas sistêmicas** à insulina. Essas reações à insulina (incluindo a insulina glulisina) podem, por exemplo, estar associadas à erupção cutânea (incluindo prurido) no corpo todo, falta de ar, chiados, redução da pressão arterial, pulso rápido ou sudorese. Casos graves de alergia generalizada, incluindo reação anafilática, podem ser potencialmente fatais.

Como ocorre com qualquer terapia com insulina, pode ocorrer lipodistrofia no local da administração e atraso na absorção da insulina. O rodízio contínuo do local da injeção ou infusão na região de administração pode ajudar a reduzir ou prevenir essas reações.

**ATENÇÃO:** ESTE É UM MEDICAMENTO NOVO E, EMBORA AS PESQUISAS TENHAM INDICADO EFICÁCIA E SEGURANÇA ACEITÁVEIS PARA COMERCIALIZAÇÃO, EFEITOS



INDESEJÁVEIS E NÃO CONHECIDOS PODEM OCORRER. NESTE CASO, INFORME AO SEU MÉDICO.

## **O QUE FAZER SE ALGUÉM USAR UMA GRANDE QUANTIDADE DESTE MEDICAMENTO DE UMA SÓ VEZ?**

Em caso de superdose acidental, procure imediatamente atendimento médico de emergência.

### **Sintomas**

Hipoglicemia (diminuição de açúcar no sangue) pode ocorrer em decorrência de um excesso de insulina em relação à ingestão de alimentos, gasto de energia ou ambos.

Caso tenha sido administrada uma dose muito alta de APIDRA, poderá ocorrer hipoglicemia. Em geral, para evitar hipoglicemia deve-se ingerir uma quantidade maior de alimentos e monitorar o nível de glicose no sangue.

### **Tratamento**

Os episódios leves/moderados de hipoglicemia podem, em geral, ser tratados com carboidratos orais. Podem ser necessários ajustes na dose do medicamento, nos padrões de alimentação ou na atividade física.

Os episódios graves com coma, convulsão ou comprometimento neurológico podem ser tratados com glucagon intramuscular/subcutâneo ou glicose intravenosa concentrada. Pode ser necessária uma ingestão contínua de carboidratos e observação porque a hipoglicemia pode retornar após a recuperação clínica aparente.

## **ONDE E COMO DEVO GUARDAR ESTE MEDICAMENTO?**

### **APIDRA frasco-ampola e refil não-aberto**

Conservar o produto em sua embalagem original, protegido da luz, armazenado em refrigerador com temperatura entre 2 e 8°C. APIDRA não deve ser guardada em freezer e não deve ser congelada. Descartá-la em caso de congelamento.

### **APIDRA frasco-ampola e refil aberto (em uso)**

Após aberta, refrigerada ou não, APIDRA deve ser usada em até 28 dias (4 semanas), devendo ser desprezada se não for utilizada neste período. Se não for possível refrigerar o produto, o frasco-ampola ou o refil aberto em uso pode ser mantido fora da refrigeração por até 28 dias, ao abrigo da luz e calor diretos, desde que a temperatura seja inferior a 25°C.

Uma vez que o refil de APIDRA refil for inserido na caneta compatível para aplicação de insulina, a caneta não deve ser colocada no refrigerador.

### **Equipamentos de infusão**

Os equipamentos de infusão (reservatórios, tubos e cateteres) utilizados para administração de APIDRA frasco-ampola por bomba de infusão subcutânea contínua devem ser desprezados, bem como o seu conteúdo restante, após no máximo 2 dias do uso ou após a exposição à temperaturas superiores a 37°C.

### **Bolsas de infusão intravenosa**

As bolsas de infusão intravenosa preparadas conforme indicado no item “Como devo usar este medicamento? / Preparo e Manipulação” são estáveis a temperatura ambiente por 48 horas.

TUDO MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE DAS CRIANÇAS.

## **INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE**

### **CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS**

#### **Propriedades farmacodinâmicas**

#### **Mecanismo de ação**

A atividade principal das insulinas e dos análogos de insulina, incluindo a insulina glulisina, é a regulação do metabolismo de glicose. As insulinas diminuem os níveis de glicemia estimulando a captação periférica de glicose por músculos esqueléticos e gordura e inibindo a produção de glicose hepática. As insulinas inibem a lipólise nos adipócitos, inibem a proteólise e aumentam a síntese de proteínas.

Após a administração subcutânea, o efeito de APIDRA apresenta início de ação mais rápido e duração mais curta do que a insulina humana regular.

As atividades hipoglicemiantes de APIDRA e da insulina humana regular são equipotentes quando administradas por via intravenosa. Dois estudos de fase I avaliaram a administração intravenosa de APIDRA. Nestes estudos este medicamento demonstrou ser seguro e bem tolerado.

Os estudos em voluntários saudáveis e pacientes diabéticos demonstraram que APIDRA apresenta início de ação mais rápido e duração de atividade mais curta do que a insulina humana regular quando administrada por via subcutânea.

Em um estudo em pacientes com diabetes Tipo 1 (n = 20), os perfis de redução de glicose de APIDRA e da insulina humana regular foram avaliados em vários pontos de tempo em relação a uma refeição padrão na dose de 0,15 UI/kg. (Vide Figura 1).

### Figura 1

Efeito hipoglicemiante por 6 horas. APIDRA administrada 2 minutos (APIDRA - pré) antes do início de uma refeição em comparação à insulina humana regular administrada 30 minutos (Regular - 30 min.) antes do início da refeição (Figura 1A) e em comparação à insulina humana regular (Regular - pré) administrada 2 minutos antes de uma refeição (Figura 1B). APIDRA administrada 15 minutos (APIDRA - pós) após o início de uma refeição em comparação à insulina humana regular (Regular - pré) administrada 2 minutos antes de uma refeição (Figura 1C). No eixo X, zero (0) é o início de uma refeição de 15 minutos.

