AFREZZA®
(insulina humana)

BIOMM S.A.
Pó para inalação
4, 8 e 12 unidades

Modelo de bula para o profissional de saúde

AFREZZA®

insulina humana

APRESENTAÇÕES

AFREZZA® está disponível nas seguintes apresentações:

- AFREZZA® (insulina humana) pó para inalação: 90 refis de 4 unidades e 2 inaladores.
- AFREZZA® (insulina humana) pó para inalação: 90 refis de 8 unidades e 2 inaladores.
- AFREZZA® (insulina humana) pó para inalação: 90 refis de 12 unidades e 2 inaladores.
- AFREZZA® (insulina humana) pó para inalação: 90 refis; 60 refis de 4 unidades - 30 refis de 8 unidades e 2 inaladores.
- AFREZZA® (insulina humana) pó para inalação: 90 refis – 30 refis de 4 unidades - 60 refis de 8 unidades e 2 inaladores.
- AFREZZA® (insulina humana) pó para inalação: 90 refis – 60 refis de 8 unidades e 30 refis de 12 unidades e 2 inaladores.
- AFREZZA® (insulina humana) pó para inalação: 180 refis – 90 refis de 4 unidades e 90 refis de 8 unidades e 2 inaladores (Pacote de Titulação).
- AFREZZA® (insulina humana) pó para inalação: 180 refis – 60 refis de 4 unidades, 60 refis de 8 unidades, 60 refis de 12 unidades e 2 inaladores (Pacote de Titulação).

VIA DE ADMINISTRAÇÃO: INALATÓRIO POR VIA ORAL

USO ADULTO

COMPOSIÇÃO

Cada refil contém: 4 unidades (0,35 mg), 8 unidades (0,7 mg) ou 12 unidades (1 mg) de insulina humana.

Excipientes: fumaril dicetopiperazina e polissorbato 80.

AVISO: RISCO DE BRONCOESPASMO AGUDO EM PACIENTES COM DOENÇA PULMONAR OBSTRUTIVA CRÔNICA

Veja toda a informação prescrita na bula. Foi observado broncoespasmo agudo em pacientes com asma e DPOC utilizando AFREZZA®. AFREZZA® está contraindicado em pacientes com doença pulmonar crônica, como asma ou DPOC. Antes de iniciar o AFREZZA®, realize um histórico médico detalhado, exame físico e espirometria (VEF1) para identificar possíveis doenças pulmonares em todos os pacientes.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

AFREZZA® é uma insulina para inalação de ação rápida indicada para melhorar o controle glicêmico em pacientes adultos com *diabetes mellitus*.

Limitações de uso:

- AFREZZA® não é um substituto da insulina de longa duração. AFREZZA® deve ser usado em combinação com insulina de longa duração em pacientes com *diabetes mellitus* tipo 1.
- AFREZZA® não é recomendado para o tratamento de cetoacidose diabética.
- A segurança e eficácia de AFREZZA® em pacientes que fumam não foram estabelecidas. O uso de AFREZZA® não é recomendado em pacientes que fumam ou que tenham parado de fumar recentemente.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Visão geral dos estudos clínicos de AFREZZA® para *diabetes mellitus*

AFREZZA® foi estudado em adultos com diabetes tipo 1 em combinação com insulina basal. A eficácia de AFREZZA® em pacientes com diabetes tipo 1 foi comparada com a de insulina asparte em combinação com insulina basal. AFREZZA® foi estudado em pacientes adultos com diabetes tipo 2 em combinação com antidiabéticos orais. A eficácia de AFREZZA® em pacientes com diabetes tipo 2 foi comparada com inalação de placebo.

Diabetes tipo 1

Pacientes com diabetes tipo 1 inadequadamente controlada participaram em um estudo de 24 semanas, aberto, controlado ativamente para avaliar o efeito redutor da glicemia prandial de AFREZZA® usado em combinação com insulina basal. Seguindo um período de 4 semanas de otimização da insulina basal, 344 pacientes foram randomizados para AFREZZA® (n=174) ou insulina asparte (n=170) administrados em cada refeição do dia. Doses de insulina prandial foram tituladas para as metas glicêmicas nas primeiras 12 semanas e mantidas estáveis nas últimas 12 semanas do estudo. Na semana 24, o tratamento com insulina basal e AFREZZA® prandial demonstrou uma redução média da HbA1c que atingiu a margem de não inferioridade pré-especificada de 0,4%. AFREZZA® proporcionou redução de HbA1c menor que a da insulina asparte e a diferença foi estatisticamente significativa. Mais voluntários no grupo insulina asparte alcançaram a meta de HbA1c ≤7% (Tabela 1).

Tabela 1. Resultados na Semana 24 do estudo controlado ativamente de AFREZZA® prandial mais insulina basal em adultos com diabetes tipo 1

Parâmetro de eficácia	AFREZZA® + insulina basal (N=174)	Insulina Asparte + insulina basal (N=170)
HbA_{1c} (%)		
Linha basal (média ajustada[a])	7,94	7,92
Mudança em relação à linha basal (média ajustada[a,b])	-0,21	-0,40
Diferença em relação à insulina asparte (média ajustada[a,b]) (95% CI)	0,19 (0,02; 0,36)	
Percentual de pacientes alcançando HbA1c ≤ 7%[c]	13,8	27,1
Glicemia plasmática em jejum (mg/dL)		

Linha basal (média ajustada[a])	153,9	151,6
Mudança em relação à linha basal (média ajustada[a, b])	-25,3	10,2
Diferença em relação à insulina asparte (média ajustada[a, b]) (95% CI)	-35,4 (-56,3; -14,6)	

[a] Média ajustada foi obtida usando uma abordagem de Medições Repetidas de Modelo Misto (MRMM) com HbA1c ou glicose plasmática em jejum como a variável dependente e tratamento, visita, região, estrato de insulina basal, e interação do tratamento por visita como fatores fixos e linha basal correspondente como covariável. Uma estrutura de covariância de autorregressão (1) [AR(1)] foi usada.

[b] Dados de 24 semanas estavam disponíveis para 131 (75%) e 150 (88%) dos voluntários randomizados dos grupos de AFREZZA® e insulina asparte, respectivamente.

[c] O percentual foi calculado com base no número de pacientes randomizados no estudo.

Referência Bibliográfica: Bode BW et al. Inhaled Technosphere Insulin Compared With Injected Prandial Insulin in Type 1 Diabetes: A Randomized 24-Week Trial. Diabetes Care. 2015 Dec; 38(12):2266-73. doi: 10.2337/dc15-0075. Epub 2015 Jul 15. TRIAL REGISTRATION: ClinicalTrials.gov NCT01445951.

Diabetes tipo 2

Um total de 479 pacientes adultos com diabetes tipo 2 inadequadamente controlados com doses ótimas/máximas toleradas de metformina apenas, ou 2 ou mais agentes antidiabéticos orais (OAD) participaram em um estudo de 24 semanas, duplo cego, controlado com placebo. Após um período introdutório de 6 semanas, 353 pacientes foram randomizados para AFREZZA® (n=177) ou pó inalável placebo sem insulina (n=176). Doses de insulina foram tituladas durante as primeiras 12 semanas e mantidas estáveis nas últimas 12 semanas do estudo. Doses de antidiabéticos orais foram mantidas estáveis. Na semana 24, o tratamento com AFREZZA® mais antidiabéticos orais proporcionou uma redução média da HbA1c que foi estatisticamente significante

maior quando comparada com a redução de HbA1c observada no grupo placebo (Tabela 2).

Tabela 2. Resultados na Semana 24 em um estudo controlado por placebo de AFREZZA® em adultos com diabetes tipo 2 inadequadamente controlados com agentes antidiabéticos orais

Parâmetro de eficácia	AFREZZA® + Agentes antidiabéticos orais (N=177)	Placebo + Agentes antidiabéticos orais (N=176)
HbA_{1c} (%)		
Linha basal (média ajustada[a])	8,25	8,27
Mudança em relação à linha basal (média ajustada[a,b])	-0,82	-0,42
Diferença em relação ao placebo (média ajustada[a,b]) (95% CI)	-0,40 (-0,57; -0,23)	
Percentual (%) de pacientes alcançando HbA_{1C} ≤7%[c]	32,2	15,3
Glicemia plasmática em jejum (mg/dL)		
Linha basal (média ajustada[a])	175,9	175,2
Mudança da linha basal (média ajustada[a,b])	-11,2	-3,8
Diferença em relação ao placebo (média ajustada[a,b]) (95% CI) (95% CI)	-7,4 (-18,0; 3,2)	
[a] Média ajustada foi obtida usando uma abordagem de Medições Repetidas de Modelo Misto (MRMM) com HbA1c ou glicose plasmática em jejum como a variável		

dependente e tratamento, visita, região e interação do tratamento por visita como fatores fixos, e linha basal correspondente como covariável. Uma estrutura de covariância de autorregressão (1) [AR(1)] foi usada.

[b] Dados de 24 semanas sem terapia de resgate estavam disponíveis para 139 (79%) e 129 (73%) dos voluntários randomizados dos grupos de AFREZZA® e placebo, respectivamente.

[c] O percentual foi calculado com base no número de pacientes randomizados no estudo.

Referência bibliográfica: Rosenstock J et al. Inhaled Technosphere Insulin Versus Inhaled Technosphere Placebo in Insulin-Naïve Subjects With Type 2 Diabetes Inadequately Controlled on Oral Antidiabetes Agents. Diabetes Care. 2015 Dec;38(12):2274-81. doi: 10.2337/dc15-0629. Epub 2015 Aug 7.

TRIAL REGISTRATION: ClinicalTrials.gov NCT01451398.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Mecanismo de ação

A insulina diminui os níveis da glicose sanguínea ao estimular a captação de glicose periférica pelos músculos esqueléticos e gorduras, e ao inibir a produção hepática de glicose. A insulina inibe a lipólise nos adipócitos, inibe a proteólise e aumenta a síntese de proteína.

