

NovoRapid® FlexPen® insulina asparte

IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

NovoRapid® FlexPen®
insulina asparte

APRESENTAÇÕES

Solução injetável - insulina asparte, 100 U/mL.

Embalagem contendo 5 sistemas de aplicação preenchidos NovoRapid® FlexPen®, cada um com 3 mL.

VIA SUBCUTÂNEA

USO ADULTO E PEDIÁTRICO ACIMA DE 1 ANO

COMPOSIÇÃO

Cada mL da solução contém 100 U de insulina asparte (equivalente a 3,5 mg).

Excipientes: glicerol, fenol, metacresol, cloreto de zinco, cloreto de sódio, fosfato de sódio dibásico di-hidratado, hidróxido de sódio, ácido clorídrico e água para injetáveis.

Cada sistema de aplicação preenchido de NovoRapid® FlexPen® contém 3 mL de solução injetável, correspondente a 300 U de insulina asparte obtida por tecnologia de DNA recombinante em *Saccharomyces cerevisiae*.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

NovoRapid® é indicado para o tratamento de diabetes *mellitus*.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Adultos: Dois estudos de segurança e eficácia, abertos, controlados com comparador ativo, com seis meses de duração^{1,2} foram realizados para comparar a segurança e eficácia de NovoRapid® e Novolin® R em pacientes adultos com diabetes tipo 1. Visto que os desenhos e os resultados dos estudos foram muito similares, os dados mostrados são apenas de um estudo (vide Tabela 1). NovoRapid® foi administrado através de aplicação subcutânea imediatamente antes das refeições e insulina humana regular foi administrada através de aplicação subcutânea 30 minutos antes das refeições. A insulina humana NPH foi administrada como insulina basal em dose única diária ou em doses divididas. Alterações na HbA_{1c} e as taxas de incidência de hipoglicemia grave (determinada pelo número de eventos que requer intervenção por terceiros) foram comparáveis entre os dois tratamentos neste estudo (Tabela 1) assim como no outro estudo clínico mencionado. Cetoacidose diabética não foi relatada em nenhum dos estudos com adultos e nenhum dos grupos de tratamento.

Tabela 1. Administração subcutânea de NovoRapid® em pacientes com diabetes tipo 1 (24 semanas; n=882)²

	NovoRapid® + insulina NPH	Novolin® R + insulina NPH
N	596	286
HbA _{1c} inicial (%)*	7,9 ± 1,1	8,0 ± 1,2
Alteração da HbA _{1c} inicial (%)	-0,1 ± 0,8	0,0 ± 0,8
Diferença entre os tratamentos na média da HbA _{1c} (95% intervalo de confiança)	-0,2 (-0,3, -0,1)	
Dose de insulina inicial (UI/kg/24 horas)*	0,7 ± 0,2	0,7 ± 0,2
Dose de insulina no final do estudo (UI/kg/24 horas)*	0,7 ± 0,2	0,7 ± 0,2
Pacientes com hipoglicemia grave (n, %)**	104 (17%)	54 (19%)
Peso corporal inicial (kg)*	75,3 ± 14,5	75,9 ± 13,1
Variação de peso inicial (kg)*	0,5 ± 3,3	0,9 ± 2,9

* valores são a média ± DP

** hipoglicemia grave se refere à hipoglicemia associada com sintomas do sistema nervosa central e que requerem a intervenção de outra pessoa ou hospitalização.

Um estudo de segurança e eficácia, aberto, controlado com comparador ativo, com seis meses de duração³ foi realizado para comparar a segurança e eficácia de NovoRapid® e insulina humana regular em pacientes com diabetes tipo 2 (Tabela 2). NovoRapid® foi administrado através de aplicação subcutânea imediatamente antes das refeições e insulina humana regular foi administrada através de aplicação subcutânea 30 minutos antes das refeições. Insulina humana NPH foi administrada como insulina basal em dose única diária ou em doses divididas. Alterações na HbA_{1c} e as taxas de hipoglicemia grave (determinada pelo número de eventos que requer intervenção por terceiros) foram comparáveis em ambos os tratamentos.

Tabela 2. Administração subcutânea de NovoRapid® em pacientes com diabetes tipo 2 (6 meses; n=176)³

	NovoRapid® + insulina NPH	Novolin® R + insulina NPH
N	90	86
HbA _{1c} inicial (%)*	8,1 ± 1,2	7,8 ± 1,1
Alteração da HbA _{1c} inicial (%)	-0,3 ± 1,0	-0,1 ± 0,8
Diferença entre os tratamentos na média da HbA _{1c} (95% intervalo de confiança)	-0,1 (-0,4, -0,1)	
Dose de insulina inicial (UI/kg/24 horas)*	0,6 ± 0,3	0,6 ± 0,3
Dose de insulina no final do estudo (UI/kg/24 horas)*	0,7 ± 0,3	0,7 ± 0,3
Pacientes com hipoglicemia grave (n, %)**	9 (10%)	5 (8%)
Peso corporal inicial (kg)*	88,4 ± 13,3	85,8 ± 14,8
Varição de peso inicial (kg)*	1,2 ± 3,0	0,4 ± 3,1

* valores são a média ± DP

** hipoglicemia grave se refere a hipoglicemia associada com sintomas do sistema nervosa central e que requerem a intervenção de outra pessoa ou hospitalização.