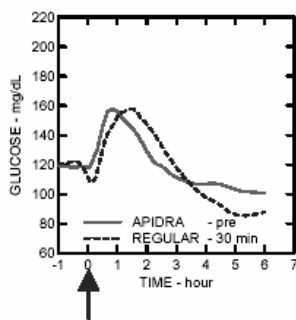


Figura 1A

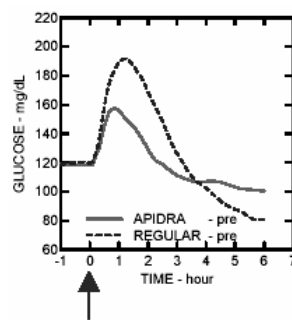


Figura 1B

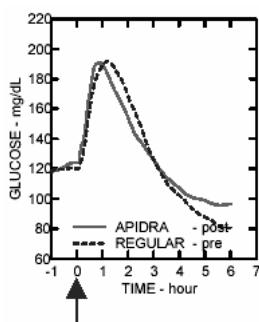


Figura 1C

↑ Início de uma refeição de 15 minutos

### Propriedades farmacocinéticas

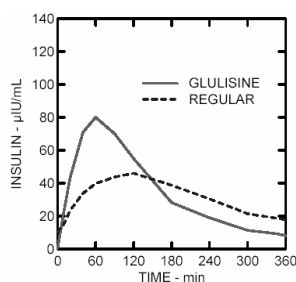
### Absorção e Biodisponibilidade

Os perfis farmacocinéticos em voluntários saudáveis e pacientes diabéticos (Tipo 1 ou 2) demonstraram que a absorção da insulina glulisina foi cerca de 2 vezes mais rápida com concentração máxima aproximadamente 2 vezes maior do que a da insulina humana regular.

Em um estudo em pacientes com diabetes Tipo 1 (n=20) após a administração SC de 0,15 UI/kg, o  $T_{m\acute{a}x}$  foi de 55 minutos e a  $C_{m\acute{a}x}$  de 82  $\mu$ UI/mL para insulina glulisina em comparação a  $T_{m\acute{a}x}$  de 82 minutos e  $C_{m\acute{a}x}$  de 46  $\mu$ UI/mL para insulina humana regular. O tempo médio de residência da insulina glulisina foi menor (98 min) do que o da insulina humana regular (161 minutos). (Vide Figura 2).

### Figura 2

Perfil farmacocinético da insulina glulisina e da insulina humana regular em pacientes com diabetes Tipo 1 após uma dose de 0,15 UI/kg.



Quando APIDRA foi administrada por via SC em diferentes regiões do corpo, as curvas de concentração *versus* tempo foram semelhantes com uma absorção um pouco mais rápida quando administrada no abdome do que no músculo deltoide ou na coxa. A biodisponibilidade absoluta da insulina glulisina após administração SC é de cerca de 70%, independentemente da região de administração (abdome 73%, deltoide 71%, coxa 68%).

### Distribuição e Eliminação

A distribuição e a eliminação da insulina glulisina e da insulina humana regular após a administração intravenosa são semelhantes com volumes de distribuição de 13 L e 21 L e meias-vidas de 13 e 17 minutos, respectivamente.

Após a administração subcutânea, a insulina glulisina é eliminada mais rapidamente do que a insulina humana regular com meia-vida aparente de 42 minutos em comparação a 86 minutos.

### Populações especiais

#### Pacientes pediátricos

As propriedades farmacocinéticas e farmacodinâmicas de APIDRA e da insulina humana regular foram avaliadas em um estudo conduzido em pacientes pediátricos com diabetes Tipo 1 ([crianças de 7 - 11 anos, n = 10] e adolescentes [ 12 - 16 anos, n = 10]). As diferenças relativas na farmacocinética e na farmacodinâmica entre APIDRA e insulina humana regular em pacientes pediátricos com diabetes Tipo 1 foram semelhantes àsquelas observadas em adultos saudáveis e adultos com diabetes Tipo 1.

### **Raça e Sexo**

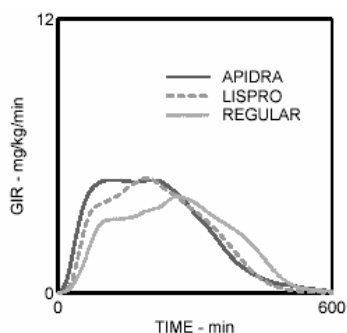
Não estão disponíveis informações sobre os efeitos da raça e do sexo sobre a farmacocinética de APIDRA. No entanto, em estudos clínicos Fase III em adultos (n=2.408), as análises de subgrupo por sexo não mostraram diferenças de segurança e eficácia entre APIDRA e outras formulações de insulina de curta duração.

### **Obesidade**

O início de ação mais rápido e a duração da atividade mais curta de APIDRA e da insulina lispro em comparação à insulina humana regular foram mantidos em uma população obesa não-diabética. A manutenção do início de ação rápido com a insulina glulisina foi melhor do que com a insulina lispro (Vide Figura 3).

### **Figura 3**

Velocidades de infusão da glicose (VIG) após administração SC de 0,3 UI/kg de APIDRA, insulina lispro ou insulina humana regular em uma população obesa.



