



NovoRapid® FlexPen®

NOVO NORDISK FARM. DO BRASIL LTDA.

SISTEMA DE APLICAÇÃO 3 ML

SOLUÇÃO INJETÁVEL

100 UI/ML

NovoRapid® FlexPen® insulina asparte

IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

NovoRapid® FlexPen®
insulina asparte

APRESENTAÇÕES

Solução injetável - insulina asparte, 100 U/mL.

Embalagem contendo 1 ou 5 sistemas de aplicação pré-preenchidos NovoRapid® FlexPen®, cada um com 3 mL.

VIA SUBCUTÂNEA

USO ADULTO E PEDIÁTRICO ACIMA DE 2 ANOS.

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 pré-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 subcutaneamente imediatamente antes das refeições e insulina humana regular foi administrada subcutaneamente 30 minutos antes das refeições. A insulina humana NPH foi administrada como insulina basal em dose única diária ou em doses divididas. Alterações na HbA1c 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
HbA1c inicial (%)*	7,9 ± 1,1	8,0 ± 1,2
Alteração da HbA1c inicial (%)	-0,1 ± 0,8	0,0 ± 0,8
Diferença entre os tratamentos na média da HbA1c (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 subcutaneamente imediatamente antes das refeições e insulina humana regular foi administrada subcutaneamente 30 minutos antes das refeições. Insulina humana NPH foi administrada como insulina basal em dose única diária ou em doses divididas. Alterações na HbA1c 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
HbA1c inicial (%)*	8,1 ± 1,2	7,8 ± 1,1
Alteração da HbA1c inicial (%)	-0,3 ± 1,0	-0,1 ± 0,8
Diferença entre os tratamentos na média da HbA1c (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
Variação 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 HbA1c (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 HbA1c e na hipoglicemia⁵.

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
HbA1c inicial (%)*	8,3 ± 1,2	8,3 ± 1,3
Alteração da HbA1c inicial (%)	0,1 ± 1,0	0,1 ± 1,1
Diferença entre os tratamentos na média da HbA1c (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
Variação 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 HbA1c média abaixo de 6,5% durante a gravidez, e não houve diferença significativa na incidência de hipoglicemia materna.

A insulina asparte reduz de maneira eficiente a glicemia e as excursões glicêmicas com menos eventos hipoglicêmicos noturnos. Estudos clínicos controlados foram conduzidos em aproximadamente 2.000 pacientes, comparando insulina asparte (NovoRapid®) com insulina humana. A terapia intensificada com insulina asparte resultou em um controle metabólico superior quando comparado à insulina humana em portador de diabetes tipo 1, quando avaliada a HbA1c após 6 meses de tratamento.

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.

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 injeção subcutânea.

Quando NovoRapid® é injetado subcutaneamente, o início de ação ocorre de 10 a 20 minutos da injeção. O efeito máximo é exercido entre 1 e 3 horas após a injeção. 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; sem diferença significativa.

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 (26 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 pmol/L foi atingida em 40 minutos após uma dose subcutânea de 0,15 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 portadores de diabetes tipo 2, resultando em uma C_{max} menor (352 ± 240 pmol/L) e um t_{max} mais tardio (60 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 2 anos 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.

Hipoglicemia

A omissão de uma refeição ou exercícios físicos não planejados e extenuantes pode causar 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 injeção comparada com insulina humana regular.

Já que 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 adrenal, 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 (por exemplo, concentração ou fabricante) deve ser realizada sob rígida supervisão médica e pode requerer alteração de dosagem ou do número de injeções 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 de injeção, incluindo dor, rubor, urticária, inflamação, equimose, edema e prurido. A alternância contínua do local de injeção dentro de uma mesma área ajuda a reduzir ou prevenir essas reações.

As reações desaparecem dentro de poucos dias a poucas semanas. Em ocasiões raras, as reações no local da injeção podem levar à descontinuação do tratamento com NovoRapid®.

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.

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.

Gravidez

Categoria de risco na gravidez: B

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 aspartate 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 de 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 não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação 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), beta-bloqueadores, 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 beta-bloqueadores 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: Não refrigere.

Após aberto, válido por 4 semanas, sendo armazenado à temperatura ambiente entre 15 °C e 30 °C.