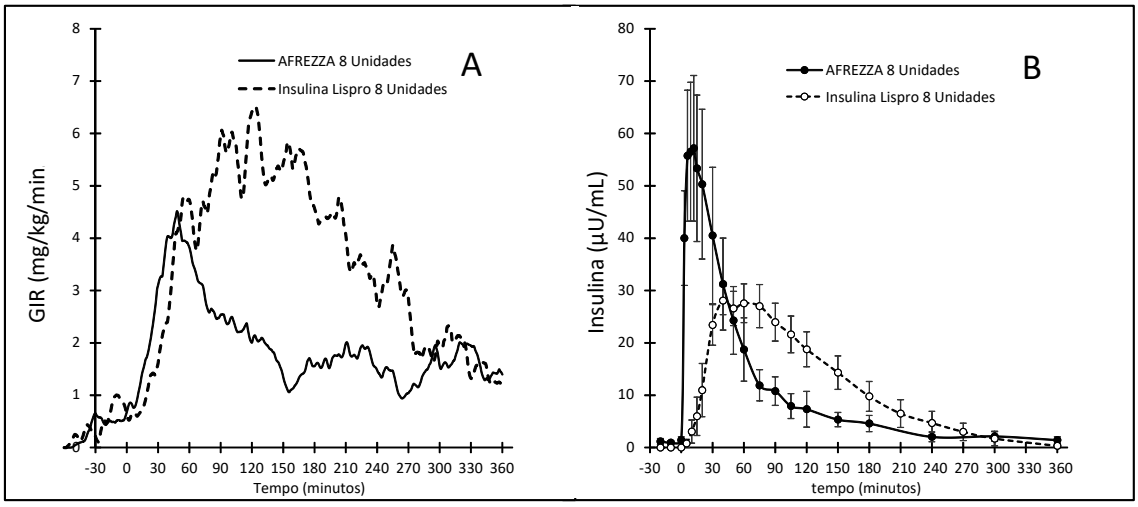
Farmacodinâmica

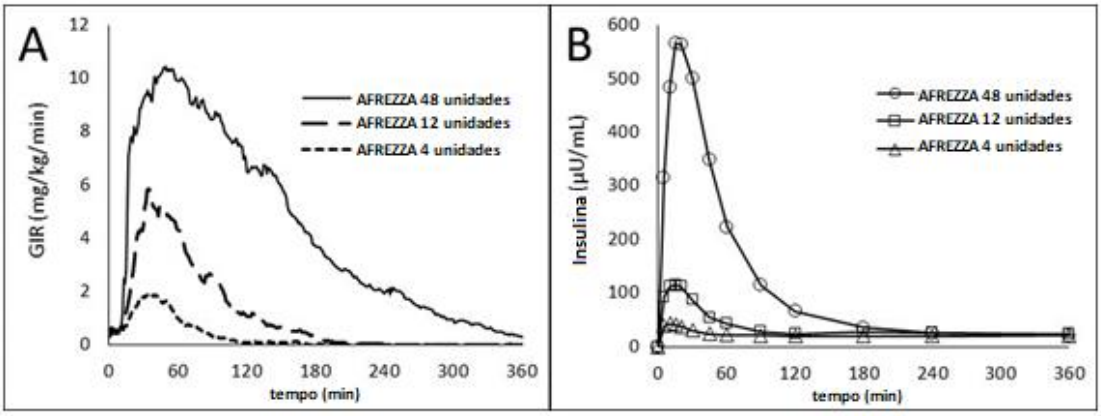
O curso do tempo da ação da insulina (ou seja, redução da glicose) pode variar consideravelmente em indivíduos diferentes ou no mesmo indivíduo. O perfil farmacodinâmico médio [isto é, o efeito de redução da glicose medido pela taxa de infusão de glicose (GIR) ao longo do tempo em um estudo de clamp euglicemico] para uma única dose de 4, 12 e 48 unidades de AFREZZA® em 30 pacientes com diabetes tipo 1 é mostrado na Figura 1 (A), e as principais características em torno do tempo dos efeitos estão descritas na Tabela 3:

Tabela 3. Tempo de efeito de insulina (ou seja, efeito farmacodinâmico médio) após administração de uma dose única de 4, 12 e 48 unidades de AFREZZA® em pacientes (N = 30) com T1DM e correspondente aos dados mostrados na Figura 1 (A).

Parâmetros do efeito da insulina	AFREZZA® 4 unidades	AFREZZA® 12 unidades	AFREZZA® 48 unidades
Tempo para o primeiro efeito mensurável	~ 12 minutos	~ 12 minutos	~ 12 minutos
Tempo para atingir o pico	~ 35 minutos	~ 45 minutos	~ 55 minutos
Tempo para o efeito retornar a linha de base	~ 90 minutos	~ 180 minutos	~ 270 minutos

Figura 1. Efeito médio da insulina (taxa de infusão de glicose corrigida pela linha de base, A) e perfil farmacocinético (concentrações de insulina no soro corrigidas pela linha de base, B) após administração de AFREZZA® 4, 12 e 48 unidades em pacientes com diabetes tipo 1 (N = 30)





Em média, o efeito farmacodinâmico de AFREZZA®, medido como área sob a curva de infusão de glicose - curva de tempo (ASC-GIR) aumentou linearmente com doses de até 48 unidades (106, 387 e 1581 mg / kg para doses de 4, 12 e 48 unidades, respectivamente).

A variabilidade intra-paciente na ASC GIR e GIRmax é de aproximadamente 28% (95% IC 21-42%) e 27% (95% IC 20-40%), respectivamente.

Farmacocinética

- Absorção: os perfis farmacocinéticos de AFREZZA® 4, 12 e 48 unidades de um estudo em 30 pacientes com diabetes tipo 1 são mostrados na **Figura 3 (B).** O tempo até a concentração máxima de insulina sérica varia de 10 a 20 minutos após a inalação oral de 4 a 48 unidades de AFREZZA®. As concentrações séricas de insulina diminuíram para a linha de base em aproximadamente 60 a 240 minutos para esses níveis de dose.

- Disposição: disposição sistêmica de insulina (meia-vida terminal aparente) após inalação oral de 4 a 48 unidades de AFREZZA® foi de 120-206 minutos.

- Proporcionalidade da dose: a exposição à insulina (ASC) demonstrou ser proporcional à dose ao usar doses de até 48 unidades de AFREZZA®.

- Variabilidade: a variabilidade intra-paciente na exposição à insulina medida pela ASC e Cmax é de aproximadamente 16% (95% IC 12-23%) e 21% (95% IC 16-30%), respectivamente.

- Metabolismo e eliminação: o metabolismo e a eliminação de AFREZZA® são comparáveis à insulina humana regular.

Partículas carreadoras

Estudos de farmacologia clínica mostraram que partículas carreadoras não são metabolizadas e são eliminadas inalteradas na urina após absorção pelo pulmão. Após a inalação oral de AFREZZA®, uma média de 39% de dose inalada das partículas carreadoras foi distribuída para os pulmões e uma média de 7% da dose foi engolida. A fração engolida não foi absorvida pelo trato gastrointestinal e foi eliminada inalterada nas fezes.

Dados de Segurança Pré-Clínicos

Carcinogênese, Mutagênese e Distúrbios de Fertilidade

Em um estudo de carcinogenicidade de 104 semanas, ratos receberam doses até 46 mg/kg/ dia da partícula carreadora e de até 1,23 mg/kg/ dia de insulina, por via inalatória apenas. Não foi observada incidência aumentada de tumores com exposições sistêmicas equivalentes à insulina, numa dose diária máxima de AFREZZA de 99 mg, com base numa comparação das áreas de superfície corporal relativas entre as espécies.

Nenhum aumento na incidência de tumores foi observado em um estudo de carcinogenicidade de 26 semanas, em camundongos transgênicos (Tg-ras-H2) que receberam doses de até 75 mg/kg/dia da partícula carreadora e até 5 mg/ kg/ dia de AFREZZA. Nenhum aumento da incidência de tumores foi observado.

AFREZZA não foi genotóxico no ensaio de mutagenicidade bacteriana de Ames e no ensaio de aberração cromossômica, utilizando linfócitos periféricos humanos com ou sem ativação metabólica. A partícula transportadora sozinha não foi genotóxica no ensaio de micronúcleos de camundongos in vivo.

Em ratas fêmeas que receberam doses subcutâneas de 10, 30 e 100 mg/kg/dia de partícula carreadora (veículo sem insulina) começando duas semanas antes do acasalamento até o dia 7 da gestação, não houve efeitos adversos na fertilidade masculina em doses até 100 mg/kg/dia (uma exposição sistêmica 14-21 vezes maior que a dose máxima diária de AFREZZA de 99 mg com base na AUC). Em ratas fêmeas houve um aumento da perda pré e pós-implantação a 100 mg/kg/dia, mas não a 30 mg/kg/dia (exposição sistémica 14-21 vezes superior à dose diária máxima de AFREZZA de 99 mg com base na AUC).

4. CONTRAINDICAÇÕES

AFREZZA® é contraindicado para uso em pacientes nas seguintes situações:

- Durante episódios de hipoglicemia.
- Doença pulmonar crônica, tais como asma e Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica (DPOC), devido ao risco de broncoespasmo agudo (ver “Advertências e Precauções”).
- Hipersensibilidade à insulina humana regular ou a quaisquer excipientes do AFREZZA® (ver “Advertências e Precauções”).

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

- Broncoespasmo agudo em pacientes com doença pulmonar crônica

Devido ao risco de broncoespasmo agudo, AFREZZA® é contraindicado em pacientes com doença pulmonar crônica tais como asma e DPOC (ver “Contraindicações”).

Antes de iniciar o tratamento com AFREZZA®, avaliar todos os pacientes pelo histórico médico, exame físico e espirometria (VEF_1 = Volume Expiratório Forçado em 1 segundo) para identificar potencial doença pulmonar subjacente.

Broncoespasmo agudo foi observado após uso de AFREZZA® em pacientes com asma e com DPOC. Em um estudo em pacientes com asma, foram relatados broncoconstrição e sibilos após uso de AFREZZA®, em 29% (5 de 17) e 0% (0 de 13) dos pacientes com e sem diagnóstico de asma, respectivamente. Neste estudo, um declínio médio no VEF_1 de 400 ml foi observado 15 minutos após uma única dose em pacientes com asma. Em um estudo em pacientes com DPOC (n=8), um declínio médio do VEF_1 de 200ml foi observado 18 minutos após administração de dose única de AFREZZA®. A segurança e eficácia a longo prazo de AFREZZA® em pacientes com doença pulmonar crônica não foi estabelecida.