População pediátrica: Um estudo de segurança e eficácia, com grupos paralelos e 24 semanas de duração⁴ com crianças e adolescentes com diabetes tipo 1 (n = 283) com idade entre 6 e 18 anos, comparou dois regimes de tratamento com múltiplas doses subcutâneas diárias: NovoRapid® (n = 187) ou insulina humana regular (n = 96). Insulina NPH foi administrada como insulina basal. NovoRapid® demonstrou controle glicêmico comparável ao da insulina humana regular, como medido pela alteração na HbA_{1c} (Tabela 3) e ambos os grupos de tratamentos tiveram incidência de hipoglicemia comparáveis. A administração subcutânea de NovoRapid® e insulina humana regular também foi comparada em um estudo de segurança e eficácia com crianças com diabetes tipo 1 (n = 26) com idade entre 2 e 6 anos com efeito similar na HbA_{1c} e na hipoglicemia⁵. A eficácia e a segurança de NovoRapid® administrado em bolus em combinação com insulina detemir ou insulina degludeca como insulina basal foram estudadas por até 12 meses em dois estudos clínicos randomizados controlados em crianças e adolescentes de 1 ano até 18 anos de idade (n=712). Os estudos incluíram 167 crianças de 1 a 5 anos de idade, 260 de 6 a 11 anos de idade e 285 de 12 a 17 anos de idade. A melhora observada na HbA_{1c} e os perfis de segurança foram comparáveis entre todas as faixas etárias.^{7,8}

Tabela 3. Administração subcutânea de NovoRapid® em crianças com diabetes tipo 1 (24 semanas; n=283)⁴

	NovoRapid® + insulina NPH	Novolin® R + insulina NPH
N	187	96
HbA _{1c} inicial (%)*	8,3 ± 1,2	8,3 ± 1,3
Alteração da HbA _{1c} inicial (%)	0,1 ± 1,0	0,1 ± 1,1
Diferença entre os tratamentos na média da HbA _{1c} (95% intervalo de confiança)	0,1 (-0,5, -0,1)	
Dose de insulina inicial (UI/kg/24 horas)*	0,4 ± 0,2	0,6 ± 0,2
Dose de insulina no final do estudo (UI/kg/24 horas)*	0,4 ± 0,2	0,7 ± 0,2
Pacientes com hipoglicemia grave (n, %)**	11 (6%)	9 (9%)
Cetoacidose diabética (n, %)	10 (5%)	2 (2%)
Peso corporal inicial (kg)*	50,6 ± 19,6	48,7 ± 15,8
Varição de peso inicial (kg)*	2,7 ± 3,5	2,4 ± 2,6

* valores são a média ± DP

** hipoglicemia grave se refere a hipoglicemia associada com sintomas do sistema nervosa central e que requerem a intervenção de outra pessoa ou hospitalização.

Gravidez: Um estudo de segurança e eficácia, aberto e randomizado⁶ comparou NovoRapid® (n = 157) versus insulina humana regular (n = 165) em 322 mulheres grávidas com diabetes tipo 1. Dois terços das pacientes incluídas já estavam grávidas quando entraram no estudo. A taxa de malformações congênitas foi de 5,7% com NovoRapid® versus 7,3% com insulina humana. A diferença não foi estatisticamente significativa, 80% das pacientes em ambos os grupos alcançou HbA_{1c} média abaixo de 6,5% durante a gravidez, e não houve diferença significativa na incidência de hipoglicemia materna.

Referências:

1. Estudo: ANA/DCD/035 de segurança e eficácia com seis meses de duração, multicêntrico, multinacional, randomizado, paralelo, aberto, comparando a insulina humana análoga X14 (insulina asparte) com a insulina humana regular como insulina prandial em regime de múltiplas injeções em pacientes com diabetes tipo 1.
2. Estudo: ANA/DCD/036 de segurança e eficácia com seis meses de duração, multicêntrico, randomizado, paralelo, aberto, comparando a insulina humana análoga X14 (insulina asparte) e insulina humana regular, com a insulina humana como insulina prandial em regime de múltiplas injeções em pacientes com diabetes tipo 1.
3. Estudo: ANA/DCD/037 de segurança e eficácia com seis meses de duração, multicêntrico, randomizado, paralelo, aberto, comparando a insulina humana análoga X14 (insulina asparte) e a insulina humana regular, com a insulina humana como insulina prandial em regime de múltiplas injeções em pacientes com diabetes tipo 2.

4. Estudo: ANA-2126 Terapia basal/ bolus com insulina asparte (NovoRapid®) versus insulina humana regular (Novolin® R) ou insulina lispro (Humalog®) em combinação com a NPH: estudo aberto, randomizado, grupos paralelos, multicêntrico em crianças e adolescentes com diabetes tipo 1.

5. Estudo: ANA-1415 Terapia com insulina asparte prandial versus terapia com insulina humana prandial em crianças de 2 a 6 anos de idade com diabetes tipo 1. Estudo de segurança e eficácia randomizado, multicêntrico, aberto e cruzado.

6. Estudo: ANA-1474 de segurança e a eficácia randomizado, grupos paralelos, aberto, multinacional comparando a insulina asparte (NovoRapid®) com a insulina humana (Novolin® R), usado em regime de injeções múltiplas, no tratamento de diabetes tipo 1 em gestantes, focando nos resultados de hipoglicemia materna e na gravidez.

7. Estudo NN1250-3561: Estudo de 26 semanas, multinacional, multicêntrico, aberto, randomizado e de grupos paralelos que compara a eficácia e segurança da insulina degludeca e insulina detemir em crianças e adolescentes com idades entre 1 e menos de 18 anos com diabetes *mellitus* tipo 1 com o regime de tratamento basal-bolus com insulina asparte como insulina bolus, seguido de extensão de 26 semanas investigando a segurança a longo prazo.

8. Estudo NN5401-3816: Estudo de segurança e eficácia de insulina degludeca e insulina asparte uma vez ao dia mais insulina asparte para refeições restantes versus insulina detemir uma ou duas vezes por dia mais insulina asparte no momento da refeição em crianças e adolescente com diabetes *mellitus* tipo 1.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Propriedades Farmacodinâmicas

Mecanismo de Ação

NovoRapid® apresenta um início de ação mais rápido comparado à insulina humana regular, juntamente com uma concentração de glicose reduzida, como avaliado dentro das primeiras quatro horas após uma refeição. NovoRapid® tem uma menor duração de ação comparado à insulina humana regular após aplicação subcutânea.