### **Insuficiência renal**

Os estudos com insulina humana demonstraram aumento dos níveis circulantes de insulina em pacientes com insuficiência renal. Em um estudo realizado em 24 indivíduos não-diabéticos com uma ampla variedade de função renal (CrCl > 80 ml/min; 30-50 mL/min; <30 mL/min), as propriedades farmacocinéticas de APIDRA foram geralmente mantidas (vide Advertências e Precauções).

### **Insuficiência hepática**

O efeito da insuficiência hepática sobre a farmacocinética de APIDRA não foi estudado. No entanto, alguns estudos com insulina humana demonstraram aumento dos níveis circulantes de insulina em pacientes com insuficiência hepática (vide Advertências e Precauções).

### **Gravidez**

O efeito da gravidez sobre a farmacocinética e a farmacodinâmica de APIDRA não foi estudado.

## **DADOS PRÉ-CLÍNICOS DE SEGURANÇA**

### **Carcinogênese**

Ainda não foram realizados estudos padrão de carcinogenicidade de 2 anos de duração em animais para avaliar o potencial carcinogênico de APIDRA.

Em ratos *Sprague Dawley*, foi realizado um estudo de toxicidade de dose repetida de 12 meses com insulina glulisina nas doses de 2,5; 5; 20 ou 50 UI/kg duas vezes por dia (dose que resulta em uma exposição equivalente de aproximadamente 26, 54, 258, 662 vezes a  $C_{máx}$  humana na dose média em seres humanos, respectivamente).

Houve uma incidência não-dose dependente maior de tumores da glândula mamária em ratas tratadas com APIDRA em comparação aos controles não-tratados.

A incidência de tumores mamários com APIDRA e insulina humana regular foi semelhante. A importância desses achados para humanos ainda é desconhecida.

Nesse estudo, os efeitos da insulina glulisina sobre a proliferação celular nas glândulas mamárias foram avaliados por imunohistoquímica para Ki-67. Não houve diferença significativa de proliferação das células mamárias entre a insulina glulisina, a insulina humana regular e os grupos controle.

### **Mutagênese**

APIDRA não foi mutagênica nos seguintes testes: teste de Ames, teste *in vitro* de aberração cromossômica em mamíferos em células V79 e teste *in vivo* de aberração cromossômica em mamíferos (teste de micronúcleo de eritrócitos).

### **Comprometimento da fertilidade**

Em estudos de fertilidade em ratos machos e fêmeas nas doses SC até 10 UI/kg uma vez por dia (dose que resulta em uma exposição equivalente a aproximadamente 50 vezes a  $C_{máx}$  humana na dose média em humanos), não foram observados efeitos adversos sobre a fertilidade masculina e feminina ou no desempenho reprodutivo geral dos animais.

## **Toxicidade reprodutiva**

Foram realizados estudos de teratologia e reprodução por via SC com insulina glulisina em ratos e coelhos utilizando insulina humana regular como agente comparador. O medicamento foi administrado a ratas durante toda a gestação até 10 UI/kg uma vez por dia (dose que resulta em uma exposição equivalente a aproximadamente 50 vezes a  $C_{m\acute{a}x}$  humana na dose média em humanos). A insulina glulisina não apresentou efeitos tóxicos sobre o desenvolvimento embrio-fetal em ratos.

O medicamento foi administrado a coelhas durante toda a gestação até 1,5 UI/kg/dia. Foram observados efeitos adversos sobre o desenvolvimento embrio-fetal apenas em doses tóxicas maternas indutoras de hipoglicemia. Foi observada maior incidência de perdas pós-implantação e defeitos esqueléticos na dose de 1,5 UI/kg uma vez por dia (dose que resulta em uma exposição equivalente a aproximadamente 25 vezes a  $C_{m\acute{a}x}$  humana na dose média em humanos) que também causou mortalidade em fêmeas. Foi observada incidência um pouco aumentada de perdas pós-implantação no nível de dose mais baixo seguinte de 0,5 UI/kg uma vez por dia (dose que resulta em uma exposição equivalente a aproximadamente 5 vezes a  $C_{m\acute{a}x}$  humana na dose média em humanos) que também foi associada a hipoglicemia grave, mas não houve defeitos nessa dose. Não foram observados efeitos em coelhos na dose de 0,25 UI/kg uma vez por dia (dose que resulta em uma exposição equivalente a aproximadamente 3 vezes a  $C_{m\acute{a}x}$  humana na dose média em humanos).

Os efeitos de APIDRA não diferiram daqueles observados com a insulina humana regular subcutânea nas mesmas doses e foram atribuídos a efeitos secundários da hipoglicemia materna.

## **RESULTADOS DE EFICÁCIA**

### **Estudos clínicos**

A eficácia e a segurança de APIDRA foram estudadas em pacientes adultos com diabetes Tipo 1 e Tipo 2 (n = 2.408). O parâmetro primário de eficácia foi o controle glicêmico, medido pela hemoglobina glicada (GHb) e expresso como equivalentes de hemoglobina A1c (A1C).

### **Diabetes Tipo 1 – Pacientes adultos**

Um estudo controlado por medicamento ativo, randomizado, aberto e de 26 semanas de duração (n = 672) foi conduzido em pacientes com diabetes Tipo 1 para avaliar a segurança e a eficácia de APIDRA em comparação à insulina lispro por via SC em até 15 minutos antes de uma refeição. A insulina glargina foi administrada uma vez por dia à noite como insulina basal. Antes do início do estudo, houve um período de introdução de 4 semanas com a combinação da insulina lispro e da insulina glargina seguido da randomização. O controle glicêmico e as

taxas de hipoglicemia que necessitaram de intervenção de terceiros foram equivalentes entre os dois esquemas terapêuticos. O número de administrações diárias de insulina e as doses diárias totais de APIDRA e insulina lispro foram semelhantes. Foi observada diminuição da A1C em pacientes tratados com APIDRA sem aumento da dose basal de insulina. (Vide Tabela 1).