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.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Método de Administração

NovoRapid® é administrado por via subcutânea na parede abdominal, na coxa, na parte superior do braço, na região deltoide ou na região glútea. Os locais de injeção devem ser sempre alternados dentro da mesma região a fim de diminuir o risco de lipodistrofia..

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

A duração da ação irá variar de acordo com a dose, local de injeção, 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 injeção.

NovoRapid® FlexPen® é um sistema de aplicação pré-preenchido desenvolvido para ser usado com agulhas descartáveis da Novo Nordisk de até 8 mm de comprimento.

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 da caneta de insulina), NovoRapid® pode ser retirado de NovoRapid® FlexPen® com uma seringa de insulina de 100 U.

Incompatibilidades

Substâncias adicionadas à insulina podem causar sua degradação, por exemplo, se os medicamentos contêm tiol ou sulfetos.

Este produto não deve ser misturado com outros produtos. Exceções são a insulina NPH (Neutral Protamine Hagedorn) e 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 asparto deve ser ajustada individualmente.

População pediátrica

NovoRapid® pode ser usado em crianças substituindo a insulina humana regular quando um início de ação rápido for necessário. Por exemplo, nos horários de aplicação da insulina prandial.

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 c.

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” (> 1/10), “comum” (> 1/100 e < 1/10), “incomum” (> 1/1.000 a < 1/100), “rara” (> 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 c

c. 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) 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. 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, cefaléia, náusea e palpitações.

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.

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.

- **Lipodistrofia**

Lipodistrofia é relatada com frequência incomum e pode ocorrer no local de aplicação.

Em caso de eventos adversos, notifique ao Sistema de Notificações em Vigilância Sanitária - NOTIVISA, disponível em www.anvisa.gov.br/hotsite/notivisa/index.htm, 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 recidiva.

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 A/S

DK-2880, Bagsvaerd, Dinamarca

Importado por

Novo Nordisk Farmacêutica do Brasil Ltda.

Rua Prof. Francisco Ribeiro, 683

CEP: 83707-660 – Araucária/PR

CNPJ: 82.277.955/0001-55

Disk Novo Nordisk: 0800 14 44 88

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

Esta bula foi aprovada pela Anvisa em (07/05/2014).



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

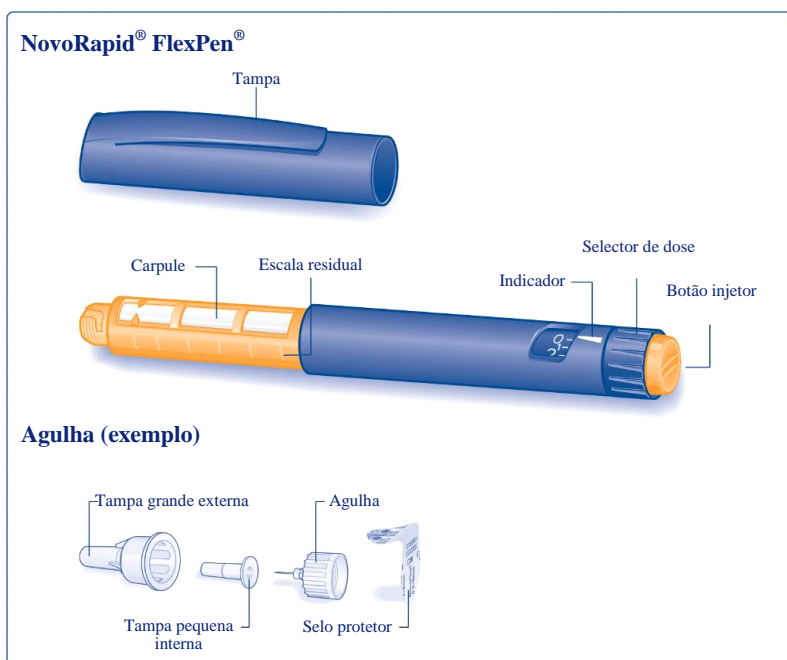
Novo Nordisk A/S

© 2014

Instruções de uso de NovoRapid® FlexPen®

Leia cuidadosamente as instruções a seguir antes de utilizar NovoRapid® FlexPen®.

NovoRapid® FlexPen® é um sistema de aplicação de insulina único que permite ajuste de dose. Doses de 1 a 60 unidades, em incrementos de 1 unidade, podem ser selecionadas. NovoRapid® FlexPen® foi desenvolvido para ser utilizado com agulhas da Novo Nordisk 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®.