Quando NovoRapid® é aplicado por via subcutânea, o início de ação ocorre de 10 a 20 minutos da aplicação. O efeito máximo é exercido entre 1 e 3 horas após a aplicação. A duração de ação é de 3 a 5 horas.

A insulina asparte é equipotente à insulina humana regular em base molar.

Adultos: estudos clínicos com pacientes com diabetes tipo 1 demonstraram uma glicemia pós-prandial inferior com NovoRapid® quando comparado com insulina humana regular. Em dois estudos abertos de longa duração com pacientes com diabetes tipo 1, compreendendo 1070 e 884 pacientes, respectivamente, NovoRapid® reduziu a hemoglobina glicada em 0,12 pontos percentuais [95% I.C. 0,03;0,22] e 0,15 pontos percentuais [95% I.C. 0,05;0,26] quando comparado à insulina humana regular; a uma diferença de limitada significância clínica. Estudos clínicos em paciente com diabetes tipo 1 demonstraram um risco reduzido de hipoglicemia noturna com insulina asparte comparada à insulina humana solúvel. Não houve aumento significativo no risco de hipoglicemia diurna.

Idosos: um estudo farmacocinético/farmacodinâmico duplo-cego cruzado, randomizado comparando insulina asparte com insulina humana regular foi realizado com pacientes idosos com diabetes tipo 2 (19 pacientes com idade de 65 a 83 anos, idade média 70 anos). As diferenças relativas nas propriedades farmacodinâmicas (GIR_{max} , $AUC_{GIR, 0-120 \text{ min}}$) entre insulina asparte e insulina humana regular em idosos foram similares àquelas observadas em voluntários saudáveis e em pacientes mais jovens com diabetes.

Crianças e adolescentes: quando administrado em crianças, NovoRapid® demonstrou controle similar da glicose a longo prazo quando comparado à insulina humana regular. Um estudo clínico comparando insulina humana regular pré-prandial com insulina asparte pós-prandial foi realizado com crianças pequenas (20 pacientes com idade de 2 a 6 anos) e um estudo farmacocinético/farmacodinâmico de dose única foi realizado em crianças (6-12 anos) e adolescentes (13-17 anos). O perfil farmacodinâmico da insulina asparte nas crianças foi similar ao observado em adultos.

Estudos clínicos em pacientes com diabetes tipo 1 demonstraram um risco reduzido de hipoglicemia noturna com insulina asparte quando comparado com insulina humana regular. O risco de hipoglicemia durante o dia não foi significativamente aumentado.

Gravidez: um estudo clínico comparando a segurança e eficácia da insulina asparte versus insulina humana regular no tratamento de mulheres grávidas com diabetes tipo 1 (322 grávidas expostas (insulina asparte: 157; insulina humana regular: 165)) não indicou nenhum efeito adverso da insulina asparte na gravidez ou na saúde do feto/recém-nascido.

Adicionalmente, os dados de um estudo clínico incluindo 27 mulheres com diabetes gestacional, randomizadas para tratamento com insulina asparte versus insulina humana (insulina asparte: 14; insulina humana regular: 13) demonstraram perfis de segurança similares entre os tratamentos assim como aumento significativo no controle da glicemia pós-prandial no grupo tratado com insulina asparte.

Propriedades Farmacocinéticas

Na molécula de NovoRapid®, a substituição do aminoácido prolina pelo ácido aspártico na posição B28 reduz a tendência à formação de hexâmeros, conforme observado com a insulina humana regular. NovoRapid® é, portanto, mais rapidamente absorvido da camada subcutânea em comparação à insulina humana regular.

O tempo para atingir a concentração máxima é, em média, metade daquele para a insulina humana regular. Uma concentração plasmática máxima média de $492 \pm 256 \text{ pmol/L}$ foi atingida em 40 (faixa interquartil: 30–40) minutos após uma dose subcutânea de $0,15 \text{ U/kg}$ de peso corporal em pacientes com diabetes tipo 1. As concentrações de insulina retornam ao nível basal em aproximadamente 4 a 6 horas após a aplicação.

A taxa de absorção foi relativamente mais lenta em pacientes com diabetes tipo 2, resultando em uma C_{max} menor ($352 \pm 240 \text{ pmol/L}$) e um t_{max} mais tardio (60 (faixa interquartil: 50–90) minutos). A variabilidade intraindividual no tempo para a concentração máxima é significativamente menor para NovoRapid® do que para a insulina humana regular, enquanto a variabilidade intraindividual no C_{max} para NovoRapid® é maior.

Crianças e adolescentes: as propriedades farmacocinéticas e farmacodinâmicas de NovoRapid® foram investigadas em crianças (6-12 anos) e adolescentes (13-17 anos) com diabetes tipo 1. A insulina asparte foi rapidamente absorvida em ambos os grupos de idade, com t_{max} similares aos dos adultos. Entretanto, a C_{max} diferiu entre os grupos de idade, enfatizando a importância da titulação individual de NovoRapid®.

Idosos: as diferenças relativas nas propriedades farmacocinéticas entre insulina asparte e insulina humana regular em pacientes idosos (65-83 anos, idade média 70 anos) com diabetes tipo 2 foram similares àquelas observadas em voluntários saudáveis e em pacientes mais jovens com diabetes. Uma taxa de absorção diminuída foi observada em idosos, resultando em um t_{max} posterior (82 minutos (faixa

interquartil: 60-120)), enquanto o $C_{\max}$ foi similar ao observado em pacientes mais jovens com diabetes tipo 2 e levemente menor do que em pacientes com diabetes tipo 1.