- Mudanças no regime de insulina

Monitoramento da glicemia é essencial em pacientes recebendo terapia insulínica. Mudanças na concentração de insulina, fabricante, tipo ou método de administração podem afetar o controle glicêmico e predispõem à hipoglicemia ou hiperglicemia. Estas mudanças devem ser feitas sob supervisão médica e a frequência de monitorização da

glicemia devem aumentar. O tratamento antidiabético oral concomitante pode precisar de ajuste.

Monitorar cuidadosamente a glicemia em pacientes requerendo doses altas de AFREZZA®. Se, nestes pacientes, o controle da glicemia não for alcançado com doses aumentadas de AFREZZA®, considerar o uso de insulina prandial subcutânea.

- Hipoglicemia

Hipoglicemia é a reação adversa mais comum associada às insulinas, incluindo AFREZZA®. Hipoglicemia severa pode causar convulsões, pode ameaçar a vida ou até mesmo ser fatal. A hipoglicemia pode comprometer a habilidade de concentração e tempo de reação; isto pode colocar um indivíduo e outros em risco em situações onde estas habilidades são importantes (ex: direção de veículos ou operação de máquinas).

A duração da hipoglicemia usualmente reflete o perfil de tempo de ação da formulação de insulina administrada. AFREZZA® tem um perfil distinto de tempo de ação (ver “Farmacologia Clínica”), o que impacta no tempo de hipoglicemia. A hipoglicemia pode ocorrer de repente e os sintomas podem diferir entre indivíduos e mudar ao longo do tempo em um mesmo indivíduo. A percepção sintomática da hipoglicemia pode ser menos pronunciada em pacientes com diabetes de longa data, em pacientes com - neuropatia diabética, em pacientes usando certas medicações (ver “Interações Medicamentosas”), ou em pacientes que vivenciam hipoglicemias recorrentes. Outros fatores que podem aumentar o risco de hipoglicemia incluem o padrão de refeições (ex: conteúdo de macronutrientes ou horário das refeições), mudança no nível de atividade física, ou mudanças em medicamentos coadministrados (ver “Interações Medicamentosas”). Pacientes com comprometimento renal ou hepático podem estar em maior risco de hipoglicemia (ver “Advertências e Precauções – Populações Especiais”).

Estratégias de mitigação de risco para hipoglicemia

Pacientes e cuidadores devem ser educados para reconhecer e tratar a hipoglicemia. A automonitorização da glicemia exerce função essencial na prevenção e manejo da hipoglicemia. Em pacientes com maior risco para hipoglicemia e pacientes que tenham percepção sintomática reduzida para hipoglicemia, recomenda-se maior frequência de monitorização da glicemia.

- Declínio da função pulmonar

AFREZZA® causa um declínio da função pulmonar ao longo do tempo, medida pelo VEF_1 (Volume Expiratório Forçado em 1 segundo). Nos estudos clínicos excluindo

pacientes com doença pulmonar crônica e com duração de até 2 anos, pacientes tratados com AFREZZA® vivenciaram um pequeno declínio do VEF_1 [40 mL (95% CI: -80, -1)], maior que o de pacientes tratados com o comparador. O declínio do VEF_1 foi notado dentro dos primeiros 3 meses e persistiu pela duração completa da terapia (até 2 anos de observação). Nesta população, a taxa anual de declínio do VEF_1 não pareceu piorar com duração continuada do uso. Os efeitos de AFREZZA® sobre a função pulmonar para tratamentos maiores que 2 anos não foi estabelecido. Há dados insuficientes de estudos de longo prazo para conclusões acerca da reversibilidade do efeito sobre o VEF_1 após a descontinuação de AFREZZA®. As mudanças observadas no VEF_1 foram similares em pacientes com diabetes tipo 1 e tipo 2.

A função pulmonar do paciente deve ser avaliada (por exemplo por espirometria) na linha de base, após os 6 primeiros meses de terapia, e anualmente a partir daí, mesmo na ausência de sintomas pulmonares. Em pacientes que apresentam um declínio ≥ 20% no VEF_1 a partir da linha de base, deve ser considerada a descontinuação do tratamento com AFREZZA®. Considerar monitorização mais frequente da função pulmonar em pacientes com sintomas pulmonares tais como sibilos, broncoespasmos, dificuldades respiratórias ou tosse persistente ou recorrente. Se os sintomas persistirem, descontinuar AFREZZA® (ver “Reações Adversas”).

- Câncer de pulmão

Em estudos clínicos foram observados dois casos de câncer de pulmão, um em estudo controlado e um em estudo não controlado (2 casos em 2.750 pacientes-ano de exposição), em pacientes expostos ao AFREZZA® enquanto nenhum caso de câncer de pulmão foi observado nos comparadores (0 casos em 2.169 pacientes-ano de exposição). Em ambos os casos, um histórico prévio de forte uso de tabaco foi identificado como fator de risco para câncer de pulmão. Dois casos adicionais de câncer de pulmão (de células escamosas e blastoma pulmonar) ocorreram em pacientes não fumantes expostos ao AFREZZA® e foram relatados por investigadores após conclusão do estudo clínico. Estes dados são insuficientes para determinar se AFREZZA® tem um efeito em tumores do pulmão ou do trato respiratório. Em pacientes com câncer pulmonar ativo, com histórico prévio de câncer de pulmão, ou em pacientes em risco para câncer de pulmão, considerar se os benefícios de AFREZZA® superam este risco potencial.

- Cetoacidose diabética

Em estudos clínicos onde pacientes com diabetes tipo 1 foram recrutados, a cetoacidose diabética (CAD) foi mais comum em voluntários recebendo AFREZZA® (0,43%; n=13) do que em voluntários recebendo comparadores (0,14%; n=3). Em pacientes em risco de CAD, tais como aqueles com doença ou infecção aguda, a frequência da monitorização deve ser aumentada e a administração de insulina usando via alternativa de administração deve ser considerada (ver “Indicações”).

- Reações de hipersensibilidade

Alergia generalizada, severa, com ameaça à vida, incluindo anafilaxia, pode ocorrer com produtos à base de insulina, incluindo AFREZZA®. Se ocorrerem reações de hipersensibilidade, descontinuar AFREZZA®, tratar conforme os cuidados padrão e monitorar até que os sintomas e sinais se resolvam (ver “Reações Adversas”). AFREZZA® é contraindicado em pacientes que tiveram reações de hipersensibilidade ao AFREZZA® ou a qualquer um dos seus excipientes (ver “Contraindicações”).

- Hipocalemia

Todos os produtos à base de insulina, incluindo AFREZZA®, causam um deslocamento no potássio do espaço extracelular para o intracelular, possivelmente levando à hipocalemia. Hipocalemia não tratada pode causar paralisia respiratória, arritmia ventricular e morte. Monitorar os níveis de potássio em pacientes com risco de hipocalemia (ex: pacientes com medicações que reduzem potássio, pacientes tomando medicações sensíveis às concentrações séricas de potássio e pacientes recebendo insulina administrada por via intravenosa).

- Retenção de fluidos e insuficiência cardíaca com uso concomitante de agonistas PPAR-gama

Tiazolidinedionas (TZDs), são agonistas do receptor ativado por proliferador de peroxissoma gama (PPAR) e podem causar uma retenção de fluido relacionada à dose, particularmente quando usadas em combinação com insulina. Retenção de fluidos pode levar à insuficiência cardíaca ou sua exacerbação. Pacientes tratados com insulina, incluindo AFREZZA®, e um agonista de PPAR-gama, devem ser observados para os sinais e sintomas da insuficiência cardíaca. Se a insuficiência cardíaca se desenvolver, deve ser tratada de acordo com cuidado padrão e descontinuação ou redução de dose do agonista de PPAR-gama deve ser considerada.

- Gravidez e lactação

Resumo do risco

Os limitados dados disponíveis com uso de AFREZZA® em mulheres grávidas são insuficientes para determinar os riscos associados ao medicamento para resultados adversos de desenvolvimento. A informação disponível de estudos publicados com uso de insulina humana durante a gravidez não relatou associação clara da insulina humana com resultados adversos de desenvolvimento (ver “Dados”). Existem riscos para a mãe e o feto associados à diabetes mal controlada durante a gravidez (ver “Considerações clínicas”). Nos estudos de reprodução animal, não houve resultados adversos de desenvolvimento com a administração subcutânea de partículas carreadoras (veículo sem insulina) em ratas gravidas durante organogênese, em doses 14-21 vezes a dose diária máxima recomendada (ver “Dados”).

O risco estimado de defeitos congênitos maiores é de 6-10% em mulheres com diabetes pré-gestacional com HbA1c> 7 e foi relatado como sendo tão alto quanto 20-25% em mulheres com HbA1c> 10. O risco estimado de aborto espontâneo para a população indicada é desconhecido. Na população geral dos EUA, o risco estimado de defeitos congênitos maiores e abortos em gravidezes clinicamente reconhecidas é 2-4% e 15-20%, respectivamente.

Considerações clínicas

Risco materno e / ou embrionário / fetal associado à doença

A diabetes mal controlada na gravidez aumenta o risco materno para cetoacidose diabética, pré-eclâmpsia, abortos espontâneos, parto prematuro, parto fetal e complicações de parto. Também aumenta o risco fetal de defeitos congênitos maiores, parto fetal e morbidade relacionada à macrosomia.

Dados

- Dados em humanos

Existem dados limitados com o uso de AFREZZA® em mulheres grávidas. Os dados publicados não relatam associação clara de insulina humana com defeitos congênitos maiores, aborto espontâneo ou resultados adversos maternos ou fetais quando a insulina humana é usada durante a gravidez. No entanto, esses estudos não podem estabelecer definitivamente a ausência de qualquer risco devido a limitações metodológicas, incluindo pequeno tamanho da amostra e falta de estudo-cego.

- Dados em animais

Em ratas grávidas recebendo dose subcutâneas de 10, 30 e 100 mg/kg/dia de partículas carreadoras (veículo sem insulina), do dia gestacional 6 ao dia 17 (organogênese), nenhuma grande malformação foi observada em até 100 mg/kg/dia (exposição sistêmica 14-21 vezes a exposição sistêmica humana, resultando de uma dose máxima recomendada de 99 mg de AFREZZA® com base na ASC).

Em coelhas grávidas recebendo doses subcutâneas de 2, 10 e 100 mg/kg/dia de partículas carreadoras (veículo sem insulina) do dia gestacional 7 até o 19 (organogênese), efeitos maternos adversos foram observados em todos os grupos de dose (em exposição sistêmica humana seguindo dose de 99 mg de AFREZZA®, com base na ASC).