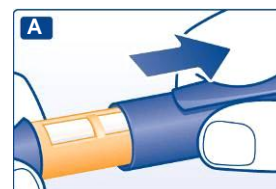


Preparando seu NovoRapid® FlexPen®

Verifique o rótulo para ter certeza de que seu NovoRapid® FlexPen® contém o tipo correto de insulina.

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



D

Retire a tampa pequena interna da agulha e descarte-a.

- Use sempre uma agulha nova para cada aplicação para prevenir contaminação.
- Cuidado para não entortar ou danificar a agulha antes do uso.
- Para reduzir o risco de perfurações acidentais com a agulha, nunca recoloca a tampa interna da agulha uma vez retirada.



Checando o fluxo de insulina

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

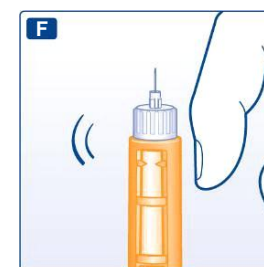
E

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 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.



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 injetar. 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.

- Não use a escala residual para medir sua dose de insulina.



Fazendo a aplicação

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

I

Injecte a dose pressionando o botão injetor completamente até que o 0 se alinhe ao indicador. Certifique-se de apertar o botão injetor somente quando estiver efetuando a injeção.

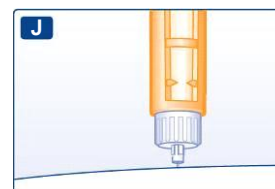
Girar o seletor de dose não injetará insulina.



J

Mantenha o botão injetor totalmente pressionado após a injeção até que a agulha tenha sido retirada da pele.

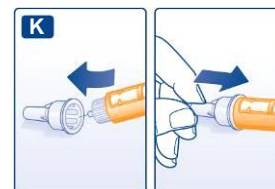
A agulha deverá permanecer sob a pele por pelo menos 6 segundos. Isto garantirá a aplicação da dose total.



K

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

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



- Sempre remova a agulha após cada injeção e guarde seu NovoRapid® FlexPen® sem a agulha rosqueada. Se não, a insulina pode vazar, causando dosagem inadequada.
- Cuidadores devem ser cautelosos para manusear agulhas usadas para evitar perfurações.
- Descarte seu NovoRapid® FlexPen® usado cuidadosamente sem a agulha rosqueada.
- Não divida as agulhas e seu NovoRapid® FlexPen® com nenhuma outra pessoa

Manutenção

NovoRapid® FlexPen® foi desenvolvido para ter um funcionamento preciso e seguro. Ele deve ser manuseado com cuidado. Se cair ou quebrar, há risco de dano e vazamento de insulina.

A parte externa de NovoRapid® FlexPen® pode ser limpa com um algodão umedecido com álcool. Não o deixe de molho, nem lave ou lubrifique, pois isto poderá danificar a caneta.

Não preencha seu NovoRapid® FlexPen® novamente.



NovoRapid[®] Penfill[®]

NOVO NORDISK FARM. DO BRASIL LTDA.

CARPULE 3 ML x 5

SOLUÇÃO INJETÁVEL

100 UI/ML

NovoRapid® Penfill® insulina asparte

IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

NovoRapid® Penfill®
insulina asparte

APRESENTAÇÕES

Solução injetável - insulina asparte, 100 U/mL em um carpule.
Embalagem contendo 5 carpules, cada um com 3 mL.

VIA SUBCUTÂNEA

USO ADULTO E PEDIÁTRICO ACIMA DE 2 ANOS.

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 carpule 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 subcutaneamente imediatamente antes das refeições e insulina humana regular foi administrada subcutaneamente 30 minutos antes das refeições. A insulina humana NPH foi administrada como insulina basal em dose única diária ou em doses divididas. Alterações na HbA1c 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
HbA1c inicial (%)*	7,9 ± 1,1	8,0 ± 1,2
Alteração da HbA1c inicial (%)	-0,1 ± 0,8	0,0 ± 0,8
Diferença entre os tratamentos na média da HbA1c (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 subcutaneamente imediatamente antes das refeições e insulina humana regular foi administrada subcutaneamente 30 minutos antes das refeições. Insulina humana NPH foi administrada como insulina basal em dose única diária ou em doses divididas. Alterações na HbA1c 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
HbA1c inicial (%)*	8,1 ± 1,2	7,8 ± 1,1
Alteração da HbA1c inicial (%)	-0,3 ± 1,0	-0,1 ± 0,8
Diferença entre os tratamentos na média da HbA1c (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
Variação 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 HbA1c (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 HbA1c e na hipoglicemia⁵.