Disfunção hepática: um estudo farmacocinético de dose única de insulina asparte foi realizado com 24 voluntários com função hepática variando de normal a severamente alterada. Em pacientes com disfunção hepática a taxa de absorção foi reduzida e mais variável, resultando em $t_{\max}$ atrasado de 50 min, aproximadamente, em pacientes com função hepática normal à 85 min em pacientes com disfunção hepática moderada e severa. AUC, $C_{\max}$ e CL/F foram similares em pacientes com função hepática reduzida comparado com pacientes com função hepática normal.

Disfunção renal: um estudo farmacocinético de dose única de insulina asparte foi realizado com 18 voluntários com função renal variando de normal a severamente alterada. Nenhum efeito aparente dos valores de clearance da creatinina na AUC, CL/F e $C_{\max}$ de insulina asparte foi encontrado. Os dados foram limitados em pacientes com disfunção renal moderada e severa. Pacientes com disfunção renal que necessitam de tratamento com diálise não foram investigados.

Dados de segurança pré-clínicos

Dados não clínicos não revelam perigo especial para humanos, tendo como base os estudos convencionais de farmacologia de segurança, toxicidade de dose repetida, genotoxicidade e toxicidade para reprodução. Em testes in vitro, incluindo a ligação aos receptores de insulina e de IGF-1 e efeitos no crescimento celular, a insulina asparte se comportou de maneira extremamente similar à insulina humana. Estudos também demonstraram que a dissociação da ligação com o receptor de insulina da insulina asparte é equivalente à da insulina humana.

4. CONTRAINDICAÇÕES

Hipersensibilidade à insulina asparte ou a qualquer um dos excipientes do produto.

Este medicamento é contraindicado para menores de 1 ano de idade.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Antes de viajar entre zonas de fuso horário diferente o paciente deve procurar orientação médica, já que isso pode significar que o paciente deve usar a insulina e fazer as refeições em períodos diferentes.

Hiperglicemia

A dosagem inadequada ou a descontinuação do tratamento, especialmente no diabetes tipo 1, pode levar à hiperglicemia e cetoacidose diabética. Usualmente, os primeiros sintomas de hiperglicemia ocorrem gradualmente, durante um período de horas ou dias. Os sintomas incluem sede, micção aumentada, náusea, vômito, sonolência, pele seca e rubor, boca seca, perda do apetite e também respiração com odor cetônico. No diabetes tipo 1, os eventos hiperglicêmicos não tratados podem levar a cetoacidose diabética, situação esta potencialmente letal.

Hipoglicemia

A omissão de uma refeição ou exercícios físicos não planejados e extenuantes pode causar hipoglicemia.

Deve-se ter cuidado, especialmente em crianças, ao combinar as doses de insulina (especialmente em regime basal-bolus) com a ingestão de alimentos, exercícios físicos e o atual nível de glicemia, a fim de minimizar o risco de hipoglicemia.

Hipoglicemia pode ocorrer se a dose de insulina for muito alta em relação à necessidade do paciente.

Pacientes cujo controle glicêmico encontra-se melhorado, por exemplo, por terapia insulínica intensificada, podem ter alteração em seus sintomas usuais de alerta de hipoglicemia, e devem ser advertidos adequadamente. Geralmente, os sintomas de alerta podem desaparecer em pacientes com diabetes há muito tempo.

Um resultado da farmacodinâmica dos análogos de insulina de ação rápida é que se ocorrer hipoglicemia, ela pode ocorrer mais próximo de uma aplicação comparada com insulina humana regular.

Já que a administração de NovoRapid® deve estar diretamente relacionada com a refeição, o rápido início da ação deve ser considerado em pacientes com doenças ou medicação concomitantes em que uma absorção retardada dos alimentos é esperada.

As doenças concomitantes, especialmente as infecções e condições febris, normalmente aumentam as necessidades de insulina do paciente. Doenças concomitantes nos rins, no fígado, ou que afetam as glândulas suprarrenais, hipófise ou tireoide podem requerer alteração da dose de insulina.

Quando os pacientes são transferidos entre diferentes tipos de insulina, os primeiros sintomas de alerta de hipoglicemia podem se tornar menos pronunciados do que aqueles experimentados com a insulina anterior.

Transferência de outra insulina

A transferência de um paciente para outro tipo ou marca de insulina deve ser realizada sob rígida supervisão médica. Alterações na concentração, marca (fabricante), tipo, origem (insulina humana, insulina análoga) e/ou método de fabricação podem requerer alteração de dosagem. Pacientes transferidos de outro tipo de insulina para NovoRapid® podem necessitar de ajuste de dosagem ou do número de aplicações diárias daqueles utilizados com a insulina habitual. Se um ajuste de dose for necessário, ele pode ocorrer na primeira dose ou durante as primeiras semanas ou meses.

Reações no local de aplicação

Assim como com qualquer terapia insulínica, podem ocorrer reações no local da aplicação, incluindo dor, rubor, urticária, inflamação, equimose, edema e prurido. A rotação contínua do local da aplicação dentro de uma mesma área reduz o risco de desenvolver essas reações. As reações desaparecem dentro de poucos dias a poucas semanas. Em ocasiões raras, as reações no local da aplicação podem levar à descontinuação do tratamento com NovoRapid®.

Afecções dos tecidos cutâneos e subcutâneos

Os pacientes devem ser orientados a realizar a rotação contínua do local da aplicação para reduzir o risco de desenvolver lipodistrofia e amiloidose cutânea. Existe um risco potencial de absorção retardada de insulina e pior controle glicêmico após aplicações de insulina nos locais com essas reações. Foi relatado que uma mudança repentina no local da aplicação para uma área não afetada resulta em

hipoglicemia. O monitoramento da glicemia é recomendado após a alteração no local de aplicação de uma área afetada para uma não afetada, e o ajuste de dose de medicamentos antidiabéticos pode ser considerado.