Em ratas grávidas recebendo doses subcutâneas de 10, 30 e 100 mg/kg/dia de partículas carreadoras (veículo sem insulina) do dia gestacional 7 até o dia 20 de lactação (desmame), redução no epidídimo e peso dos testículos foram observados para os filhotes, contudo, nenhuma diminuição de fertilidade foi notada, e foi observado prejuízo no aprendizado em filhotes a ≥ 30 mg/kg/dia (exposição sistêmica 6 vezes a exposição sistêmica humana na dose máxima diária de AFREZZA® de 99 mg com base na ASC).

- Lactação

Resumo do risco

Não há dados sobre a presença de AFREZZA® no leite humano, sobre os efeitos no bebê amamentado ou sobre os efeitos na a produção de leite. Um pequeno estudo publicado relatou que a insulina exógena estava presente no leite humano. Não foram observados efeitos adversos em lactentes. As partículas carreadoras estão presentes no leite de rata (ver “Dados”). É improvável que os efeitos adversos potenciais relacionados à administração inalatória de AFREZZA® sejam associados à exposição potencial de AFREZZA® através do leite materno. Os benefícios da amamentação para o desenvolvimento e a saúde devem ser considerados juntamente com a necessidade clínica de AFREZZA® pela mãe e quaisquer efeitos adversos potenciais sobre o bebê amamentado pela mãe usando AFREZZA® ou na condição materna subjacente.

Dados

A administração subcutânea da partícula carreadoras em ratas lactantes resultou na excreção da partícula carreadoras no leite da rata em níveis que eram aproximadamente 10% da exposição materna. Dado aos resultados do estudo em ratas, é altamente provável que a insulina e o carrreador de AFREZZA sejam excretados no leite humano.

Categoria de risco na gravidez: C. Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas, ou amamentando, sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.

- Populações especiais

Uso pediátrico

AFREZZA® não foi estudado em pacientes com menos de 18 anos de idade.

Pacientes idosos (≥ 65 anos)

Nos estudos clínicos de AFREZZA®, 381 pacientes tinham 65 anos de idade ou mais, dos quais 20 tinham 75 anos de idade ou mais. Nenhuma diferença geral na segurança ou eficácia foi observada entre pacientes acima de 65 anos e nos pacientes mais jovens. A experiência terapêutica em pacientes ≥ 75 anos é limitada.

Estudos farmacocinéticos/farmacodinâmicos para avaliar o efeito da idade não foram conduzidos.

Insuficiência hepática

O efeito da insuficiência hepática na farmacocinética de AFREZZA® não foi estudado. Monitorização frequente de glicose e ajustes de dose de AFREZZA® podem ser necessários em pacientes com comprometimento hepático (ver “Advertências e Precauções”).

Insuficiência renal

O efeito da insuficiência renal na farmacocinética de AFREZZA® não foi estudado. Alguns estudos com insulina humana mostraram níveis circulantes aumentados de insulina em pacientes com insuficiência renal. A monitorização frequente de glicose e os ajustes de dose de AFREZZA® podem ser necessários em pacientes com comprometimento renal (ver “Advertências e Precauções”).

Este medicamento pode causar doping.

6- INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Medicamentos que podem aumentar o risco de hipoglicemia

O risco de hipoglicemia associado ao uso de AFREZZA® pode estar aumentado com agentes antidiabéticos, inibidores da ECA agentes bloqueadores de receptor de

angiotensina II, disopiramida, fibratos, fluoxetina, inibidores de monoamino oxidase, pentoxifilina, pranlintida, propoxifeno, salicilatos, análogos de somatostatina (ex: octreotida) e antibióticos sulfonados. Ajuste de dose e maior frequência de monitorização da glicose podem ser necessários quando AFREZZA® é coadministrado com estes medicamentos.

Medicamentos que podem reduzir o efeito de redução de glicose sanguínea de AFREZZA®

O efeito de redução de glicose de AFREZZA® pode ser diminuído pela coadministração com antipsicóticos atípicos (ex: olanzapina e clozapina), corticosteroides, danazol, estrógenos, glucagon, isoniazida, niacina, contraceptivos orais, fenotiazinas, progestogênios (ex: contraceptivos orais), inibidores de protease, somatropina, agentes simpatomiméticos (ex: albuterol, epinefrina, terbutalina) e hormônios tiroides. Ajustes de dose e maior frequência de monitorização de glicose podem ser necessários quando AFREZZA® é coadministrado com estes medicamentos.

Albuterol aumentou a ASC de insulina administrada como AFREZZA® em 25% em pacientes com asma. Monitorização frequente da glicemia e redução da dose podem ser necessárias usuários de AFREZZA® caso seja coadministrada com albuterol.

Medicamentos que podem aumentar ou diminuir o efeito redutor de glicose sanguínea do AFREZZA®

O efeito redutor de glicose sanguínea de AFREZZA® pode ser aumentado ou diminuído quando coadministrado com álcool, betabloqueadores, clonidina e sais de lítio. Pentamidina pode causar hipoglicemia, a qual muitas vezes é seguida por hiperglicemia. Ajustes de dose e maior frequência de monitorização de glicose podem ser necessários quando AFREZZA® é coadministrado com estes medicamentos.

<u>- Broncodilatadores e esteroides inalados</u>

O efeito de fluticasona nas exposições de insulina após administração de AFREZZA® não foram avaliadas em pacientes com asma; contudo, nenhuma mudança significativa na exposição de insulina foi observada em um estudo realizado em voluntários sadios.

Medicamentos que podem afetar os sinais e sintomas de hipoglicemia

Os sinais e sintomas de hipoglicemia podem ser atenuados quando betabloqueadores, clonidina, guanetidina e reserpina são coadministrados com AFREZZA®.

7- CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Medicamento fechado - armazenar sob refrigeração (2 - 8°C). O prazo de validade de AFREZZA® é de 24 meses.

Envelope de papel laminado selado (não aberto)	Pode ser armazenado até a data de vencimento*
Cartelas e tiras de blister selados (não abertos)	Pode ser armazenado por 1 mês*

*Se a embalagem de papel laminado, cartelas ou tiras de blister não estiverem refrigerados, os conteúdos devem ser usados em até 10 dias.

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.

Medicamento em uso:
Após aberto, armazenar em temperatura de 15 a 30°C, por:

Cartelas e Tiras de blíster selados (não abertos)	**Devem ser usadas em até 10 dias**
Tiras de blister abertas	**Devem ser usadas em até 3 dias**

Não colocar as tiras ou cartelas de blister de volta ao refrigerador após o armazenamento em temperatura ambiente.

Armazenamento do inalador:

Armazenar entre 2-25°C; excursões permitidas. O inalador pode ser armazenado refrigerado, mas deve ser colocado em temperatura ambiente antes do uso.

Manuseio:

Antes do uso, os refis devem ser deixados a temperatura ambiente por 10 minutos.

Características físicas e organolépticas

Refis de AFREZZA®

AFREZZA® consiste de refis plásticos de uso único preenchidos com um pó branco contendo insulina (humana), a qual é administrada por via inalatória oral, usando apenas o inalador para AFREZZA®.

Os refis de AFREZZA® contêm insulina humana produzida por tecnologia do DNA recombinante usando uma cepa laboratorial não patogênica de *Escherichia coli* (K12).

A insulina é adsorvida em partículas carreadoras consistindo de fumaril dicetopiperazina (FDKP) e polissorbato 80.

AFREZZA® pó para inalação é um pó seco fornecido como refis de 4 unidades, 8 unidades ou 12 unidades. Os refis são codificados por cor, azul para 4 unidades, verde para 8 unidades e amarelo para 12 unidades

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8- POSOLOGIA E MODO DE USAR

Via de administração

AFREZZA® só deve ser administrado por via inalatória oral usando inalador AFREZZA®. AFREZZA® é administrado usando uma única inalação por refil.

Informação de dose

AFREZZA® é uma formulação de pó seco de insulina humana que está disponível em refis de uso único preenchidos de 4 unidades, 8 unidades e 12 unidades.

Administrar AFREZZA® no início da refeição.

Ajustes de dose podem ser necessários na troca de uma outra insulina para AFREZZA® (ver “Advertências e Precauções”).

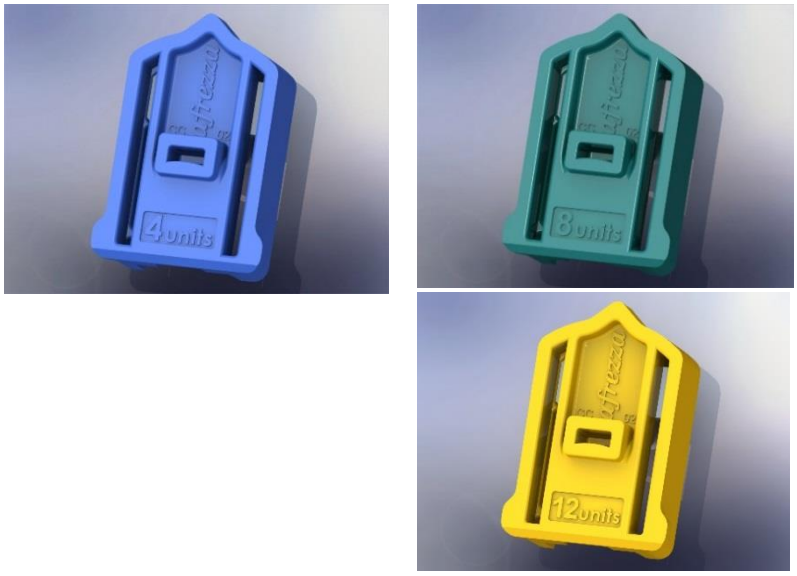
Modo de Usar

- **AFREZZA® está disponível em 3 concentrações e os refis são codificados por cor (Veja Figura A):**

- **4 unidades (refil azul)**
- **8 unidades (refil verde)**
- **12 unidades (refil amarelo)**

Cada refil é marcado com “*afrezza*” e “*4 unidades*”, “*8 unidades*”, ou “*12 unidades*”.