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
HbA1c inicial (%)*	8,3 ± 1,2	8,3 ± 1,3
Alteração da HbA1c inicial (%)	0,1 ± 1,0	0,1 ± 1,1
Diferença entre os tratamentos na média da HbA1c (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
Variação 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 HbA1c média abaixo de 6,5% durante a gravidez, e não houve diferença significativa na incidência de hipoglicemia materna.

1 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.

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 injeção subcutânea.

Quando NovoRapid® é injetado subcutaneamente, o início de ação ocorre de 10 a 20 minutos da injeção. O efeito máximo é exercido entre 1 e 3 horas após a injeção. 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; sem diferença significativa.

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 (26 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 pmol/L foi atingida em 40 minutos após uma dose subcutânea de 0,15 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 portadores de diabetes tipo 2, resultando em uma C_{max} menor (352 ± 240 pmol/L) e um t_{max} mais tardio (60 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 2 anos 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.

Hipoglicemia

A omissão de uma refeição ou exercícios físicos não planejados e extenuantes pode causar 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 injeção comparada com insulina humana regular.

Já que 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 adrenal, 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 (por exemplo, concentração ou fabricante) deve ser realizada sob rígida supervisão médica e pode requerer alteração de dosagem ou do número de injeções 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 de injeção, incluindo dor, rubor, urticária, inflamação, equimose, edema e prurido. A alternância contínua do local de injeção dentro de uma mesma área ajuda a reduzir ou prevenir essas reações. As reações desaparecem dentro de poucos dias a poucas semanas. Em ocasiões raras, as reações no local da injeção podem levar à descontinuação do tratamento com NovoRapid®.

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.

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.

Gravidez

Categoria de risco na gravidez: B

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 normalmente 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 de 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 não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação 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), beta-bloqueadores, 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 beta-bloqueadores podem mascarar os sintomas da hipoglicemia.

Ocreotida/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 o carpule na embalagem externa 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: Não refrigere.

Após aberto, válido por 4 semanas, sendo armazenado à temperatura ambiente entre 15 °C e 30 °C.

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.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Método de Administração

NovoRapid® Penfill® foi desenvolvido para ser utilizado com sistemas de aplicação de insulina e agulhas da Novo Nordisk.

NovoRapid® é administrado por via subcutânea na parede abdominal, na coxa, na parte superior do braço, na região deltoide ou na região glútea. Os locais de injeção devem ser sempre alternados dentro da mesma região a fim de diminuir o risco de lipodistrofia.

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

A duração da ação irá variar de acordo com a dose, local de injeção, 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 injeção.

NovoRapid® Penfill® é acompanhado de uma bula com instruções de uso para serem seguidas.

Precauções especiais de descarte e manuseio

As agulhas e NovoRapid® Penfill® 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 da caneta de insulina), NovoRapid® pode ser retirado do carpule com uma seringa de insulina de 100 U.

Incompatibilidades

Substâncias adicionadas à insulina podem causar sua degradação, por exemplo, se os medicamentos contêm tiol ou sulfetos. Este produto não deve ser misturado com outros produtos. Exceções são a insulina NPH (Neutral Protamine Hagedorn) e 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 substituindo a insulina humana regular quando um início de ação rápido for necessário. Por exemplo, nos horários de aplicação da insulina prandial

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 c.

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” (> 1/10), “comum” (> 1/100 e < 1/10), “incomum” (> 1/1.000 a < 1/100), “rara” (> 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 c

c. 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) 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. 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, cefaléia, náusea e palpitações.

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.

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.

- **Lipodistrofia**

Lipodistrofia é relatada com frequência incomum e pode ocorrer no local de aplicação.

Em caso de eventos adversos, notifique ao Sistema de Notificações em Vigilância Sanitária - NOTIVISA, disponível em www.anvisa.gov.br/hotsite/notivisa/index.htm, 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 recidiva.

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 A/S

DK-2880, Bagsvaerd, Dinamarca

Importado por

Novo Nordisk Farmacêutica do Brasil Ltda.