Combinação de tiazolidinedionas e insulinas

Casos de insuficiência cardíaca congestiva foram relatados quando tiazolidinedionas foram usadas em combinação com insulina, especialmente em pacientes com fatores de risco para o desenvolvimento da insuficiência cardíaca congestiva. Deve-se ter isto em mente se o tratamento combinado de tiazolidinediona e insulinas for considerado. Se a combinação for utilizada, os pacientes devem ser observados quanto aos sinais e sintomas de insuficiência cardíaca congestiva, ganho de peso e edema. Tiazolidinedionas devem ser descontinuadas se ocorrer piora dos sintomas cardíacos.

Evitando erros de medicação e troca acidental entre insulinas

Os pacientes devem ser instruídos a sempre conferir o rótulo da insulina antes da aplicação para evitar a troca acidental entre NovoRapid® e outras insulinas.

Anticorpos Anti-Insulina

A administração de insulina pode causar o aparecimento de anticorpos anti-insulina. Em casos raros, a presença destes anticorpos pode gerar a necessidade de ajuste de dose com o objetivo de prevenir o aparecimento de hiperglicemia ou hipoglicemia.

Efeitos sobre a capacidade de dirigir ou operar máquinas

A habilidade do paciente em se concentrar e reagir pode ser prejudicada como resultado da hipoglicemia. Isto pode representar um risco em situações em que esta habilidade for importante (por exemplo, ao dirigir um carro ou operar máquinas).

Os pacientes devem ser avisados a tomar precauções para evitar a hipoglicemia ao dirigir, o que é particularmente importante naqueles pacientes cujos sinais de alerta da hipoglicemia estão ausentes ou reduzidos ou que apresentam episódios frequentes de hipoglicemia. Deve-se reconsiderar a possibilidade de dirigir em tais circunstâncias.

Gravidez

Categoria de risco na gravidez: A

NovoRapid® pode ser usado durante a gravidez. Dados de dois estudos clínicos randomizados controlados (322 + 27 grávidas expostas) não indicaram nenhuma reação adversa da insulina asparte na gravidez ou na saúde do feto/recém-nascido quando comparado à insulina humana regular.

Recomenda-se um controle intensificado da glicemia e monitoramento das mulheres com diabetes (diabetes tipo 1, diabetes tipo 2 ou diabetes gestacional) durante a gravidez e quando há intenção de engravidar. As necessidades de insulina geralmente declinam no primeiro trimestre, e subsequentemente aumentam durante o segundo e terceiro trimestres.

Após o parto, as necessidades de insulina retornam rapidamente aos níveis pré-gravidez.

Lactação

Não há restrições ao tratamento com NovoRapid® durante a amamentação. O tratamento com insulina em mães que amamentam não representa nenhum risco ao bebê. Entretanto, pode ser necessário ajustar a dosagem de NovoRapid®.

Se você está grávida não pare de usar sua insulina e procure orientação médica ou do cirurgião-dentista.

Este medicamento pode ser utilizado durante a gravidez desde que sob prescrição médica ou do cirurgião-dentista.

Este medicamento pode causar doping.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Sabe-se que vários medicamentos interagem com o metabolismo da glicose.

As seguintes substâncias podem reduzir as necessidades de insulina do paciente: antidiabéticos orais, inibidores da monoaminoxidase (IMAOs), betabloqueadores, inibidores da enzima conversora da angiotensina (ECA), salicilatos, esteroides anabólicos e sulfonamidas.

As seguintes substâncias podem aumentar as necessidades de insulina do paciente: contraceptivos orais, tiazidas, glicocorticoides, hormônios da tireoide, simpatomiméticos, hormônio do crescimento e danazol.

Os agentes betabloqueadores podem mascarar os sintomas da hipoglicemia.

Octreotida/lanreotida podem aumentar ou diminuir as necessidades de insulina.

O álcool pode intensificar ou reduzir o efeito hipoglicêmico da insulina.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Armazene em refrigerador (temperatura entre 2 °C e 8 °C). Mantenha distante do congelador. Não congele.

Mantenha NovoRapid® FlexPen® tampado para protegê-lo da luz.

NovoRapid® deve ser protegido do calor excessivo e da luz.

O prazo de validade é de 30 meses quando armazenado entre 2 °C e 8 °C.

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

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

Após aberto ou carregado como reserva, **armazenar em temperatura ambiente, abaixo de 30 °C ou sob refrigeração entre 2 °C e 8 °C, distante do compartimento do congelador, por no máximo 4 semanas. Não congelar.**

NovoRapid® é uma solução injetável aquosa com aspecto límpido e incolor.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

Transporte:

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

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Método de Administração

NovoRapid® é administrado através de aplicação subcutânea na parede abdominal, na coxa, na parte superior do braço, na região deltoide ou na região glútea. Os locais de aplicação devem ser sempre alternados dentro da mesma região a fim de diminuir o risco de lipodistrofia e amiloidose cutânea (vide seções “5. Advertências e Precauções” e “9. Reações Adversas”).

Assim como com todas as insulinas, a injeção subcutânea na parede abdominal garante uma absorção mais rápida do que nos outros locais de aplicação.

A duração da ação irá variar de acordo com a dose, local de aplicação, fluxo sanguíneo, temperatura e nível da atividade física. Entretanto, o início de ação mais rápido comparado com a insulina humana regular é mantido apesar do local de aplicação.

NovoRapid® FlexPen® dispensa doses de 1 a 60 unidades, em incrementos de 1 unidade.

NovoRapid® FlexPen® possui identificação por cor e é acompanhado de uma bula com instruções de uso para serem seguidas. As instruções de uso estão descritas no final desta bula.

Precauções especiais de descarte e manuseio

As agulhas e NovoRapid® FlexPen® não devem ser compartilhados. O carpule não deve ser preenchido novamente.

