

MODELO DE BULA

SANOFI-AVENTIS FARMACÊUTICA LTDA

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

APIDRA® SOLOSTAR®

insulina glulisina 100 UI/mL

Formas farmacêuticas e apresentações

Solução Injetável

Embalagem com 1 caneta descartável pré-enchidas (SoloStar®), contendo 3 mL de solução injetável.

Uso subcutâneo

USO ADULTO

Composição

Cada mL de Apidra® SoloStar® contém:

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

excipientes q.s.p.....1 mL

excipientes: 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® SoloStar® 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 contra-indicada em pacientes com alergia à insulina glulisina ou a qualquer um dos componentes da fórmula.

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.

- **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 item “Interação medicamentosa”).

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

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 freqüentes 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 subcutânea conforme prescrição médica.

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 ou do cirurgião-dentista.

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

A segurança e a eficácia de Apidra® em pacientes pediátricos 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.

INFORME AO MÉDICO OU CIRURGIÃO-DENTISTA O APARECIMENTO DE REAÇÕES INDESEJÁVEIS.

INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

INFORME AO SEU MÉDICO OU CIRURGIÃO-DENTISTA SE VOCÊ ESTÁ FAZENDO USO DE ALGUM OUTRO MEDICAMENTO.

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: corticosteróides, 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 simpato-líticos, como betabloqueadores, clonidina, guanetidina e reserpina, os sinais de contra-regulação adrenérgica podem estar reduzidos ou ausentes.

- **Exames de laboratório**

Não são conhecidas, até o momento, interferência de Apidra® em exames de laboratório.

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

COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?

- **Geral**

Apidra[®] SoloStar[®] deve ser administrada por via subcutânea por injeção.

Apidra[®] deve ser administrada por injeção subcutânea na parede abdominal, na coxa ou no músculo deltóide. Como ocorre com todas as insulinas, os locais de injeção em uma região da injeção (abdome, coxa ou deltóide) 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.

PREPARO E MANIPULAÇÃO

Geral

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[®] SoloStar[®] devem ser estritamente seguidas. Para orientação do uso da caneta Apidra[®] SoloStar[®], vide manual.

POSOLOGIA

Geral

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.

Apidra[®] deve ser administrada por injeção em até 15 minutos antes ou imediatamente após uma refeição.

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.

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

Uso Pediátrico

A segurança e a eficácia de Apidra[®] em pacientes pediátricos ainda não foram estabelecidas.

Pacientes Idosos

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

Populações Especiais

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

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

Questionar o médico sobre qual procedimento adotar caso tenha sido administrada uma quantidade maior ou menor de Apidra[®] em relação à dose prescrita ou caso tenha sido esquecida uma administração.

-
- Caso tenha sido administrada uma dose muito alta de Apidra[®], poderá ocorrer hipoglicemia. Checar a glicose no sangue freqüentemente. Em geral, para evitar hipoglicemia deve-se ingerir uma quantidade maior de alimentos e monitorar o nível de glicose no sangue.
 - Caso tenha sido esquecida a administração de uma dose de Apidra[®] ou caso tenha sido administrada uma dose muito baixa de Apidra[®], o nível de glicose no sangue pode se elevar demasiadamente. Checar o nível de glicose no sangue freqüentemente.

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.

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.

Uma vez utilizado, Apidra[®] SoloStar[®] pode ser mantido por até 4 semanas. Isso se aplica independentemente de terem sido usados imediatamente ou primeiramente carregadas como reserva por um período.

- **Aspecto físico do medicamento**

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

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 freqüente 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 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 a 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 injeção e atraso na absorção da insulina. A alternância contínua do local da injeção 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 seu médico.

O QUE FAZER SE ALGUÉM USAR UMA GRANDE QUANTIDADE DESTA MEDICAMENTO DE UMA SÓ VEZ?

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.

Controle

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.

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

ONDE E COMO DEVO GUARDAR ESTE MEDICAMENTO?

Canetas ainda não usadas

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

Canetas em uso

O produto, refrigerado ou não, deve ser usado em até 28 dias. Se não for possível refrigerar, o produto 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.

TODO 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.

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.

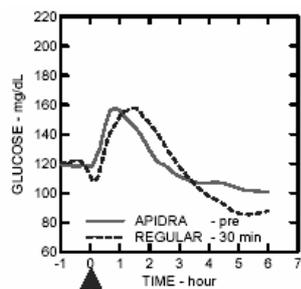


Figura 1A

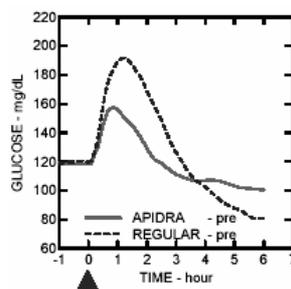


Figura 1B

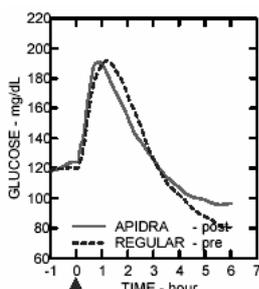


Figura 1C

↑ Início de uma refeição de 15 minutos

Propriedades farmacocinéticas

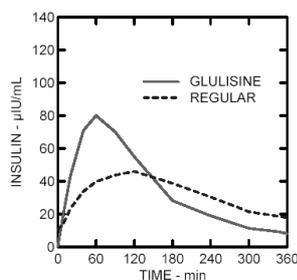
Absorção e Biodisponibilidade

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 μ UI/mL para insulina glulisina em comparação a $T_{m\acute{a}x}$ de 82 minutos e $C_{m\acute{a}x}$ de 46 μ 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 deltóide ou na coxa. A biodisponibilidade absoluta da insulina glulisina após administração SC é de cerca de 70%, independentemente da região de administração (abdome 73%, deltóide 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 àquelas observadas em adultos saudáveis e adultos com diabetes Tipo 1.

