

AFREZZA®
(insulina humana)

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

Modelo de bula para o paciente

AFREZZA®

insulina humana

APRESENTAÇÕES

AFREZZA® está disponível nas seguintes apresentações:

- 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: 180 refis – 90 refis de 4 unidades e 90 refis de 8 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 AO PACIENTE

1. PARA QUE ESTE MEDICAMENTO É INDICADO?

AFREZZA® é uma insulina indicada para controlar níveis altos de açúcar no sangue em adultos com *diabetes mellitus*.

Observações importantes:

- AFREZZA® deve ser usado em combinação com insulina de longa duração em pacientes com *diabetes mellitus* tipo 1.
- AFREZZA não é indicado para substituir insulina de ação prolongada. AFREZZA deve ser usado associado a uma insulina de ação prolongada em pessoas que têm diabetes mellitus tipo 1.
- AFREZZA® não é indicado para o tratamento de cetoacidose diabética.
- Não se sabe se AFREZZA® é seguro e eficaz para uso em pessoas que fumam. AFREZZA® não é indicado para uso em pessoas que fumam ou que tenham parado de fumar recentemente (há menos de 6 meses).

2. COMO ESTE MEDICAMENTO FUNCIONA?

AFREZZA® é uma insulina que é inalada através da boca para dentro dos pulmões, através de seu inalador específico. Após a absorção pulmonar o medicamento vai para a circulação sistêmica.

No organismo a insulina diminui os níveis de glicose (açúcar) do sangue ao estimular a captação de glicose periférica pelos músculos e pela gordura, e ao diminuir a produção de glicose do fígado.

O tempo médio para o efeito máximo de AFREZZA® 4 unidades é de aproximadamente 35 minutos, de AFREZZA® 12 unidades é de aproximadamente 45 minutos e de AFREZZA® 48 unidades é de aproximadamente 55 minutos.

3. QUANDO NÃO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?

Não use AFREZZA®:

Se você tem problemas crônicos no pulmão, tais como asma e Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica (DPOC) devido ao risco de broncoespasmo agudo (ver “O que devo saber antes de usar este medicamento?”).

- Se você é alérgico à insulina humana regular ou quaisquer ingredientes de AFREZZA®.
- Durante episódios de hipoglicemia (baixa quantidade de açúcar no sangue).

4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO?

Antes de usar AFREZZA® informe seu médico sobre todas as suas condições médicas incluindo se você:

- **Tem problemas de pulmão tais como asma ou DPOC (doença pulmonar obstrutiva crônica);**
- **Tem ou teve câncer de pulmão;**
- **Está usando qualquer medicação inalada;**
- **Fuma ou parou recentemente de fumar;**
- **Tem problemas no fígado ou nos rins**
- **Está grávida, planejando engravidar ou se está amamentando. AFREZZA® pode causar prejuízo a fetos e bebês que estão sendo amamentados.**

Antes de iniciar o uso de AFREZZA®, converse com seu médico sobre baixo nível de açúcar no sangue e como administrar essa situação.

Se você necessita de altas doses de Afrezza, sua glicemia deve ser monitorada. Neste caso, se o controle da glicemia não for alcançado com doses aumentadas de AFREZZA®, o uso de insulina prandial subcutânea deve ser considerado. Converse com seu médico.

Sua dose de AFREZZA® pode ser alterada por causa de mudança no nível de atividade física ou exercício, ganho de peso ou perda de peso, estresse intensificado, doença, mudança na dieta ou por causa de outros medicamentos que você toma.

É importante saber das seguintes advertências e precauções antes de usar o medicamento:

- Broncoespasmo agudo

Antes de iniciar o tratamento com AFREZZA[®], deverá ser avaliado seu histórico médico, realizado exame físico e espirometria (exame que mede a função pulmonar) para identificar potencial doença pulmonar subjacente. Se você tiver doença crônica no pulmão não poderá ser tratado com AFREZZA[®]. Verifique com seu médico para avaliar a sua condição.