NovoRapid® não deve ser utilizado se não estiver com aspecto límpido e incolor ou se tiver sido congelado.

O paciente deve ser orientado a descartar a agulha após cada aplicação.

Em caso de emergência em pacientes que já utilizam NovoRapid® (hospitalização ou mal funcionamento do sistema de aplicação), NovoRapid® pode ser retirado de NovoRapid® FlexPen® com uma seringa de insulina de 100 U.

Descarte:

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

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

Incompatibilidades

Substâncias adicionadas à NovoRapid® podem causar degradação da insulina asparte.

Este produto não deve ser diluído ou misturado com outros medicamentos. Exceções são a mistura com insulina NPH (*Neutral Protamine Hagedorn*) em uma seringa para uso subcutâneo ou os fluidos de infusão.

Posologia

NovoRapid® apresenta início de ação mais rápido e com menor duração da ação do que a insulina humana regular. Devido ao início de ação mais rápido, NovoRapid® deve ser usado imediatamente antes da refeição ou quando necessário logo após a refeição. Devido à menor duração de ação, NovoRapid® apresenta um menor risco de causar episódios de hipoglicemia noturna. A dose de NovoRapid® é individual e determinada de acordo com as necessidades do paciente. Normalmente, deve ser utilizado em associação com uma insulina de ação intermediária ou de ação prolongada utilizada pelo menos uma vez ao dia.

A necessidade individual de insulina em adultos e crianças está normalmente entre 0,5 e 1,0 U/kg/dia. Em um tratamento de regime basal-bolus, 50 a 70% da insulina necessária pode ser fornecida por NovoRapid® e o restante por insulina de ação intermediária ou de ação prolongada.

População especial

Como com todas as insulinas, em pacientes idosos e pacientes com disfunção renal ou hepática, o monitoramento da glicose deve ser intensificado e a dose de insulina asparte deve ser ajustada individualmente.

População pediátrica

NovoRapid® pode ser usado em crianças a partir de 1 ano de idade, substituindo a insulina humana regular quando um início de ação rápido for necessário. Por exemplo, nos horários de aplicação da insulina prandial (vide “Propriedades Farmacodinâmicas” e “Propriedades Farmacocinéticas”). A segurança e a eficácia de NovoRapid® em crianças abaixo de 1 ano de idade não foram estabelecidas. Não há dados disponíveis.

Transferência de outras insulinas

O ajuste de dose de NovoRapid® e da dose da insulina basal pode ser necessário quando ocorre a transferência de uma outra insulina.

9. REAÇÕES ADVERSAS

a. Resumo do Perfil de Segurança

As reações adversas observadas em pacientes utilizando NovoRapid® são principalmente devido ao efeito farmacológico da insulina.

A reação adversa mais frequentemente relatada durante o tratamento é hipoglicemia. A frequência de hipoglicemia varia com a população de pacientes, regime posológico e nível de controle glicêmico, vide seção “d”.

No início do tratamento com insulina, anomalias de refração, edema e reações no local de aplicação (dor, rubor, prurido, inflamação, equimose, edema e urticária) podem ocorrer. Estas reações são, geralmente, transitórias. Melhora rápida do controle glicêmico pode estar associada com neuropatia dolorosa aguda, que é, geralmente, reversível. A intensificação da terapia com insulina com melhora intensa e

repentina do controle glicêmico pode estar associada com a piora temporária da retinopatia diabética, enquanto o controle glicêmico melhorado a longo prazo diminui o risco de progressão da retinopatia diabética.

b. Lista de Reações Adversas

As reações adversas listadas abaixo são baseadas em dados de estudos clínicos e classificadas de acordo com a frequência e sistemas do organismo do MedDRA. As categorias de frequência são definidas de acordo com a convenção: “muito comum” ($\geq 1/10$), “comum” ($\geq 1/100$ e $< 1/10$), “incomum” ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), “rara” ($\geq 1/10.000$ e $< 1/1.000$), “muito rara” ($< 1/10.000$) e não conhecida (não pode ser determinada a partir dos dados disponíveis).

Distúrbios do sistema imune	Incomum: urticária, erupções cutâneas, eritema. Muito rara: reações anafiláticas*
Distúrbios do metabolismo e nutrição	Muito comum: hipoglicemia*
Distúrbios do sistema nervoso	Rara: neuropatia periférica (neuropatia dolorosa)
Distúrbios da visão	Incomum: distúrbios de refração Incomum: retinopatia diabética
Distúrbios da pele e do tecido subcutâneo	Incomum: lipodistrofia*
Distúrbios gerais e condições do local de administração	Incomum: reações no local de administração Incomum: edema

* vide seção d - “Descrição das principais reações adversas”

c. Reações adversas de pós-comercialização

As reações adversas listadas a seguir são baseadas em dados de pós-comercialização e são classificadas de acordo com a Classe de Sistemas de Órgãos MedDRA.

Afecções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	Desconhecido - Amiloidose cutânea*
---	------------------------------------

*vide seção d - “Descrição das principais reações adversas”

d. Descrição das principais reações adversas

• Reações anafiláticas

A ocorrência de reações de hipersensibilidade generalizada (incluindo erupção cutânea generalizada, prurido, sudorese, transtorno gastrointestinal, edema angioneurótico, dificuldade de respiração, palpitação e redução na pressão sanguínea) é muito rara mas pode ser potencialmente uma ameaça à vida.

• Hipoglicemia

A reação adversa mais frequentemente relatada é a hipoglicemia. Ela pode ocorrer se a dose de insulina for muito alta em relação à necessidade. A hipoglicemia grave pode levar à inconsciência e/ou convulsões e pode resultar em dano temporário ou permanente da função cerebral ou até a morte. Geralmente, os sintomas de hipoglicemia podem ocorrer repentinamente. Eles incluem suor frio, pele fria e pálida, fadiga, nervosismo ou tremor, ansiedade, cansaço ou fraqueza incomuns, confusão, dificuldade de concentração, sonolência, fome excessiva, alterações na visão, cefaleia, náusea e palpitações.