**Tabela 1: Diabetes Mellitus Tipo 1 – Pacientes adultos**

Duração do tratamento	26 semanas	
	insulina glargina	
	<u>APIDRA</u>	<u>Insulina Lispro</u>
Tratamento em combinação com as seguintes insulinas basais:		
Número de indivíduos tratados	339	333
A1C (%)		
Média ao final do estudo	7,46	7,45
Alteração média ajustada em relação à Fase Basal	-0,14	-0,14
APIDRA - Insulina Lispro	0,00	
IC de 95% para diferença entre os tratamentos	(-0,09; 0,10)	
Dose da insulina basal (UI/dia)		
Média ao final do estudo	24,16	26,43
Alteração média ajustada em relação à Fase Basal	0,12	1,82
Dose de insulina de curta duração (UI/dia)		
Média ao final do estudo	29,03	30,12
Alteração média ajustada em relação à Fase Basal	-1,07	-0,81
Hipoglicemia (eventos/mês/paciente)*	0,02	0,02
Número médio de administrações de insulina ação curta por dia	3,36	3,42

\* eventos que necessitaram de assistência de terceiros nos últimos 3 meses do estudo

### **Diabetes Tipo 1 – Pacientes pediátricos**

Um estudo clínico de Fase III controlado por medicamento ativo, aberto e com duração de 26 semanas avaliou a eficácia e segurança da insulina glulisina em crianças e adolescentes com diabetes *mellitus* Tipo 1, em comparação com a insulina lispro, ambas administradas por via subcutânea pelo menos 15 minutos antes de uma refeição. Como insulina basal, os pacientes



receberam insulina glargina uma vez ao dia (à noite) ou NPH duas vezes ao dia (de manhã e à noite). O estudo foi constituído por um período de introdução de 4 semanas, no qual os pacientes receberam NPH ou insulina glargina combinado com insulina lispro, seguido de um período de tratamento de 26 semanas. O controle glicêmico, as taxas de hipoglicemia que necessitaram de intervenções de terceiros, e a frequência de episódios de hipoglicemia relatados como eventos adversos sérios, foram comparáveis nos dois regimes de tratamento. Os pacientes que receberam a insulina glulisina necessitaram de aumentos significativamente menores das doses diárias de insulina basal, de ação rápida e total, da fase basal até o *endpoint*, para alcançar um controle glicêmico similar aos pacientes que receberam a insulina lispro (Vide Tabela 2).

**Tabela 2: Diabetes Mellitus Tipo 1 – Pacientes pediátricos**

Duração do tratamento	26 semanas	
	NPH ou insulina glargina	
Tratamento em combinação com:	<u>APIDRA</u>	<u>Insulina Lispro</u>
HbA1c (%)		
Número de pacientes	271	291
Média na Fase Basal	8,20	8,17
Alteração média ajustada em relação à Fase Basal	0,10	0,16
APIDRA - Insulina humana regular		-0,06
IC de 95% para diferença entre os tratamentos		(-0,24; 0,12)
Dose de insulina basal (UI/dia)		
Média ao final do estudo	28,41	28,86
Alteração média ajustada em relação à Fase Basal	1,09	2,22
Dose de insulina de ação rápida (UI/dia)		
Média ao final do estudo	25,48	26,97
Alteração média ajustada em relação à Fase Basal	1,36	2,71
Porcentagem de pacientes com uma média de injeções de insulina de ação rápida por dia $\geq 3$	77,0	80,3

## Diabetes Tipo 2 – Pacientes adultos

Um estudo controlado por medicamento ativo, randomizado, aberto e de 26 semanas de duração (n = 876) foi conduzido em pacientes com diabetes Tipo 2 tratados com insulina para avaliar a segurança e a eficácia de APIDRA administrada em até 15 minutos antes de uma refeição em comparação à insulina humana regular administrada 30 a 45 minutos antes de uma refeição. A insulina humana NPH foi administrada duas vezes por dia como insulina basal. Todos os pacientes participaram de um período de introdução de 4 semanas com a combinação da insulina humana regular com a insulina humana NPH. O índice de massa corpórea (IMC) médio dos pacientes foi de 34,55 kg/m<sup>2</sup>. Na randomização, 58% dos pacientes estavam recebendo um agente antidiabético oral e foram orientados a continuar o uso na mesma dose. A maioria dos pacientes (79%) misturou uma insulina de curta duração com a insulina humana NPH imediatamente antes da administração. Foi observada uma redução maior em relação à A1C da Fase Basal no grupo APIDRA. Ao final do período de tratamento, os níveis de glicemia pós-prandial no grupo APIDRA foram menores do que no grupo insulina humana regular. As taxas de hipoglicemia, que necessitaram de intervenção de terceiros, foram equivalentes entre os dois esquemas terapêuticos. Não foram observadas diferenças entre os grupos APIDRA e insulina humana regular no número de administrações diárias ou doses de insulina basal ou de curta duração. (Vide Tabela 3).