(FIGURA A)

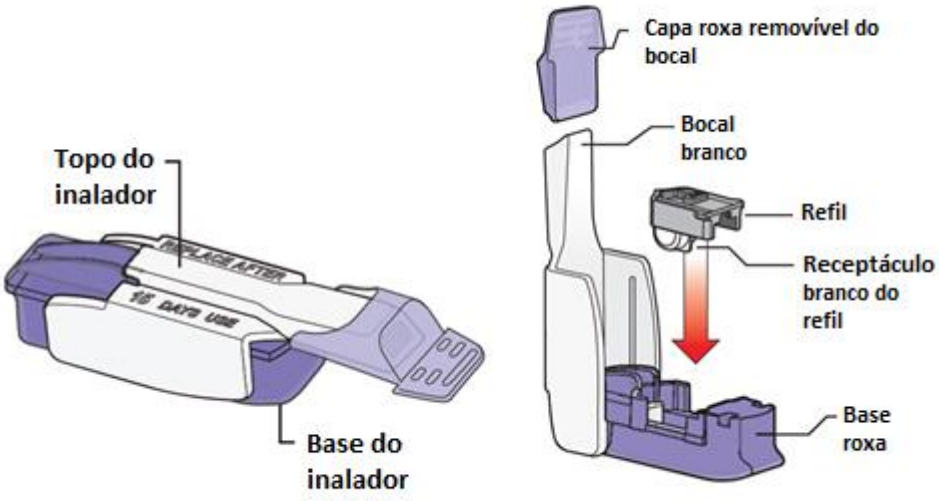


- Se a sua dose prescrita de AFREZZA® for maior que 12 unidades, você precisará usar mais de 1 refil.
- Se você precisar usar mais de um refil para sua dose, jogue fora o refil usado antes de pegar um novo. Você percebe que um refil foi usado porque o receptáculo do refil se move para o centro após o uso.
- **Não tente abrir os refis de AFREZZA®**. O inalador AFREZZA® abre o refil automaticamente durante o uso.
- Os refis de AFREZZA® devem ser usados apenas com o inalador AFREZZA®. Não tente aspirar o pó de insulina AFREZZA® de outra maneira. Não coloque refis em sua boca e não engula os refis.
- Use apenas 1 inalador AFREZZA® por vez. O mesmo inalador deve ser usado para refis de 4 unidades, 8 unidades ou 12 unidades.
- Armazene o inalador em um local seco e limpo com o bocal coberto até a próxima dose.

- Jogue fora o inalador AFREZZA® após 15 dias de uso e utilize um novo.

Se você tiver problemas ou se o inalador AFREZZA® quebrar e você precisar de um novo, ligue para 0800-057-2466

Conheça seu inalador AFREZZA®:



Cada embalagem do medicamento contém 2 inaladores, embalados individualmente em um envoltório de plástico transparente. O inalador está totalmente montado com uma tampa removível do bocal. O inalador AFREZZA® pode ser usado por até 15 dias a partir do primeiro dia de uso. Após 15 dias de uso, o inalador deve ser descartado e substituído por um novo inalador.

Conheça seus refis AFREZZA®:

Cada cartela de blister contém 5 tiras de blister separadas por perfurações para um total de 15 refis. Para conveniência, as perfurações permitem aos usuários remover uma única tira contendo 3 refis. Duas cartelas contendo refis de uma mesma concentração são embaladas em um envelope de papel laminado (30 refis por envelope de papel laminado).

Como tomar sua dose de AFREZZA®: Sempre tenha certeza que tem disponível o número certo de refis de AFREZZA® para sua dose antes de iniciar a administração. Refis de AFREZZA® devem ser usados apenas com o inalador AFREZZA®.
Etapa 1: Selecione os refis de AFREZZA® para sua dose

Se sua dose prescrita de AFREZZA® for maior que 12 unidades você precisará **de mais de 1 refil** para obter sua dose correta.

Use o quadro de dosagem abaixo para determinar o menor número de refis de AFREZZA® que você pode usar para sua dose. Outras combinações de refis também podem ser usadas.

(Figura B)

Exemplo:
Se você precisa tomar **20 unidades** de AFREZZA®, você pode usar...

1 refil verde (8 unidades) + **1 refil amarelo (12 unidades)**

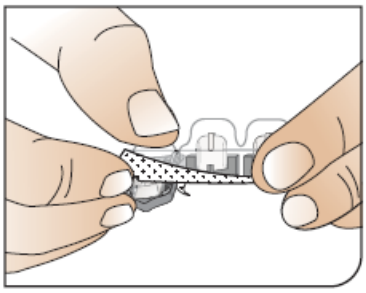
Selecione os Refis

Importante: Use o quadro de dosagem de AFREZZA® da figura B para auxiliar na escolha do número correto de refis de AFREZZA® necessários para sua dose.

Embalagens Abertas

Remova uma carela de blíster do envelope de papel laminado.

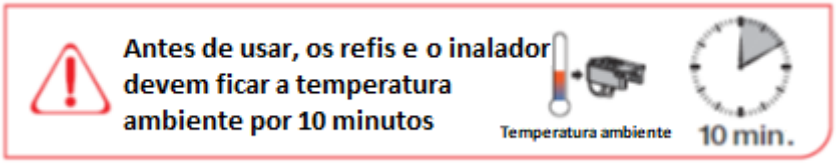
Picote ao longo da perfuração para remover uma tira.



Empurre o refil para removê-lo

Remova um refil da tira pressionando no lado incolor para empurrar o refil para fora. Remova o número correto de refis para sua dose. Se o receptáculo do refil for empurrado, não há danos ao refil.

Refis de AFREZZA® deixados em uma tira aberta devem ser usados dentro de 3 dias.

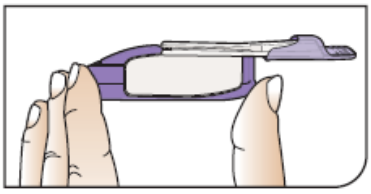


Antes de prosseguir:

Verifique se você tem o(s) refil(is) de AFREZZA® certo(s) para sua dose.

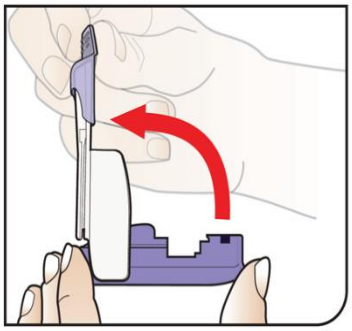
Use apenas 1 inalador para múltiplos refis. Jogue fora seu inalador AFREZZA® após 15 dias de uso e pegue um novo.

Etapa 2: Carregando um refil



Segure o inalador

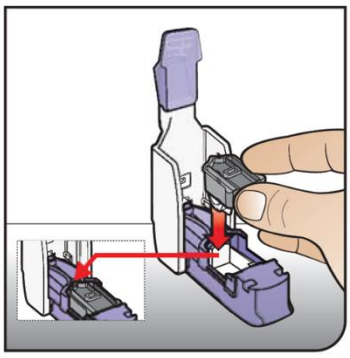
Segure o inalador em uma mão com o bocal branco voltado para cima e a base roxa voltada para baixo.



Abra o inalador

Abra o inalador levantando o bocal branco para a posição vertical.

Antes de colocar o refil de AFREZZA® no seu inalador, garanta que ele tenha estado a **temperatura ambiente por 10 minutos.**

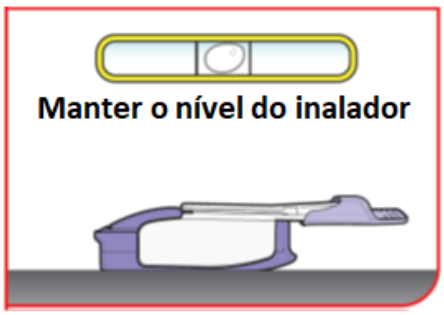


Coloque o refil

Segure o refil com o receptáculo voltado para baixo.

Alinhe o refil com a abertura no inalador. A extremidade apontada do refil deve se alinhar com a extremidade apontada do inalador.

Coloque o refil no inalador. Certifique-se que o refil esteja plano no inalador.



Manter o nível uma vez carregado!

Agora que o refil está carregado, mantendo o nivel do inalador, deste ponto em diante, para evitar a perda do pó do medicamento.

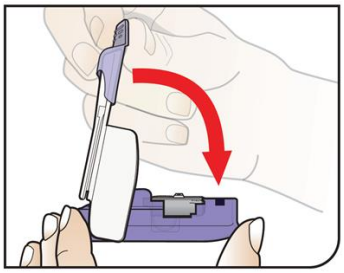
NÃO VIRE o inalador de cabeça para baixo.

NÃO aponte o bocal para baixo.

NÃO sacuda nem derrube o inalador.

Isto pode resultar em perda de pó do medicamento.

Se ocorrer qualquer uma dessas situações, jogue o refil fora e carregue com um novo refil.

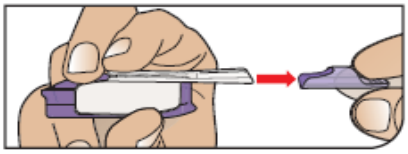


Feche o inalador

Abaixe o bocal para fechar o inalador (isso irá abrir o refil de medicamento).

Você deve sentir um clique quando o inalador fechar.

Etapa 3: Inalando AFREZZA®

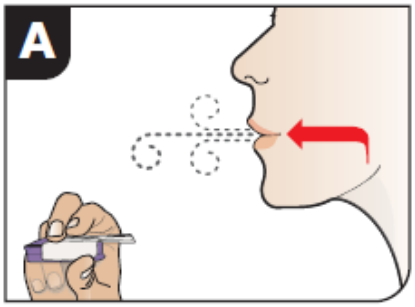


Remova a tampa do bocal

Importante: Mantenha o nível do inalador durante e após a remoção da capa roxa do bocal.

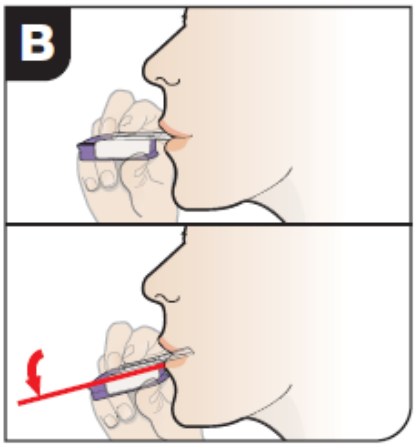
Verifique se você está pronto para inalar:

- ✓ A capa (tampa) roxa do bocal foi removida.
- ✓ O inalador está mantido no nível.
- ✓ Revise totalmente as etapas A-B-C antes de começar o processo de inalação.