Em estudos clínicos, a frequência de hipoglicemia varia com a população de pacientes, regime posológico e nível de controle glicêmico. Durante os estudos clínicos as taxas gerais de hipoglicemia não diferiram entre pacientes tratados com insulina asparte comparado com insulina humana.

• Afecções dos tecidos cutâneos e subcutâneos

Lipodistrofia (incluindo lipohipertrofia, lipoatrofia) e amiloidose cutânea pode ocorrer no local da aplicação e retardar a absorção local de insulina. A rotação contínua do local de aplicação dentro da área indicada pode ajudar a reduzir ou prevenir estas reações (vide seção “5. Advertências e Precauções”).

Em casos de eventos adversos, notifique ao Sistema de Notificação de Eventos Adversos a Medicamentos - VigiMed, disponível em <http://portal.anvisa.gov.br/vigimed>, ou para a Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal.

10. SUPERDOSE

Uma superdose específica não pode ser definida para insulina. Entretanto, hipoglicemia pode se desenvolver em estágios sequenciais se doses muito altas em relação às necessidades dos pacientes forem administradas:

- Episódios de hipoglicemia leve podem ser tratados com a administração oral de glicose ou produtos açucarados. É, portanto, recomendável que o portador de diabetes carregue sempre consigo alimentos contendo açúcar;
- Episódios de hipoglicemia grave, em que o paciente fica inconsciente, podem ser tratados com glucagon (0,5 a 1 mg) administrado por via intramuscular ou subcutânea por uma pessoa treinada, ou com glicose administrada por via intravenosa por profissional da saúde. A glicose pode ser administrada por via intravenosa se o paciente não responder ao glucagon dentro de 10 a 15 minutos. Ao recuperar a consciência, recomenda-se administrar carboidratos por via oral ao paciente, para evitar a reincidência

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

DIZERES LEGAIS

Registro MS 1.1766.0016

Farmacêutico responsável

Luciane M. H. Fernandes CRF/PR 6002

Fabricado por

Novo Nordisk Production SAS

Chartres, França

Registrado por

Novo Nordisk Farmacêutica do Brasil Ltda.

Rua Prof. Francisco Ribeiro, 683

Araucária/PR

CNPJ: 82.277.955/0001-55

Importado por

Novo Nordisk Farmacêutica do Brasil Ltda.

Rua Francisco Munõz Madrid, 625

São José dos Pinhais/PR

(vide cartucho)

Ou

Fabricado por

Novo Nordisk Produção Farmacêutica do Brasil Ltda.

Montes Claros/MG

Registrado e comercializado por

Novo Nordisk Farmacêutica do Brasil Ltda.

Rua Prof. Francisco Ribeiro, 683

Araucária/PR

CNPJ: 82.277.955/0001-55

Indústria Brasileira

(vide cartucho)

SAC: 0800 0144488

**USO SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA
VENDA PROIBIDA AO COMÉRCIO**

Esta bula foi aprovada pela Anvisa em 09/10/2020.



NovoRapid® e FlexPen® são marcas registradas de propriedade da Novo Nordisk A/S, Dinamarca.

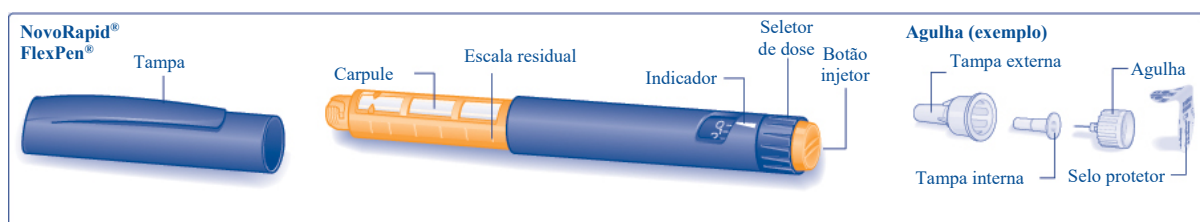
Novo Nordisk A/S

© 2020

Instruções de como utilizar NovoRapid® FlexPen®

Leia cuidadosamente as instruções a seguir antes de utilizar NovoRapid® FlexPen®. Se você não seguir cuidadosamente as instruções de uso, você poderá aplicar uma dose muito alta ou muito baixa de insulina, o que pode levar a um aumento ou uma diminuição excessiva do nível de açúcar no sangue.

NovoRapid® FlexPen® é um sistema de aplicação de insulina preenchido que permite ajuste de dose. Doses de 1 a 60 unidades, em incrementos de 1 unidade, podem ser selecionadas. NovoRapid® FlexPen® pode ser administrado com agulhas de até 8 mm de comprimento. Como medida de prevenção, sempre carregue um sistema de aplicação de insulina reserva no caso de perder ou danificar seu NovoRapid® FlexPen®.



Cuidando de seu FlexPen®

Seu FlexPen® deve ser manuseado com cuidado.

Se ele for derrubado, danificado ou quebrado, há riscos de vazamento de insulina. Isto pode causar imprecisão na dose, o que pode levar ao aumento ou à diminuição excessiva do nível de açúcar no sangue.

Você pode limpar a parte externa de seu FlexPen® utilizando algodão umedecido em álcool. Não o deixe de molho, nem lave ou lubrifique, pois pode danificar seu sistema de aplicação.

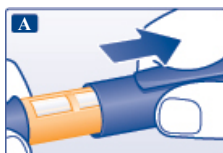
Não preencha seu FlexPen® novamente.