- Mudanças 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 de açúcar no sangue e pode levar à hipoglicemia (baixa quantidade de açúcar no sangue) ou hiperglicemia (alta quantidade de açúcar no sangue). Estas mudanças devem ser feitas sob intensa supervisão médica e deve-se aumentar a frequência de monitorização de glicose sanguínea. O tratamento antidiabético oral concomitante pode precisar de ajuste. Verifique com seu médico para avaliar a sua condição.

- Hipoglicemia (baixa quantidade de glicose no sangue)

Hipoglicemia é a reação adversa mais comum associada às insulinas, incluindo AFREZZA[®]. A hipoglicemia severa pode causar convulsões, pode ameaçar a vida ou causar até a morte. 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).

Enquanto você estiver usando AFREZZA[®] não dirija ou opere máquinas pesadas, até que você saiba como AFREZZA afeta você.

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 dos sintomas (consciência sintomática) de hipoglicemia pode ser menos pronunciada em pacientes com diabetes de longa data, em pacientes com neuropatia diabética (lesão nos nervos causada por diabetes), em pacientes usando certas medicações, ou em pacientes que vivenciam hipoglicemias recorrentes (repetidas). Outros fatores que podem aumentar o risco de hipoglicemia incluem o padrão de refeições (conteúdo de alimentos ou hora das refeições), mudança no nível de atividade física, ou mudanças em medicamentos coadministrados (administrados junto com AFREZZA[®]). Pacientes com problemas no

fígado ou nos rins podem estar em maior risco de hipoglicemia (ver “Populações Especiais”).

Estratégias de diminuição de risco para hipoglicemia

Para diminuir o risco de hipoglicemia, pacientes e cuidadores devem ser educados para reconhecer e tratar a hipoglicemia. Automonitorização de glicose do sangue é essencial na prevenção e manejo da hipoglicemia. Em pacientes com maior risco para hipoglicemia e pacientes que tenham percepção reduzida dos sintomas de hipoglicemia, o monitoramento da glicose no sangue deve ser feito com mais frequência.

- Declínio da função pulmonar

AFREZZA® causa um declínio na função pulmonar ao longo do tempo.

A função pulmonar do paciente deve ser avaliada no início do tratamento, após os 6 primeiros meses de tratamento, e anualmente a partir daí, mesmo na ausência de sintomas pulmonares. Em pacientes que apresentam um declínio considerável na função pulmonar ($\geq 20\%$ no VEF₁ 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 com chiados, broncoespasmos, dificuldades respiratórias ou tosse persistente ou recorrente. Se os sintomas persistirem, descontinuar AFREZZA® (ver “Quais os males que este medicamento pode me causar?”)

- Câncer de pulmão

Em estudos clínicos foram observados dois casos de câncer de pulmão em pacientes expostos ao AFREZZA® enquanto nenhum caso foi observado nos medicamentos comparadores. Em ambos, 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 ocorreram em pacientes não fumantes expostos ao AFREZZA® e foram relatados por médicos 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.

Não deve ser usado por pacientes com câncer pulmonar ativo. Se você tem histórico prévio de câncer de pulmão ou risco para câncer de pulmão, seu médico deve considerar se os benefícios de AFREZZA[®] superam este risco potencial.

- Cetoacidose diabética

Em estudos clínicos, a cetoacidose diabética (que acontece quando a glicose do sangue está muito alta) foi mais comum em voluntários recebendo AFREZZA[®]. Se você estiver em risco de cetoacidose diabética, tais como doença ou infecção aguda, a frequência da monitorização deve ser aumentada e a deve ser considerada a administração de insulina usando uma via alternativa de administração (ver “Para que este medicamento é indicado?”).

- Reações de hipersensibilidade

Alergia generalizada, severa, com ameaça à vida, incluindo anafilaxia, pode ocorrer com produtos à base de insulina, incluindo AFREZZA[®]. Se alguma reação de hipersensibilidade ocorrer, você deve descontinuar AFREZZA[®] e verificar com seu médico o tratamento e o monitoramento adequado até que os sintomas e sinais se resolvam (ver “Quais os males que este medicamento pode me causar?”).