**Tabela 3: Diabetes Mellitus Tipo 2 – Pacientes adultos**

	26 semanas	
	Insulina humana NPH	
	<u>APIDRA</u>	<u>Insulina Humana Regular</u>
Duração do tratamento		
Tratamento em associação com as seguintes insulinas basais:		
Número de indivíduos tratados	435	441
A1C (%)		
Média ao final do estudo	7,11	7,22
Alteração média ajustada em relação à Fase Basal	-0,46	-0,30
APIDRA - Insulina Humana Regular		-0,16
IC de 95% para diferença entre os tratamentos		(-0,26; -0,05)
Dose da insulina basal (UI/dia)		
Média ao final do estudo	65,34	63,05
Alteração média ajustada em relação à Fase Basal	5,73	6,03

Dose de insulina de curta duração (UI/dia)		
Média ao final do estudo	35,99	36,16
Alteração média ajustada em relação à Fase Basal	3,69	5,00
Hipoglicemia (eventos/mês/paciente)*	0,00	0,00
Número médio de administrações de insulina de curta duração por dia	2,27	2,24

\* eventos que necessitaram de assistência de terceiros nos últimos 3 meses do estudo

### Administração pré e pós-refeição (Diabetes Tipo 1):

Um estudo controlado por medicamento ativo, randomizado, aberto e de 12 semanas de duração (n = 860) foi conduzido em pacientes com diabetes Tipo 1 para avaliar a segurança e a eficácia de APIDRA administrada em diferentes pontos de tempo em relação a uma refeição. APIDRA foi administrada por via SC em até 15 minutos antes de uma refeição ou imediatamente após uma refeição e a insulina humana regular foi administrada por via SC 30 a 45 minutos antes de uma refeição. As comparações realizadas neste estudo foram APIDRA pré-refeição em comparação à insulina humana regular, APIDRA pós-refeição em comparação à insulina humana regular e APIDRA pós-refeição em comparação à APIDRA pré-refeição. A insulina glargina foi administrada uma vez por dia ao deitar como insulina basal. Antes do início do estudo, houve um período de introdução de 4 semanas com a combinação de insulina humana regular e insulina glargina seguido da randomização. O controle glicêmico e as taxas de hipoglicemia que necessitaram de intervenção de terceiros foram equivalentes para os esquemas terapêuticos. Foram observadas reduções significativas da A1C em relação à Fase Basal em todos os três esquemas terapêuticos. Não foram observadas alterações em relação à Fase Basal entre os tratamentos no número diário total de administrações de insulina. Foi observado um aumento da dose diária de insulina de curta duração com a insulina humana regular. (Vide Tabela 4).

**Tabela 4: Diabetes Mellitus Tipo 1 – Pacientes adultos**

Duração do tratamento	12 semanas	12 semanas	12 semanas
Tratamento em associação com as seguintes insulinas basais:	Insulina glargina	Insulina glargina	Insulina glargina
	<u>APIDRA</u> <u>pré-refeição</u>	<u>APIDRA</u> <u>pós-refeição</u>	<u>Insulina</u> <u>Humana</u> <u>Regular</u>

Número de indivíduos tratados	286	296	278
A1C (%)			
Média ao final do estudo	7,46	7,58	7,52
Alteração média ajustada em relação à Fase Basal*	-0,26	-0,11	-0,13
Dose da insulina basal (UI/dia)			
Média ao final do estudo	29,49	28,77	28,46
Alteração média ajustada em relação à Fase Basal	0,99	0,24	0,65
Dose de insulina de curta duração (UI/dia)			
Média ao final do estudo	28,44	28,06	29,23
Alteração média ajustada em relação à Fase Basal	-0,88	-0,47	1,75
Hipoglicemia (eventos/meses/paciente)**	0,05	0,05	0,13
Número médio de administrações de insulina de curta duração por dia	3,15	3,13	3,03

\* Diferença entre os tratamentos da alteração média ajustada em relação à Fase Basal (IC de 98,33% para diferença entre os tratamentos): APIDRA pré-refeição *versus* Insulina Humana Regular - 0,13 (-0,26; 0,01); APIDRA pós-refeição *versus* Insulina Humana Regular 0,02 (-0,11; 0,16); APIDRA pós-refeição *versus* pré-refeição 0,15 (0,02; 0,29).

\*\* eventos que necessitaram de assistência de terceiros durante toda a fase de tratamento.

### **Infusão Subcutânea Contínua de Insulina (CSII) (Diabetes Tipo 1)**

Para avaliar o uso de APIDRA para administração por bomba externa, um estudo randomizado, controlado por medicamento ativo e aberto de 12 semanas de duração (APIDRA *versus* insulina aspart) foi realizado em pacientes com diabetes Tipo 1 (n = 59). Observou-se uma taxa mensal baixa de oclusão de cateter nos dois grupos de tratamento (APIDRA: 0,08 oclusões/mês; insulina aspart: 0,15 oclusões/mês). Observou-se incidência semelhante de reações no local da infusão com APIDRA (n = 3/29; 10,3%) e insulina aspart (n = 4/30; 13,3%). APIDRA foi estudada nas seguintes bombas e equipamentos de infusão: Disetronic® H-Tron® plus V100 e D-Tron® com cateteres Disetronic (Rapid™, Rapid C™ e D™ e Tender™); MiniMed® Modelos 506, 507, 507c e 508 com catéteres MiniMed (Sof-set Ultimate QR™ e Quick-set™).

### **INDICAÇÕES**

APIDRA é indicada para o tratamento do diabetes *mellitus* que requer tratamento com insulina.

### **CONTRAINDICAÇÕES**

APIDRA é contraindicada em pacientes com alergia à insulina glulisina ou a qualquer um dos componentes da fórmula.