Exale

Segure o inalador longe da sua boca e sopre (exale) o ar completamente.

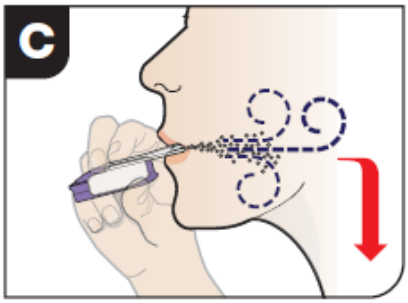


Posicione o inalador na boca

Mantendo o nível da sua cabeça, coloque o bocal na sua boca e **incline o inalador para baixo, em direção ao seu queixo, conforme mostrado.**

Feche seus lábios ao redor do bocal para formar um lacre.

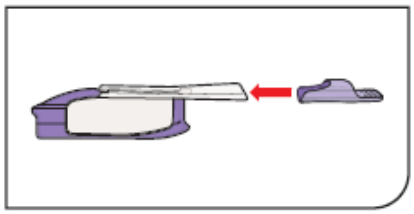
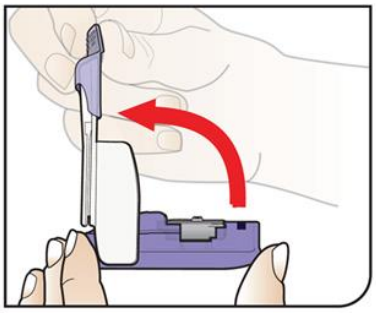
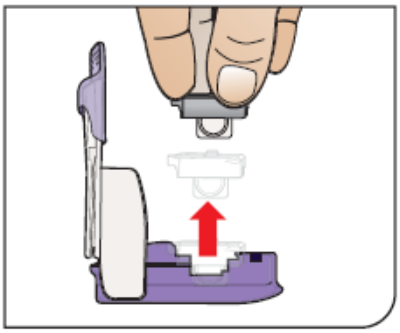
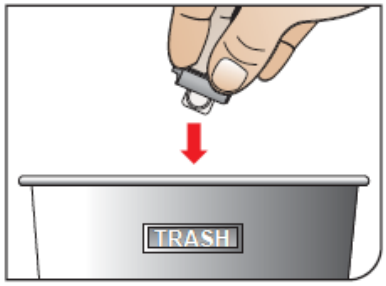
Incline o inalador para baixo enquanto mantém o nível da sua cabeça.

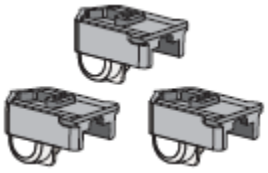


Inale profundamente e prenda a respiração

Com sua boca fechada ao redor do bocal, **inale profundamente através do inalador.**

Segure sua respiração pelo tempo máximo confortável para você e ao mesmo tempo remova o inalador da sua boca. Após segurar sua respiração, exale e continue a respirar normalmente.

Etapa 4: Removendo um refil usado	
	**Recoloque a capa do bocal** Coloque a capa roxa do bocal de volta no inalador.
	**Abra o inalador** Abra o inalador levantando o bocal branco.
	**Remova o Refil** Remova o refil da base roxa.
	**Jogue fora o refil** Jogue fora o refil usado em sua lixeira.

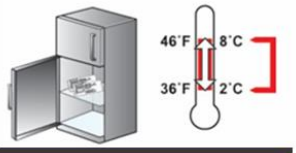
Dosagem com múltiplos refis	
Se você precisar de mais de um refil de AFREZZA® para sua dose, veja o quadro de dosagem AFREZZA® acima (figura B).	

Repita as etapas 2 a 4 para cada refil de AFREZZA® necessário para sua dose prescrita de AFREZZA®.

Como devo armazenar o AFREZZA®

Quando não estiver em uso: armazenar refrigerado

Armazenar o medicamento fechado em refrigerador (2 – 8ºC)



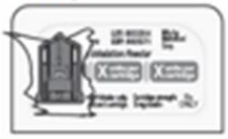
		Refrigerado
Envelope	**Selado** (fechado)	Pode ser usado até a **data de Expiração**
Cartelas + Tiras de Blister	**Selado** (fechado)	Deve ser usado **dentro de 1 mês**

***Se um envelope, cartela ou tira de blíster não estiver refrigerado, o conteúdo deve ser usados dentro de 10 dias**

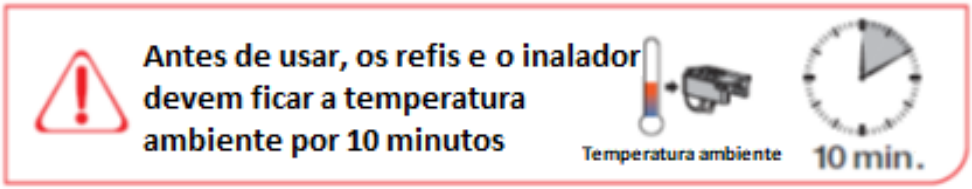
Quando estiver em uso: armazenar em temperatura ambiente (15 – 30ºC)

Envelope aberto

Uma vez que o envelope for aberto, ver quadro abaixo:

		Temperatura ambiente
Cartelas + Tiras de Blister	**Selado** (fechado)	Deve ser usado **dentro de 10 dias**
Tiras 	**Aberto**	Deve ser usado **dentro de 3 dias**

***Não coloque a cartela ou tira de blíster de volta ao refrigerador após ter sido armazenada em temperatura ambiente**



Cuidando do seu inalador AFREZZA®:

Instruções de armazenamento:

Uma vez que você tenha tomado a dose completa, certifique-se que a capa roxa do bocal tenha sido colocada no inalador fechado

- **Mantenha o inalador em local limpo e seco** com a capa do bocal colocada até sua próxima dose.
- Pode ser armazenado refrigerado, mas deve estar em temperatura ambiente antes do uso.
- Mantenha fora do alcance das crianças.

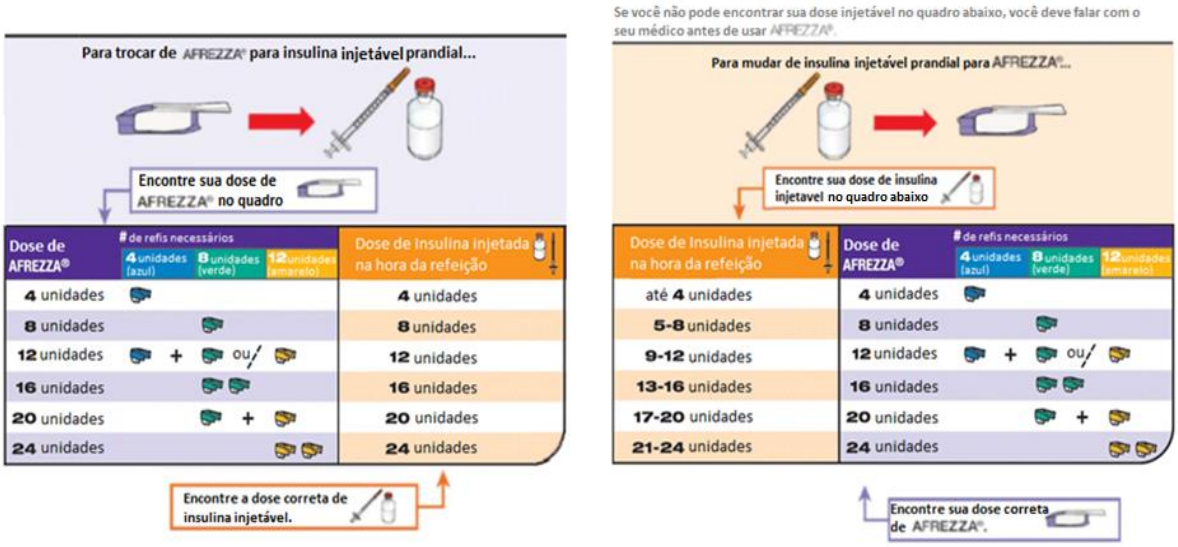
Instruções de cuidado:

- **Use um inalador por vez. O mesmo inalador deve ser usado para administrar refis de 4 unidades, 8 unidades ou 12 unidades. Substitua o inalador a cada 15 dias para manter a administração do medicamento.** Acompanhe os 15 dias de quando você inicia o uso do inalador no calendário ou use o gráfico disponível no verso da caixa do inalador.

- Após inalar sua dose, resíduos de pó no bocal são normais, isto não afeta sua dose.
  A parte externa do inalador pode ser limpa com um pano limpo e seco se necessário. Nunca lave o inalador. Mantenha-o seco.

Troca entre AFREZZA® e a insulina injetável:

Contatar seu médico antes de trocar insulinas.
AFREZZA® é uma insulina prandial.
Não trocar AFREZZA® por insulina de longa ação.
Não trocar insulina de longa ação por AFREZZA® .



Posologia

AFREZZA® é uma insulina inalada de ação rápida para administração no início da refeição.

A dosagem com AFREZZA® é individual e determinada de acordo com as necessidades do paciente. Em pacientes com diabetes tipo 1, AFREZZA® administrado por inalação oral deve ser usado em associação com insulina basal (insulina de ação intermediária ou de ação prolongada administrada pelo menos uma vez por dia). No regime de tratamento basal-*bolus*, aproximadamente 50% desse requerimento pode ser fornecido por AFREZZA® e o restante por insulina de ação intermediária ou ação prolongada.

A necessidade diária total de insulina individual em adultos pode variar e é geralmente entre 0,5 e 1,6 unidade/kg/dia.

Recomenda-se o monitoramento da glicose no sangue e o ajuste da dose de insulina para obter um controle glicêmico ideal.

O ajuste da dose pode ser necessário se os pacientes realizarem atividade física aumentada, mudarem sua dieta habitual ou durante uma doença concomitante. Os

níveis de glicose no sangue devem ser monitorados adequadamente sob essas condições.

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

Pacientes em tratamento basal-*bolus* que se esquecem de uma dose de refeição são aconselhados a monitorar seu nível de glicose no sangue para decidir se uma dose de insulina é necessária. Os pacientes devem retomar seu esquema de dosagem usual na próxima refeição.

A potência da insulina, incluindo AFREZZA®, é expressa em unidades.