AFREZZA[®] é contraindicado em pacientes que tiveram reações de hipersensibilidade ao AFREZZA[®] ou a qualquer excipiente (ver “Quando não devo usar este medicamento?”).

- Hipocalemia (baixa quantidade de potássio no sangue)

Todos os produtos à base de insulina, incluindo AFREZZA[®], causam diminuição da quantidade de potássio no sangue. A hipocalemia não tratada pode causar paralisia respiratória, arritmia ventricular e morte. Os níveis de potássio em pacientes com risco de hipocalemia devem ser monitorados. Converse com seu médico para saber se seus níveis de potássio necessitam ser monitorados.

- Retenção de fluidos e insuficiência cardíaca

Medicamentos à base de tiazolidinedionas (TZDs), podem causar uma retenção de fluido relacionada à dose, particularmente quando usados em combinação com insulina. Retenção de fluidos pode levar à insuficiência cardíaca ou sua exacerbação. Pacientes tratados com estes medicamentos devem ser observados para os sinais e sintomas da insuficiência cardíaca. Se a insuficiência cardíaca se desenvolver, deve ser tratada e

descontinuação ou redução de dose dos medicamentos deve ser considerada. Verifique com seu médico para avaliar a sua condição.

- Gravidez e amamentação

Mulheres grávidas

Nos estudos de reprodução animal, não houve resultados adversos de desenvolvimento com a administração subcutânea das partículas carreadoras (medicamento sem insulina) em ratas grávidas durante organogênese, em doses 14-21 vezes a dose diária máxima recomendada.

Os limitados dados disponíveis com uso de AFREZZA® em mulheres grávidas são insuficientes para determinar os riscos associados ao medicamento durante a gestação.

Existem riscos para a mãe e o feto associados à diabetes mal controlada durante a gravidez.

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 da metodologia de avaliação.

Se você estiver grávida, converse com seu médico para avaliar se você pode usar AFREZZA®.

Lactantes (mulheres amamentando)

Não há dados sobre a presença de AFREZZA® no leite humano, sobre os efeitos no bebê ou sobre os efeitos na produção de leite.

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 efeitos adversos potenciais sobre o bebê.

Caso esteja amamentando, verifique com o seu médico se você pode usar o medicamento ou se deve parar de amamentar.

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 realizados com o AFREZZA® nenhuma diferença geral na segurança ou eficácia foi observada entre pacientes acima de 65 anos. A experiência terapêutica em pacientes ≥ 75 anos é limitada.

Se você tem mais de 65 anos de idade, consulte seu médico para saber se você pode usar o AFREZZA®.

Insuficiência hepática (mau funcionamento do fígado)

O efeito de AFREZZA® em pacientes com problema no fígado não foi estudado. Monitorização frequente de glicose (açúcar) e ajustes de dose de AFREZZA® podem ser necessários nestes pacientes. Converse com seu médico para saber se você se encontra nesta condição.

Insuficiência renal (mau funcionamento dos rins)

O efeito de AFREZZA® em pacientes com problema nos rins não foi estudado. Alguns estudos com insulina humana mostraram níveis circulantes aumentados de insulina em pacientes com insuficiência renal. Monitorização frequente de glicose (açúcar) e ajustes de dose de AFREZZA® podem ser necessários nestes pacientes. Converse com seu médico para saber se você se encontra nesta condição.

Este medicamento pode causar doping.

- Interações medicamentosas

Enquanto você estiver usando AFREZZA® não beba álcool ou use medicamentos - que não precisam de prescrição, medicamentos que contenham álcool e não fume.

Informe ao seu médico sobre todos os medicamentos que você toma, incluindo medicamentos de prescrição, medicamentos que não precisam de prescrição, vitaminas ou medicamentos fitoterápicos.

Medicamentos que podem aumentar o risco de hipoglicemia (baixa quantidade de açúcar no sangue)

O risco de hipoglicemia associado ao uso de AFREZZA[®] pode estar aumentado com o uso de alguns medicamentos, como: agentes antidiabéticos, inibidores da ECA (enzima conversora da angiotensina), 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 (açúcar) podem ser necessários quando você utilizar AFREZZA[®] e algum destes medicamentos. Converse com seu médico sobre os medicamentos que estiver tomando para saber se algum ajuste de dose ou aumento de monitorização precisa ser feito.