Rua Prof. Francisco Ribeiro, 683

CEP: 83707-660 – Araucária/PR

CNPJ: 82.277.955/0001-55

Disk Novo Nordisk: 0800 14 44 88

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

Esta bula foi aprovada pela Anvisa em (07/05/2014).



NovoRapid® e Penfill® são marcas registradas de propriedade da Novo Nordisk A/S.

Novo Nordisk A/S

© 2014



NovoRapid®

NOVO NORDISK FARM. DO BRASIL LTDA.

FRASCO AMPOLA 10 ML

SOLUÇÃO INJETÁVEL

100 UI/ML

NovoRapid® insulina asparte

IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

NovoRapid®
insulina asparte

APRESENTAÇÕES

Solução injetável - insulina asparte, 100 U/mL em um frasco-ampola.
Embalagem contendo 1 frasco-ampola com 10 mL.

VIA SUBCUTÂNEA E INTRAVENOSA

USO ADULTO E PEDIÁTRICO ACIMA DE 2 ANOS.

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 frasco-ampola contém 10 mL de solução injetável, correspondente a 1000 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 subcutaneamente imediatamente antes das refeições e insulina humana regular foi administrada subcutaneamente 30 minutos antes das refeições. A insulina humana NPH foi administrada como insulina basal em dose única diária ou em doses divididas. Alterações na HbA1c 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
HbA1c inicial (%)*	7,9 ± 1,1	8,0 ± 1,2
Alteração da HbA1c inicial (%)	-0,1 ± 0,8	0,0 ± 0,8
Diferença entre os tratamentos na média da HbA1c (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 subcutaneamente imediatamente antes das refeições e insulina humana regular foi administrada subcutaneamente 30 minutos antes das refeições. Insulina humana NPH foi administrada como insulina basal em dose única diária ou em doses divididas. Alterações na HbA1c 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
HbA1c inicial (%)*	8,1 ± 1,2	7,8 ± 1,1
Alteração da HbA1c inicial (%)	-0,3 ± 1,0	-0,1 ± 0,8
Diferença entre os tratamentos na média da HbA1c (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
Variação 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 HbA1c (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 HbA1c e na hipoglicemia⁵.

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
HbA1c inicial (%)*	8,3 ± 1,2	8,3 ± 1,3
Alteração da HbA1c inicial (%)	0,1 ± 1,0	0,1 ± 1,1
Diferença entre os tratamentos na média da HbA1c (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
Variação 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 HbA1c 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.

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 injeção subcutânea.

Quando NovoRapid® é injetado subcutaneamente, o início de ação ocorre de 10 a 20 minutos da injeção. O efeito máximo é exercido entre 1 e 3 horas após a injeção. 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; sem diferença significativa.

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 às aquelas 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 (26 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 pmol/L foi atingida em 40 minutos após uma dose subcutânea de 0,15 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 portadores de diabetes tipo 2, resultando em uma C_{max} menor (352 ± 240 pmol/L) e um t_{max} mais tardio (60 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 às aquelas 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 2 anos 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.

Hipoglicemia

A omissão de uma refeição ou exercícios físicos não planejados e extenuantes pode causar 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 injeção comparada com insulina humana regular.

Já que 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 adrenal, 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 (por exemplo, concentração ou fabricante) deve ser realizada sob rígida supervisão médica e pode requerer alteração de dosagem ou do número de injeções 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 de injeção, incluindo dor, rubor, urticária, inflamação, equimose, edema e prurido. A alternância contínua do local de injeção dentro de uma mesma área ajuda a reduzir ou prevenir essas reações. As reações desaparecem dentro de poucos dias a poucas semanas. Em ocasiões raras, as reações no local da injeção podem levar à descontinuação do tratamento com NovoRapid®.

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.

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.

Gravidez

Categoria de risco na gravidez: B

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 de 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 não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação 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), beta-bloqueadores, 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 beta-bloqueadores 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 o frasco-ampola na embalagem externa 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: Não refrigere.

Após aberto, válido por 4 semanas, sendo armazenado à temperatura ambiente entre 15 °C e 30 °C.

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.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Método de Administração

NovoRapid® é administrado por via subcutânea na parede abdominal, na coxa, na parte superior do braço, na região deltoide ou na região glútea. Os locais de injeção devem ser sempre alternados dentro da mesma região a fim de diminuir o risco de lipodistrofia.