Raça e Sexo

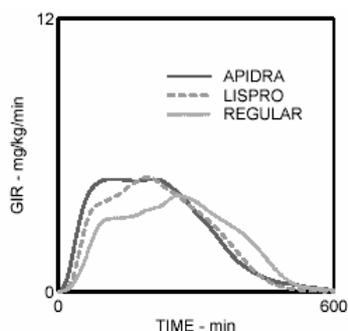
Não estão disponíveis informações sobre os efeitos da raça e do sexo sobre a farmacocinética de Apidra®. No entanto, em estudos clínicos Fase III em adultos (n=2.408), as análises de subgrupo por sexo não mostraram diferenças de segurança e eficácia entre Apidra® e outras formulações de insulina de curta 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 item 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 item 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 $C_{m\acute{a}x}$ 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 $C_{m\acute{a}x}$ 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

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 – Adultos

Duração do tratamento Tratamento em combinação com as seguintes insulinas basais:	26 semanas	
	insulina glargina	
	<u>Apidra®</u>	<u>Insulina Lispro</u>
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 2

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/m². 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 2).

Tabela 2: Diabetes Mellitus Tipo 2 – Adultos

Duração do tratamento Tratamento em associação com as seguintes insulinas basais:	26 semanas Insulina humana NPH	
	Apidra®	Insulina Humana Regular
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 3).

Tabela 3: Diabetes Mellitus Tipo 1 – Adultos

Duração do tratamento Tratamento em associação com as seguintes insulinas basais:	12 semanas Insulina glargina	12 semanas Insulina glargina	12 semanas Insulina glargina
	<u>Apidra® pré-refeição</u>	<u>Apidra® pós-refeição</u>	<u>Insulina Humana 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 catéter 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 catéteres 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™). A apresentação em frasco é adequada para uso em bomba de infusão.

INDICAÇÕES

Diabetes mellitus que requer tratamento com insulina.

CONTRA-INDICAÇÕES

Hipersensibilidade ao princípio ativo ou a qualquer dos excipientes.

MODO DE USAR E CUIDADOS DE CONSERVAÇÃO DEPOIS DE ABERTO

- **Geral**

Apidra® SoloStar® deve ser administrada por via subcutânea.

Apidra® SoloStar® deve ser administrada por injeção subcutânea na parede abdominal, na coxa ou no músculo deltóide. Como ocorre com todas as insulinas, os locais de administração e os locais de infusão em uma região da administração (abdome, coxa ou deltóide) 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.

Preparo e Manipulação

Geral

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® SoloStar® devem ser estritamente seguidas. Para tanto, leia cuidadosamente o manual.

Canetas vazias não devem ser reutilizadas nunca e devem ser adequadamente desprezadas.

O desenho da caneta Apidra® SoloStar® não permite a mistura de nenhuma outra insulina na caneta.

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

- **Cuidados de conservação das canetas após abertura (em Uso)**

Canetas em uso, refrigeradas ou não, devem ser usadas em até 28 dias. Devem ser desprezadas se não forem utilizadas em até 28 dias. Se não for possível refrigerar o produto, a caneta em uso pode ser mantida fora da refrigeração por até 28 dias, ao abrigo da luz e calor diretos, desde que a temperatura seja inferior a 25°C.

POSOLOGIA

Geral

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

Apidra® deve ser administrada por injeção em até 15 minutos antes ou imediatamente após uma refeição.

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.

A monitoração da glicemia é recomendada em todos os pacientes diabéticos.

Uso Pediátrico

A segurança e a eficácia de Apidra® em pacientes pediátricos ainda não foram estabelecidas.

Uso Geriátrico

A hipoglicemia pode ser difícil de ser reconhecida em idosos (vide item “**USO EM IDOSOS, CRIANÇAS E OUTROS GRUPOS DE RISCO**”).

Populações Especiais

Em pacientes com insuficiência hepática ou renal, as exigências de insulina podem ser menores (vide item “**USO EM IDOSOS, CRIANÇAS E OUTROS GRUPOS DE RISCO**”).

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

Questionar o médico sobre qual procedimento adotar caso tenha sido administrada uma quantidade maior ou menor de Apidra® em relação à dose prescrita ou caso tenha sido esquecida uma administração.

- Caso tenha sido administrada uma dose muito alta de Apidra®, poderá ocorrer hipoglicemia. Checar a glicemia freqüentemente. Em geral, para evitar hipoglicemia deve-se ingerir uma quantidade maior de alimentos e monitorar o nível glicêmico.
- Caso tenha sido esquecida a administração de uma dose de Apidra® ou caso tenha sido administrada uma dose muito baixa de Apidra®, o nível glicêmico pode se elevar demasiadamente. Checar o nível glicêmico freqüentemente.

- **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 item Interações medicamentosas).

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

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 freqüentes 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 subcutânea conforme prescrição médica.

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.

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 ou do cirurgião-dentista.

Categoria de risco na gravidez: categoria B.

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

A segurança e a eficácia de Apidra[®] em pacientes pediátricos 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 item “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.

- **Testes laboratoriais**

Não são conhecidas, até o momento, interferência de Apidra[®] em testes 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 freqüente 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 a 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. A alternância contínua do local de administração 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 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.

Controle

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

Canetas não-abertas

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.

Canetas em uso

O produto, refrigerado ou não, deve ser usado em até 28 dias. Se não for possível refrigerar, o produto 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.

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

Suzano – São Paulo

Cep 08613-010

C.N.P.J nº 02.685.377/0008-23

Indústria Brasileira - ® Marca Registrada

IB271004 v.2

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

www.sanofi-aventis.com.br

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