**Este medicamento é contraindicado em crianças menores de 4 anos.**

### **MODO DE USAR E CUIDADOS DE CONSERVAÇÃO DEPOIS DE ABERTO**

APIDRA deve ser administrada por via subcutânea por injeção (em até 15 minutos antes ou imediatamente após uma refeição). A apresentação de APIDRA em frasco-ampola também pode ser administrada por bomba de infusão subcutânea externa e por infusão intravenosa.

A administração subcutânea deve ser realizada por injeção na parede abdominal, na coxa ou no músculo deltoide, ou por infusão subcutânea contínua na parede abdominal. Como ocorre com todas as insulinas, os locais de injeção ou infusão dentro de uma determinada área (abdome, coxa ou deltoide) devem ser alternados de uma administração para a outra.

Como ocorre com todas as insulinas, a taxa de absorção e, conseqüentemente, o início e a duração da ação podem ser alterados pelo local da administração, exercícios e outras variáveis.

Antes do primeiro uso, APIDRA deve ser mantida em temperatura ambiente por 1 a 2 horas.

APIDRA só deve ser utilizada se a solução estiver límpida, incolor, sem nenhuma partícula sólida visível e se tiver consistência aquosa.

As orientações para uso de APIDRA em bomba de infusão subcutânea contínua ou na caneta compatível para aplicação de insulina devem ser estritamente seguidas.

Os frascos-ampolas ou os refis vazios nunca devem ser reutilizados, devendo ser adequadamente descartados.

### **Preparo e manipulação**

- **APIDRA refil**

APIDRA em refil para utilização com caneta compatível para aplicação de insulina não permite que o seu conteúdo seja misturado a nenhuma outra insulina.

Se a caneta compatível para aplicação de insulina não estiver funcionando adequadamente, a solução pode ser retirada do refil com uma seringa (adequada para insulina com 100 UI/ml) e administrada.

Verifique sempre o manual para utilização da caneta compatível para aplicação de insulina e siga estritamente suas recomendações.

- **APIDRA frasco-ampola**

Antes da retirada da insulina do frasco-ampola pela primeira vez, remover a tampa plástica protetora.

Não se deve agitar o frasco-ampola vigorosamente, pois pode causar a formação de espuma. A espuma pode interferir com a medida correta da dose.

***Mistura de Insulinas para administração subcutânea***

APIDRA pode ser misturada à insulina humana NPH.

Caso seja misturada à insulina humana NPH, APIDRA deve ser a primeira a ser colocada na seringa. A administração deve ocorrer imediatamente após a mistura.

As misturas não devem ser administradas por via intravenosa.

***Bomba de infusão subcutânea contínua***

APIDRA pode ser usada para Infusão Subcutânea Contínua de Insulina (CSII) em sistemas de bomba adequados para infusão de insulina.

Quando usada com uma bomba de infusão de insulina, a APIDRA não deve ser misturada com diluentes ou nenhuma outra insulina.

Os pacientes que utilizam a bomba de infusão subcutânea contínua devem ser orientados de forma abrangente a respeito do uso do sistema da bomba. O cateter de infusão e o reservatório devem ser assepticamente trocados a cada 48 horas

Os pacientes que administram APIDRA por CSII devem ter à disposição um sistema de administração de insulina alternativo caso a bomba apresente falhas.

***Infusão intravenosa***

Para a administração intravenosa, APIDRA deve ser utilizada na concentração de 1 UI de insulina glulisina / mL em sistemas de infusão contendo solução de cloreto de sódio 0,9% como fluido estéril e usando bolsas de infusão de policloreto de vinila (PVC) que contenha uma linha de infusão dedicada para este fim.

Após a diluição para uso intravenoso, tanto a solução como a bolsa de infusão devem ser inspecionadas visualmente quanto à presença de partículas e descoloração antes de ser administrada. A solução deve estar límpida, incolor e sem nenhuma partícula sólida visível. Nunca utilize a solução se ela estiver turva e se apresentar partículas sólidas.

APIDRA é incompatível com solução de dextrose e solução de Ringer, portanto, não pode ser usada com esses fluidos. Não existem estudos do uso de APIDRA com outros Tipos de soluções.

Quando APIDRA é administrada por via intravenosa, não se deve misturá-la com diluentes que não seja a solução de cloreto de sódio 0,9% nem com outras insulinas.

- **Cuidados de conservação de APIDRA frasco-ampola e refil após abertura (em uso)**

Após aberta, refrigerada ou não, APIDRA deve ser usada em até 28 dias (4 semanas), devendo ser desprezada se não for utilizada neste período. Se não for possível refrigerar o produto, o frasco-ampola ou o refil aberto em uso pode ser mantido fora da refrigeração por até 28 dias, ao abrigo da luz e calor diretos, desde que a temperatura seja inferior a 25°C. Uma vez que o refil de APIDRA for inserido na caneta compatível para aplicação de insulina, a caneta não deve ser colocada no refrigerador.

## **POSOLOGIA**

APIDRA é uma insulina humana recombinante análoga que demonstrou ser equipotente à insulina humana. Uma unidade internacional de APIDRA tem o mesmo efeito hipoglicemiante de uma unidade internacional de insulina humana regular. Após a administração subcutânea, seu início de ação é mais rápido e sua duração de ação mais curta.

A dose de APIDRA deve ser individualizada e determinada de acordo com as necessidades do paciente.

APIDRA deve normalmente ser usada em esquemas que incluem uma insulina de ação mais prolongada ou uma insulina basal análoga.

### **Populações especiais**

Em pacientes com insuficiência hepática ou renal, as exigências de insulina podem ser menores (vide Uso em Idosos, Crianças e Outros Grupos de Risco).