Preparando seu NovoRapid® FlexPen®

Verifique o nome e a cor no rótulo de seu sistema de aplicação para ter certeza de que ela contém o tipo correto de insulina. Isso é especialmente importante se você utiliza mais de um tipo de insulina. Se você selecionar e aplicar o tipo errado, seu nível de açúcar no sangue pode aumentar ou diminuir muito.

A

Retire a tampa.



B

Remova o selo protetor de uma agulha descartável nova.

Rosqueie a agulha direto e firmemente em NovoRapid® FlexPen®.



C

Retire a tampa externa da agulha e guarde-a para ser utilizada depois.

**D**

Retire a tampa interna da agulha e descarte-a.

Nunca tente recolocar a tampa interna da agulha uma vez retirada. Você pode se machucar com a agulha.



- ⚠ Use sempre uma agulha nova para cada aplicação. Isso reduz o risco de contaminação, infecção, vazamento de insulina, entupimento de agulhas e imprecisão de dose.
- ⚠ Cuidado para não entortar ou danificar a agulha antes do uso.

Checando o fluxo de insulina

Antes de cada aplicação, pequenas quantidades de ar podem ser acumuladas no carpule durante o uso normal. Para evitar a aplicação de ar e ter certeza da dosagem adequada:

E

Gire o seletor de dose para 2 unidades.

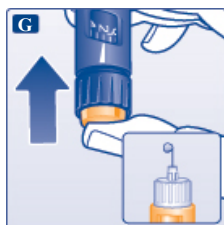
**F**

Segure NovoRapid® FlexPen® com a agulha apontada para cima e bata levemente com o dedo no carpule algumas vezes para fazer com que qualquer bolha de ar vá para o topo do carpule.

**G**

Mantendo a agulha para cima, pressione o botão injetor completamente. O seletor de dose retorna a 0 (zero). Uma gota de insulina deve aparecer na ponta da agulha. Se não, troque a agulha e repita o procedimento não mais do que 6 vezes.

Se uma gota de insulina ainda não aparecer, o sistema de aplicação está com defeito, e não deve ser usado.



- ⚠ Certifique-se sempre de que a gota apareça na ponta da agulha antes de aplicar. Isso garante o fluxo de insulina. Se nenhuma gota aparecer, a insulina não será aplicada, mesmo que o contador de dose possa mover-se. Isso pode indicar agulha entupida ou danificada.
- ⚠ Verifique sempre o fluxo de insulina antes de aplicar. Se o fluxo não for verificado, uma dose muito baixa ou nenhuma dose de insulina pode ser aplicada. Isso pode levar ao aumento do nível de açúcar no sangue.

Selecionando a dose

Verifique se o seletor de dose está zerado.

H

Gire o seletor de dose para selecionar o número de unidades que você necessita aplicar.

A dose pode ser corrigida para mais ou para menos, girando o seletor de dose em qualquer direção. Ao girar o seletor, cuidado para não pressionar o botão injetor, pois a insulina poderá sair.

Uma dose maior do que o número de unidades disponíveis no carpule não pode ser selecionada.



- ⚠ Use sempre o contador de dose e o indicador de dose para ver quantas unidades você selecionou antes de aplicar a insulina.
- ⚠ Não conte pelos cliques do sistema de aplicação. Se você selecionar e aplicar a dose errada, seu nível de açúcar no sangue pode aumentar ou diminuir muito.
Não use a escala residual, ela apenas mostra aproximadamente a quantidade restante de insulina em seu sistema de aplicação.

Fazendo a aplicação

Insira a agulha na pele. Utilize a técnica de aplicação indicada pelo seu médico ou enfermeiro.

I

Aplique a dose pressionando o botão injetor completamente até que o 0 (zero) se alinhe ao indicador. Certifique-se de apertar o botão injetor somente quando estiver efetuando a aplicação.

Girar o seletor de dose não injetará insulina.

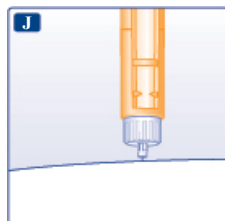


J

Mantenha o botão injetor totalmente pressionado e a agulha sob a pele por pelo menos 6 segundos. Isto garantirá a aplicação da dose total.

Retire a agulha da pele e em seguida, solte o botão injetor.

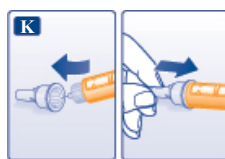
Certifique-se de que o seletor de dose retornou a 0 (zero) após a aplicação. Se o seletor de dose parar antes de retornar a 0 (zero), a dose não terá sido aplicada por inteiro, o que pode resultar no aumento de açúcar no sangue.



K

Leve a agulha para dentro da tampa externa sem tocar na tampa. Quando a agulha estiver tampada, cuidadosamente pressione a tampa externa completamente e desenrosque a agulha.

Descarte-a cuidadosamente e coloque a tampa no sistema de aplicação.



- ⚠ Sempre remova a agulha após cada aplicação e guarde seu NovoRapid® FlexPen® sem a agulha rosqueada. Isso reduz o risco de contaminação, infecção, vazamento de insulina, entupimento da agulha e imprecisão de dose.

Informações adicionais

- ⚠ Cuidadores devem ser cautelosos para manusear agulhas usadas para reduzir o risco de perfurações e infecção cruzada.
- ⚠ Descarte seu NovoRapid® FlexPen® usado cuidadosamente sem a agulha rosqueada.
- ⚠ As agulhas não devem ser compartilhadas. Isso pode levar a infecção cruzada.
- ⚠ NovoRapid® FlexPen® não deve ser compartilhado. Sua medicação pode ser prejudicial à saúde de outras pessoas.
- ⚠ Mantenha sempre seu dispositivo e agulhas fora do alcance de outras pessoas, especialmente crianças.