Dosagem:

Inicial

Etapa 1 - Dose prandial inicial:

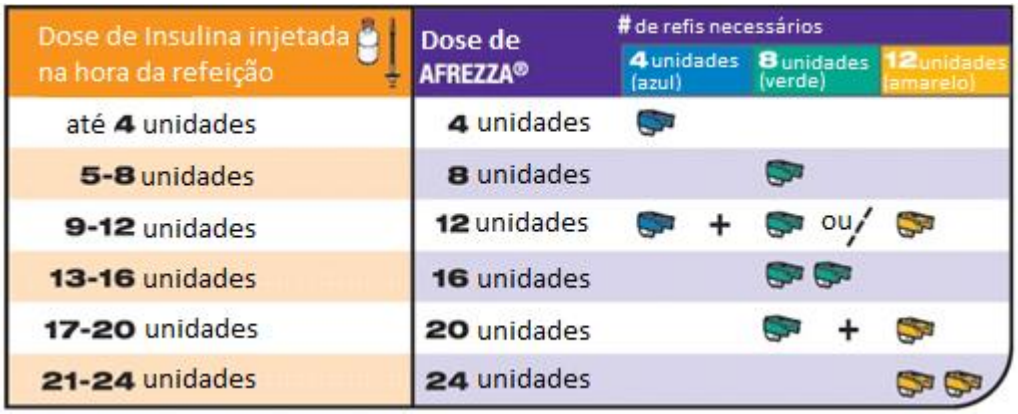
- *Indivíduos virgens para tratamento com insulina*: começar com 4 unidades de AFREZZA® em cada refeição.
- *Indivíduos usando insulina subcutânea prandial*: determinar a dose apropriada de AFREZZA® para cada refeição convertendo a dose injetável usando a **Figura 2**.
- *Indivíduos usando insulina subcutânea em pré-mistura*: estimar a dose de insulina prandial injetável dividindo metade da dose diária total desta insulina pré-misturada injetável igualmente entre as três refeições do dia Converter cada dose prandial injetável estimada para uma dose apropriada de AFREZZA® usando a **Figura 2**. Administrar a outra parte da dose injetável de insulina em pré-mistura total diária como insulina basal injetável.

Etapa 2 - Ajuste de dose prandial

- Ajustar a dose de AFREZZA® com base nas necessidades metabólicas individuais, resultados de monitorização da glicemia e meta do controle glicêmico.
- Ajustes de dose podem ser necessários com mudanças na atividade física, mudanças no padrão de refeições (exemplo: conteúdo de macronutrientes ou momento da ingestão de alimentos), mudanças na função renal ou hepática ou durante doença aguda (ver “Advertências e Precauções”).
- Monitorar cuidadosamente a glicemia em pacientes requerendo doses altas de AFREZZA®. Se, nestes pacientes, o controle da glicemia não for alcançado com

doses aumentadas de AFREZZA®, considerar o uso de insulina prandial subcutânea.

Figura 2 – Tabela de conversão de dose <u>prandial inicial</u> de AFREZZA®



<u>Pacientes com diabetes mellitus tipo 1</u>

A dose inicial recomendada em pacientes sem tratamento prévio com insulina e com diabetes tipo 1 é aproximadamente 50% da dose diária total de insulina e deve ser dividida entre as refeições com base no tamanho e composição das refeições. O restante da dose diária total de insulina deve ser administrado como insulina de ação intermediária ou ação prolongada.

<u>Pacientes com diabetes mellitus tipo 2</u>

A dose inicial sugerida para pacientes sem tratamento prévio com insulina é de 4 unidades em uma ou mais refeições. A titulação subsequente dependerá do alvo glicêmico individual e do tamanho e composição das refeições.

<u>Administração de AFREZZA® para doses excedendo 12 unidades</u>

Para doses de AFREZZA® excedendo 12 unidades, é necessária a inalação de múltiplos refis. Para alcançar a dose prandial total requerida, os pacientes podem usar uma combinação de refis de 4 unidades, 8 unidades e 12 unidades. Exemplos de combinações de refis para dose de até 24 unidades são mostradas na **Figura 2**. Para doses acima de 24 unidades, combinações de múltiplos refis diferentes podem ser usadas.

Ajuste de dose devido a interações medicamentosas

Ajustes de dose podem ser necessários quando AFREZZA® for coadministrado com certos medicamentos (ver “Interações Medicamentosas”).

Avaliação da função do pulmão antes da administração

AFREZZA® é contraindicado em pacientes com doença pulmonar crônica devido ao risco de broncoespasmo agudo nestes pacientes. Antes de iniciar o uso de AFREZZA®, conduza histórico médico, exame físico e espirometria (VEF_1) em todos os pacientes para identificar doença pulmonar potencial (ver “Contraindicações e Advertências e Precauções”).

Populações especiais

Pacientes idosos (≥ 65 anos)

Nenhuma diferença geral na segurança ou eficácia foi observada entre pacientes acima de 65 anos e nos pacientes mais jovens. A experiência terapêutica em pacientes ≥ 75 anos é limitada.

Insuficiência renal e hepática

A insuficiência renal ou hepática pode reduzir as necessidades de insulina do paciente. Em pacientes com insuficiência renal ou hepática, o monitoramento de glicose deve ser intensificado e a dose ajustada individualmente.

População pediátrica

A segurança e eficácia de AFREZZA® em crianças e adolescentes com idade inferior a 18 anos não foram estabelecidas. Nenhuma recomendação sobre uma posologia pode ser feita.

Transferência de outros medicamentos insulínicos

O monitoramento próximo da glicose é recomendado durante a transferência de outras insulinas nas refeições e nas semanas iniciais seguintes. A conversão de outra insulina na hora das refeições pode ser feita na base de unidade para unidade. A transferência de um paciente de outro tipo, marca ou fabricante de insulina para AFREZZA® deve ser feita sob supervisão médica e pode resultar na necessidade de uma mudança na dosagem.

As doses e o horário da medicação simultânea de insulina de ação intermediária ou de ação prolongada ou outro tratamento antidiabético concomitante, poderão ser ajustados.

Este medicamento não deve ser cortado.

Não abrir os refis do medicamento. O inalador AFREZZA® abre o refil automaticamente durante o uso.

9- REAÇÕES ADVERSAS

As frequências são definidas como: reações adversas muito frequentes (ocorrem em mais de 10% dos pacientes que utilizam este medicamento), frequentes (ocorrem entre 1% e 10% dos pacientes que utilizam este medicamento), pouco frequentes (ocorrem entre 0,1% e 1% dos pacientes que tomam este medicamento), raras (ocorrem em 0,01% a 0,1% dos pacientes que utilizam este medicamento), muito raras (ocorrem em menos de 0,01% dos pacientes que utilizam este medicamento), desconhecidas (não se pode calcular a partir dos dados disponíveis).

Experiência em estudos clínicos

Devido aos estudos clínicos terem sido conduzidos sob condições amplamente variáveis, a incidência de reações adversas relatadas nos estudos clínicos do medicamento pode não diretamente comparável à incidência relatada em estudos clínicos de outros medicamentos e pode não refletir a incidência observada na prática.

Os dados descritos abaixo refletem a exposição de 3017 pacientes ao AFREZZA® e incluem 1026 pacientes com diabetes tipo 1 e 1991 pacientes com diabetes tipo 2. A duração média de exposição foi de 8,17 meses para a população em geral, 8,16 meses e 8,18 meses para pacientes com diabetes tipo 1 e tipo 2, respectivamente. Na população geral, 1874 foram expostos ao AFREZZA® por 6 meses e 724 por mais de 1 ano. 620 e 1254 pacientes com diabetes tipo 1 e tipo 2, respectivamente, foram expostos ao AFREZZA® por até 6 meses. 238 e 486 pacientes com diabetes tipo 1 e tipo 2, respectivamente, foram expostos ao AFREZZA® por mais de um ano (exposição média = 1,8 anos). AFREZZA® foi estudado em estudos controlados com placebo e estudos ativamente controlados (n=3 e n=10, respectivamente).

A idade média da população foi 50,2 anos e 20 pacientes tinham mais que 75 anos de idade. 50,8% da população eram homens (sexo masculino); 82,6% eram brancos, 1,8% asiáticos, 4,9% negros ou afro-americanos e 9,7% hispânicos. Na linha basal, a população com diabetes tipo 1 tinha diabetes por uma média de 16,6 anos e HbA1c de 8,3% e a população com diabetes tipo 2 tinha diabetes por uma média de 10,7 anos e HbA1c de 8,8%. Na linha basal, 33,4% da população relataram neuropatia periférica, 32,0% relataram retinopatia e 19,6% tinham histórico de doença cardiovascular.

A **Tabela 4** abaixo mostra reações adversas, excluindo hipoglicemia, associada com o uso de AFREZZA® no grupo de estudos clínicos controlados em pacientes com diabetes tipo 2. Estas reações adversas não estavam presentes na linha de base, elas ocorreram mais comumente no grupo AFREZZA® do que no grupo placebo e/ou comparador e em pelo menos 2% dos pacientes tratados com AFREZZA® .

Tabela 4. Reações adversas em pacientes com *diabetes mellitus* tipo 2 (excluindo hipoglicemia) tratados com AFREZZA®

	Placebo* **(n = 290)**	**AFREZZA®** **(n = 1991)**	**Comparadores não placebo (n=1363)**
Tosse	19,7% (muito comum)	25,6% (muito comum)	5,4% (comum)
Dor ou irritação na garganta	3,8% (comum)	4,4% (comum)	0,9% (incomum)
Diminuição da Função Pulmonar	0,0% (muito raro)	0,9% (incomum)	1,0% (incomum)
Cefaléia	2,8% (comum)	3,1% (comum)	1,8% (comum)
Diarréia	1,4% (comum)	2,7% (comum)	2,2% (comum)
Tosse produtiva	1,0% (incomum)	2,2% (comum)	0,9% (incomum)
Fadiga	0,7% (incomum)	2,0% (comum)	0,6% (incomum)
Náusea	0,3% (incomum)	2,0% (comum)	1,0% (incomum)
Hipersensibilidade	0,9% (incomum)	0,8% (incomum)	0,3% (incomum)

*Partícula carreadora sem insulina foi usada como placebo.