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

A duração da ação irá variar de acordo com a dose, local de injeção, 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 injeção.

Os frascos de NovoRapid® são para uso com seringas de insulina com a escala de unidade correspondente.

Infusão de Insulina Subcutânea Contínua (CSII)

NovoRapid® pode ser usado para infusão de insulina subcutânea contínua (CSII) em sistemas de bombas apropriados para infusão de insulina.

A infusão de insulina subcutânea contínua deve ser administrada na parede abdominal. Os locais de infusão devem ser alternados. Quando usado com bomba de infusão de insulina, NovoRapid® não deve ser misturado com outra insulina. Os pacientes utilizando CSII devem ser muito bem instruídos quanto ao uso de sistema de bomba e usar o correto reservatório e cateter para a bomba. O conjunto de infusão (cateter e cânula) deve ser trocado de acordo com as instruções fornecidas com o conjunto de infusão.

Os pacientes administrando NovoRapid® por CSII devem ter disponível uma insulina alternativa para uso em caso de falha no sistema da bomba.

Uso intravenoso

Se necessário, NovoRapid® pode ser administrado por via intravenosa, o que deve ser realizado somente por profissionais de saúde.

Para o uso intravenoso, os sistemas de infusão com NovoRapid® 100 U/mL em concentrações de 0,05 U/mL a 1,0 U/mL de insulina asparte em fluidos de infusão de cloreto de sódio 0,9%, dextrose 5% ou dextrose 10%, incluindo cloreto de potássio 40 mmol/L utilizando bolsas de infusão de polipropileno são estáveis em temperatura ambiente por 24 horas. Embora sejam estáveis durante esse tempo, certa porção de insulina será adsorvida inicialmente na bolsa. É necessário o monitorando da glicemia durante a infusão.

Precauções especiais de descarte e manuseio

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

NovoRapid® pode ser usado em um sistema de bomba de infusão (CSII) como descrito na seção “Método de Administração”. Os cateteres cujo material da superfície interna é feito de polietileno e poliolefina foram avaliados e são compatíveis com uso em bomba.

Incompatibilidades

Substâncias adicionadas à NovoRapid® podem causar degradação da insulina asparte, por exemplo, se o produto contém tiol ou sulfetos. Este produto não deve ser misturado com outros produtos. Exceções são a insulina NPH (Neutral Protamine Hagedorn) e 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 substituindo a insulina humana regular quando um início de ação rápido for necessário. Por exemplo, nos horários de aplicação da insulina prandial.

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 c.

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” (> 1/10), “comum” (> 1/100 e < 1/10), “incomum” (> 1/1.000 a < 1/100), “rara” (> 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 c

c. 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) 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. 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, cefaléia, náusea e palpitações.

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.

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.

- **Lipodistrofia**

Lipodistrofia é relatada com frequência incomum e pode ocorrer no local de aplicação.

Em caso de eventos adversos, notifique ao Sistema de Notificações em Vigilância Sanitária - NOTIVISA, disponível em www.anvisa.gov.br/hotsite/notivisa/index.htm, 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 recidiva.

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 Pharm. Industries Inc.

Clayton, Estados Unidos

Importado por

Novo Nordisk Farmacêutica do Brasil Ltda.

Rua Prof. Francisco Ribeiro, 683

CEP: 83707-660 – Araucária/PR

CNPJ: 82.277.955/0001-55

Disk Novo Nordisk: 0800 14 44 88

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

Esta bula foi aprovada pela Anvisa em (07/05/2014).



NovoRapid® é marca registrada de propriedade da Novo Nordisk A/S.

Novo Nordisk A/S

© 2014

ANEXO B
HISTÓRICO DE ALTERAÇÃO DE TEXTO DE BULA

NovoRapid® 100 UI/ML

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera a bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data da aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
			17/08/2007	523860/07-9	Ampliação de Uso (crianças 2-6 / grávidas)	27/02/2012	Resultados de eficácia. Características Farmacológicas. Advertências e Precauções.	VP/VPS	Flexpen Penfill Frasco
		Inclusão Inicial de texto de bula – RDC60/12			Inclusão Inicial de texto de bula –RDC60/12	07/05/2014	N/A	VP/VPS	Flexpen Penfill Frasco
		Notificação de alteração de texto de bula – informação de segurança.			Notificação de Informação de segurança		Advertências e Precauções.	VPS	Flexpen Penfill Frasco