### **Conduta necessária caso haja esquecimento de administração**

Caso tenha sido esquecida a administração de uma dose ou caso tenha sido administrada uma dose muito baixa de APIDRA, o nível glicêmico pode se elevar demasiadamente. Deve-se verificar o nível glicêmico frequentemente e corrigir a hiperglicemia de acordo com a necessidade.

### **Equivalência entre o composto químico do produto e a substância ativa**

Cada mL de APIDRA contém 3,49 mg de insulina glulisina que corresponde a 100 UI de insulina humana.

## **ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES**

Em decorrência da curta duração de ação de APIDRA, os pacientes diabéticos também necessitam de uma insulina de ação mais prolongada ou de uma terapia com bomba de infusão de insulina para manter o controle adequado da glicose.

**Qualquer alteração da insulina deve ser feita com cautela e apenas sob supervisão médica.** As alterações na potência da insulina, no fabricante, no tipo (p. ex., regular, NPH, análogos), na espécie (animal, humana) ou no modo de fabricação (rDNA *versus* insulina de origem animal) podem resultar na necessidade de alteração da dose.

O tratamento antidiabético oral concomitante pode necessitar ser ajustado.

As necessidades de insulina podem ser alteradas durante condições intercorrentes, como doenças, distúrbios emocionais ou estresse.

### **Hipoglicemia**

O tempo de ocorrência de hipoglicemia depende do perfil de ação das insulinas usadas e pode, portanto, variar quando o esquema terapêutico é alterado.

Em determinadas condições, como ocorre com todas as insulinas, os sintomas de alerta de hipoglicemia podem ser alterados, menos pronunciados ou ausentes, por exemplo:

- se o controle glicêmico estiver consideravelmente melhor;
- se a hipoglicemia estiver se desenvolvendo gradativamente;
- em pacientes idosos;
- quando uma neuropatia autônoma estiver presente;
- em pacientes com longa história de diabetes;
- em pacientes recebendo tratamento concomitante com alguns medicamentos (vide Interações medicamentosas).

Essas situações podem resultar em hipoglicemia severa (e, possivelmente, perda de consciência) antes do reconhecimento da hipoglicemia pelo paciente.

A monitoração da glicose no sangue é recomendada em todos os pacientes diabéticos.

### **Capacidade de dirigir veículos ou realizar outras tarefas perigosas**

A capacidade de concentração e reação do paciente pode estar prejudicada como resultado da hipoglicemia ou hiperglicemia ou, por exemplo, em decorrência de comprometimento visual. Isso pode constituir um risco em situações em que essas habilidades são de especial importância (p. ex., dirigir um carro ou operar máquinas).



Os pacientes devem ser aconselhados a tomar precauções para evitar a hipoglicemia durante a condução de veículos. Isso é particularmente importante nos pacientes que apresentam nível de consciência diminuído ou ausente dos sintomas de alerta da hipoglicemia ou que apresentam episódios frequentes de hipoglicemia. Deve-se considerar se é aconselhável dirigir veículos ou operar máquinas nessas circunstâncias.

### **Risco de uso por via de administração não recomendada**

Não há estudos dos efeitos de APIDRA administrado por vias não recomendadas. Portanto, por segurança e para eficácia deste medicamento, a administração deve ser somente pela via recomendada para cada paciente.

### **Gravidez**

Não existem estudos clínicos bem-controlados do uso de APIDRA em mulheres grávidas. É primordial às pacientes diabéticas ou com história de diabetes gestacional a manutenção de um bom controle metabólico antes da concepção e durante toda a gravidez. As necessidades de insulina podem diminuir durante o primeiro trimestre, geralmente aumentam durante o segundo e o terceiro trimestres e rapidamente diminuem após o parto. O monitoramento rigoroso do controle glicêmico nessas pacientes é essencial. Deve-se questionar as pacientes diabéticas se elas estão grávidas ou se estão planejando engravidar.

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

### **Lactação**

Não se sabe ao certo se APIDRA é excretada no leite materno. A dose de insulina e a dieta podem precisar de ajuste em mulheres lactantes.

## **USO EM IDOSOS, CRIANÇAS E OUTROS GRUPOS DE RISCO**

### **Pacientes idosos**

A hipoglicemia pode ser difícil de ser reconhecida em idosos (vide Advertências e Precauções).

### **Crianças**

APIDRA pode ser administrada em crianças com idade igual ou superior a 4 anos. A segurança e a eficácia de APIDRA em crianças menores de 4 anos ainda não foram estabelecidas.

## **Outros grupos de risco**

### ***Insuficiência renal***

As necessidades de APIDRA, como ocorre com todas as insulinas, podem ser menores em pacientes com insuficiência renal (vide Farmacocinética – Populações especiais).

### ***Insuficiência hepática***

Em pacientes com insuficiência hepática, as necessidades de insulina podem ser menores devido a uma menor capacidade de gliconeogênese e redução do metabolismo de insulina.

## **INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS**

Várias substâncias afetam o metabolismo da glicose e podem exigir ajuste na dose da insulina humana.

As substâncias que podem intensificar o efeito hipoglicemiante e aumentar a susceptibilidade à hipoglicemia são: agentes hipoglicemiantes orais, inibidores da ECA, disopiramida, fibratos, fluoxetina, inibidores da MAO, pentoxifilina, propoxifeno, salicilatos e antibióticos sulfonamida.

As substâncias que podem reduzir o efeito hipoglicemiante são: corticosteróides, danazol, diazóxido, diuréticos, glucagon, isoniazida, estrogênios e progestogênios (p. ex., em contraceptivos orais), derivados de fenotiazina, somatropina, agentes simpatomiméticos (p. ex., epinefrina, salbutamol, terbutalina), hormônios tireoideanos, inibidores da protease e medicamentos antipsicóticos atípicos (p. ex., olanzapina e clozapina).