A **Tabela 5** mostra reações adversas, excluindo hipoglicemia, associadas com o uso de AFREZZA® no grupo de estudos clínicos controlados ativamente em pacientes com diabetes tipo 1. Estas reações adversas não estavam presentes na linha de base, elas ocorreram mais comumente no grupo AFREZZA® do que no comparador e em pelo menos 2% dos pacientes tratados com AFREZZA®.

Tabela 5. Reações adversas em pacientes com diabetes mellitus tipo 1 (excluindo hipoglicemia) tratados com AFREZZA®

	Insulina subcutânea (n = 835)	**AFREZZA® (n=1026)**
Tosse	4,9% (comum)	29,4% (muito comum)
Dor ou irritação na garganta	1,9% (comum)	5,5% (comum)
Cefaléia	2,8% (comum)	4,7% (comum)
Decréscimo no teste de função pulmonar	1,0% (incomum)	2,8% (comum)
Bronquite	2,0% (comum)	2,5% (comum)
Infecção no trato urinário	1,9% (comum)	2,3% (comum)
Hipersensibilidade	0,8% (incomum)	0,6% (incomum)

Hipoglicemia

Hipoglicemia é a reação adversa mais comum observada em pacientes usando insulina, incluindo AFREZZA®. A incidência de hipoglicemia severa e não severa de AFREZZA® *versus* placebo em pacientes com diabetes tipo 2 é mostrada na **Tabela 6**. Um evento hipoglicêmico foi registrado se o paciente relatou sintomas de hipoglicemia com ou sem um valor de glicose sanguínea consistente com hipoglicemia. Hipoglicemia severa foi definida como um evento com sintomas consistentes com hipoglicemia requerendo assistência de outra pessoa e associado com valor de glicemia consistente com hipoglicemia ou com recuperação imediata após tratamento para hipoglicemia.

Tabela 6. Incidência de hipoglicemia severa e não severa em estudo controlado por placebo em pacientes com diabetes tipo 2

	Placebo (N=176)	**AFREZZA® (N=177)**
Hipoglicemia não severa	30%	67%
Hipoglicemia severa	1,7%	5,1%

Tosse

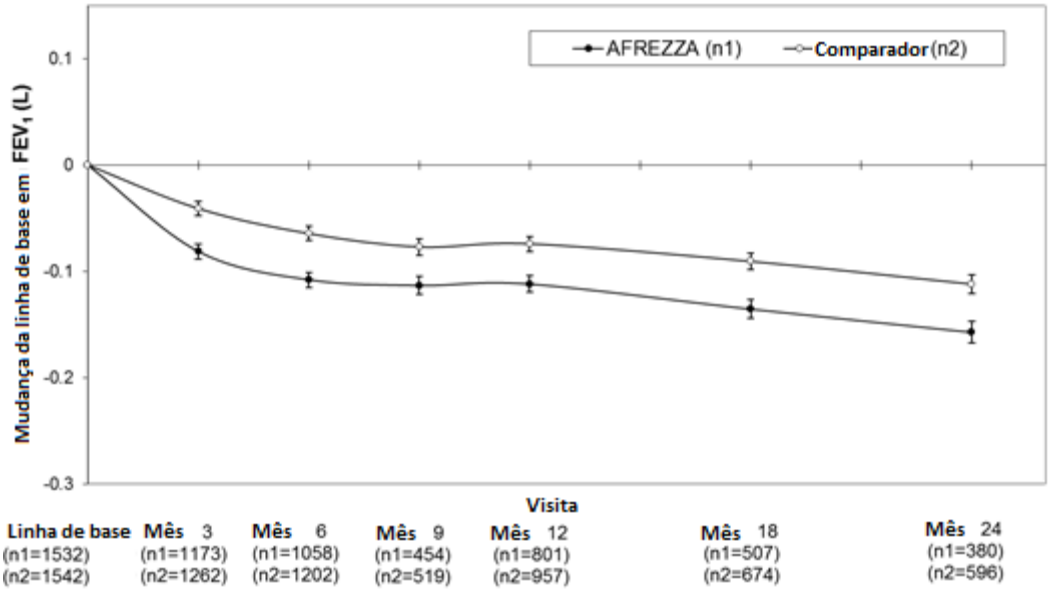
Aproximadamente 27% dos pacientes tratados com AFREZZA® relataram tosse (muito comum), comparado a aproximadamente 5,2% de pacientes tratados com comparador (comum). Em estudos clínicos, tosse foi a razão mais comum para descontinuação da terapia com AFREZZA® (2,8% dos pacientes tratados com AFREZZA®).

Declínio da Função Pulmonar

Em estudos clínicos durando até 2 anos, excluindo pacientes com doença crônica pulmonar, pacientes tratados com AFREZZA® tiveram um declínio 40 mL maior (95% CI: -80, -1), que o declínio da linha basal no volume expiratório forçado em um segundo (VEF_1) comparado a pacientes tratados com tratamentos comparadores antidiabetes. O declínio ocorreu durante os primeiros 3 meses de terapia e persistiu ao longo de 2 anos (**Figura 3).** Um declínio no VEF_1 de ≥ 15% ocorreu em 6% dos sujeitos tratados com

AFREZZA® (comum) comparado com 3% dos sujeitos tratados com comparador (comum).

Figura 3. Mudança média (+/-EP) no VEF_1 (litros) da linha basal para pacientes com diabetes tipo 1 e tipo 2



Ganho de peso

Ganho de peso pode ocorrer com algumas terapias baseadas em insulina, incluindo AFREZZA®, com frequência desconhecida. O ganho de peso foi atribuído aos efeitos anabólicos da insulina e diminuição da glicosúria. Em um estudo clínico com pacientes diabéticos tipo 2 houve uma média de ganho de peso de 0,49 kg dentre os pacientes tratados com AFREZZA® comparados com uma média de perda de peso de 1,13 kg dentre pacientes tratados com placebo.

Produção de anticorpos

Aumentos na concentração de anticorpos anti-insulina foram observados em pacientes tratados com AFREZZA®. Aumentos nos anticorpos anti-insulina são observados mais frequentemente com AFREZZA® do que com insulinas prandiais injetadas subcutaneamente. Pareceu haver um aumento médio menor de anticorpos anti-insulina em indivíduos que tomavam AFREZZA e tinham <65 anos de idade, de um grupo racial não-caucasiano, e indivíduos na Europa Ocidental, enquanto os valores médios não mudaram muito. Os números em cada um desses subgrupos são pequenos e vários

indivíduos com altos níveis de anticorpos anti-insulina distorcem os valores médios para cima, tornando difíceis as conclusões estatísticas válidas relacionadas às diferenças. A presença de anticorpos não se correlacionou com eficácia reduzida, como medido por HbA1c e glicose plasmática em jejum, ou reações adversas específicas.

Experiência pós-comercialização

As reações adversas a seguir foram identificadas durante o uso pós-aprovação de AFREZZA®. Como essas reações são relatadas voluntariamente por uma população de tamanho incerto, nem sempre é possível estimar com segurança sua frequência ou estabelecer uma relação causal com a exposição ao medicamento: broncoespasmo.

Atenção: este produto é um medicamento novo e, embora as pesquisas tenham indicado eficácia e segurança aceitáveis, mesmo que indicado e utilizado corretamente, podem ocorrer eventos adversos imprevisíveis ou desconhecidos. Nesse caso, notifique os eventos adversos pelo Sistema VigiMed, disponível no Portal da Anvisa.

10- SUPERDOSE

Administração de insulina em excesso pode causar hipoglicemia e hipocalemia (ver “Advertências e Precauções”).

Episódios moderados de hipoglicemia podem usualmente ser tratados com glicose oral. Ajustes na dosagem do medicamento, padrões de refeições, ou exercícios podem ser necessários. Os sinais e sintomas que podem indicar baixa quantidade de açúcar no sangue incluem: tontura, sudorese, confusão, dor de cabeça, visão turva, fala arrastada, tremores, batimentos cardíacos rápidos, ansiedade, irritabilidade ou mudança de humor e fome.

Episódios severos de hipoglicemia com coma, convulsões ou comprometimento neurológico podem ser tratados com glucagon intramuscular/subcutâneo ou glicose intravenosa concentrada. Após aparente recuperação clínica da hipoglicemia, pode ser necessária observação continuada e ingestão adicional de carboidratos para evitar a recorrência de hipoglicemia. Hipocalemia deve ser corrigida apropriadamente.

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

DIZERES LEGAIS

MS: 1.3348.0002

Farmacêutico responsável: Herbert Silva Bathemarque

CRF-MG: 20.253

Fabricado por: Mannkind Corporation

Danbury, CT - Estados Unidos

Embalado por: AndersonBrecon Inc.

Rockford, IL – EUA

Registrado e importado por: BIOMM S.A.

Nova Lima – MG, Brasil.

CNPJ : 04.752.991/0001-10

Indústria Brasileira

SAC 0800-057-2466

www.biomm.com

Venda sob prescrição médica.

USPI 02/2020

Esta bula foi aprovada pela Anvisa em 27/07/2021

Histórico de Alteração da Bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	**No. expediente**	**Assunto**	**Data do expediente**	**N° do expediente**	**Assunto**	**Data de aprovação**	**Itens de bula**	**Versões (VP/VPS)**	**Apresentações relacionadas**
27/07/2021	Gerado no momento do peticionamento eletrônico	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	01/07/2021	2553166/21-4	70698 - AFE/AE - Alteração - Responsável Técnico (Automático) - Exceto Farmácia e Drogaria	01/07/2021	VP: Dizeres Legais VPS: Dizeres Legais	VP, VPS	4U, 8U, 12U
08/02/2021	0511196/21-0	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	VP: 6. Como Devo Usar este Medicamento? / Modo de Usar (melhoria de texto e nitidez das figuras) VPS: 8. Posologia e Modo de Usar / Modo de Usar (melhoria de texto e nitidez das figuras) 9. Reações Adversas (RDC 406/2020)	VP, VPS	4U, 8U, 12U

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	**No. expediente**	**Assunto**	**Data do expediente**	**N° do expediente**	**Assunto**	**Data de aprovação**	**Itens de bula**	**Versões (VP/VPS)**	**Apresentações relacionadas**
17/01/2020	0168544/20-9	10463 - PRODUTO BIOLÓGICO – Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	20/10/2017	2136996/17-8	1528 - PRODUTO BIOLÓGICO – Registro de Produto Novo	03/06/2019	Bula referente ao registro inicial	VP, VPS	4U, 8U, 12U