Betabloqueadores, clonidina, sais de lítio ou álcool podem tanto potencializar quanto enfraquecer o efeito hipoglicemiante da insulina. A pentamidina pode causar hipoglicemia, que pode ocasionalmente ser seguida de hiperglicemia.

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

### **Interferência em exames laboratoriais**

Não há dados disponíveis até o momento sobre a interferência de insulina glulisina em exames laboratoriais.

## **REAÇÕES ADVERSAS A MEDICAMENTOS**

Os eventos adversos observados foram os conhecidos para essa classe farmacológica e, conseqüentemente, comuns às insulinas.

**Hipoglicemia**, em geral, a reação adversa mais frequente da terapia com insulina, pode ocorrer se a dose de insulina for muito alta em relação à necessidade de insulina.

**Alergia local** em pacientes ocorre eventualmente como vermelhidão, inchaço e prurido no local da administração da insulina. Essas reações geralmente desaparecem em alguns dias ou poucas semanas. Em alguns casos, essas reações podem estar relacionadas a fatores diferentes da insulina, como irritantes em agentes de limpeza da pele ou técnica inadequada de administração.

**Reações alérgicas sistêmicas** à insulina. Essas reações à insulina (incluindo a insulina glulisina) podem, por exemplo, estar associadas à erupção cutânea (incluindo prurido) no corpo todo, falta de ar, sibilos, redução da pressão arterial, pulso rápido ou sudorese. Casos graves de alergia generalizada, incluindo reação anafilática, podem ser potencialmente fatais.

Como ocorre com qualquer terapia com insulina, pode ocorrer lipodistrofia no local da administração e atraso na absorção da insulina. O rodízio contínuo do local de injeção ou infusão na região de administração pode ajudar a reduzir ou prevenir essas reações.

**ATENÇÃO: ESTE É UM MEDICAMENTO NOVO E, EMBORA AS PESQUISAS TENHAM INDICADO EFICÁCIA E SEGURANÇA ACEITÁVEIS PARA COMERCIALIZAÇÃO, EFEITOS INDESEJÁVEIS E NÃO CONHECIDOS PODEM OCORRER. NESTE CASO, INFORME AO SEU MÉDICO.**

## **SUPERDOSE**

### **Sintomas**

Hipoglicemia pode ocorrer em decorrência de um excesso de insulina em relação à ingestão de alimentos, gasto de energia ou ambos.

Caso tenha sido administrada uma dose muito alta de APIDRA, poderá ocorrer hipoglicemia. Em geral, para evitar hipoglicemia deve-se ingerir uma quantidade maior de alimentos e monitorar o nível de glicose no sangue.

### **Tratamento**

Os episódios leves/moderados de hipoglicemia podem, em geral, ser tratados com carboidratos orais. Podem ser necessários ajustes na dose do medicamento, nos padrões de refeição ou na atividade física.

Os episódios graves com coma, convulsão ou comprometimento neurológico podem ser tratados com glucagon intramuscular/subcutâneo ou glicose intravenosa concentrada. Pode ser necessária uma ingestão contínua de carboidratos e observação porque a hipoglicemia pode retornar após a recuperação clínica aparente.

## **ARMAZENAGEM**

### **APIDRA frasco-ampola e refil não-aberto**

Conservar o produto em sua embalagem original, protegido da luz, armazenado em refrigerador com temperatura entre 2 e 8°C. APIDRA não deve ser guardada em freezer e não deve ser congelada. Descartá-la em caso de congelamento.

### **APIDRA frasco-ampola e refil aberto (em Uso)**

Após aberta, refrigerada ou não, APIDRA deve ser usada em até 28 dias (4 semanas), devendo ser desprezada se não for utilizada neste período. Se não for possível refrigerar o produto, o frasco-ampola ou o refil aberto em uso pode ser mantido fora da refrigeração por até 28 dias, ao abrigo da luz e calor diretos, desde que a temperatura seja inferior a 25°C. Uma vez que o refil de APIDRA for inserido na caneta compatível para aplicação de insulina, a caneta não deve ser colocada no refrigerador.

### **Equipamentos de infusão**

Os equipamentos de infusão (reservatórios, tubos e cateteres) utilizados para administração de APIDRA frasco-ampola por bomba de infusão subcutânea contínua devem ser desprezados, bem como o seu conteúdo restante, após no máximo 2 dias do uso ou após a exposição à temperaturas superiores a 37°C.

### **Bolsas de infusão intravenosa**

As bolsas de infusão intravenosa preparadas conforme indicado no item “Como devo usar este medicamento? / Preparo e Manipulação” são estáveis a temperatura ambiente por 48 horas.

## **DIZERES LEGAIS**

## **VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA**

MS 1.1300.0969

Farm. Resp.: Antonia A. Oliveira

CRF-SP nº 5.854

**Fabricado por:**

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Industriepark Höchst

D-65926 – Frankfurt am Main

Alemanha

**Importado por:**

Sanofi-Aventis Farmacêutica Ltda.

Rua Conde Domingos Papais, 413

CEP 08613-010 – Suzano – SP

CNPJ nº 02.685.377/0008-23

Indústria Brasileira

® Marca Registrada

IB070607 A

 **Atendimento ao Consumidor: 0800-703-0014**

**[www.sanofi-aventis.com.br](http://www.sanofi-aventis.com.br)**

Número do lote - Data de fabricação - Vencimento: vide cartucho.