Medicamentos que podem aumentar o risco de hiperglicemia (reduzir o efeito de AFREZZA[®])

O efeito de redução de glicose de AFREZZA[®] pode ser diminuído pelo uso de alguns medicamentos, como 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 tireoides. Ajustes de dose e maior frequência de monitorização de glicose (açúcar) podem ser necessários quando você usar AFREZZA[®] e algum destes medicamentos. Converse com seu médico sobre os medicamentos que estiver tomando para saber se algum ajuste de dose ou aumento de monitorização precisa ser feito.

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 pelo uso de álcool, betabloqueadores, clonidina e sais de lítio. Pentamidina pode causar hipoglicemia (baixa quantidade de açúcar no sangue), a qual muitas vezes é seguida por hiperglicemia (alta quantidade de açúcar no sangue). Ajustes de dose e maior frequência de monitorização de glicose (açúcar) podem ser necessários quando você utilizar AFREZZA[®] e algum destes medicamentos. Converse com seu médico sobre os medicamentos que estiver tomando para saber se algum ajuste de dose ou aumento de monitorização precisa ser feito.

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 saudáveis.

Medicamentos que podem afetar os sinais e sintomas de hipoglicemia (baixa quantidade de açúcar no sangue)

Os sinais e sintomas de hipoglicemia (baixa quantidade de açúcar no sangue) podem ser atenuados quando você usar medicamentos como beta-bloqueadores, clonidina, guanetidina e reserpina e AFREZZA®. Converse com seu médico sobre os medicamentos que estiver tomando.

Informe ao seu médico ou cirurgião-dentista se você está fazendo uso de algum outro medicamento.

Não use medicamento sem o conhecimento de seu médico. Pode ser perigoso para sua saúde.

5. ONDE, COMO E POR QUANTO TEMPO POSSO GUARDAR ESTE MEDICAMENTO?

Medicamento fechado - armazenar sob refrigeração (2 - 8°C). O prazo de validade do 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 blister 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 a 2-25°C; excursões permitidas. 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 AFREZZA®.

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, sendo azul para 4 unidades, verde para 8 unidades e amarelo para 12 unidades.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento. Caso ele esteja no prazo de validade e você observe alguma mudança no aspecto, consulte o farmacêutico para saber se poderá utilizá-lo.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

6. COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?

Modo de Usar

AFREZZA[®] é um medicamento que é usado para tratar adultos com diabetes. Contém a substância ativa insulina, que é usada por inalação oral (inalada nos pulmões) utilizando o inalador AFREZZA[®], no começo de uma refeição. A dose depende da glicose no sangue do paciente, que deve ser testada regularmente.

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, e só pode ser obtido com receita médica.

Em pacientes com diabetes tipo 1, AFREZZA[®] deve ser usado em associação com uma insulina de longa duração (basal) administrada pelo menos uma vez por dia.

AFREZZA[®] só pode ser administrado por via inalatória oral, usando inalador AFREZZA[®].

- AFREZZA[®] é administrado usando uma única inalação por refil. Use AFREZZA[®] exatamente conforme o seu médico recomendar. Seu médico deve informar quando e o quanto de AFREZZA[®] você deve usar.
- Conheça a concentração de AFREZZA[®] que você usa. **Não mude** a quantidade ou concentração de AFREZZA[®] a menos que seu médico determine a mudança.
- Tome AFREZZA[®] no início da sua refeição.
- Verifique seus níveis de açúcar no sangue. Pergunte ao seu médico qual deve ser seu nível de açúcar no sangue e quando você deve verificar seus níveis de açúcar no sangue.
- Ajustes de dose podem ser necessários na troca de uma outra insulina para o AFREZZA[®]. Siga a orientação de seu médico (ver “O que devo saber antes de usar este medicamento?”)

Converse com o seu médico sobre a sua condição médica ou seu tratamento.

Informações importantes sobre o modo de usar AFREZZA[®]:

- **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)

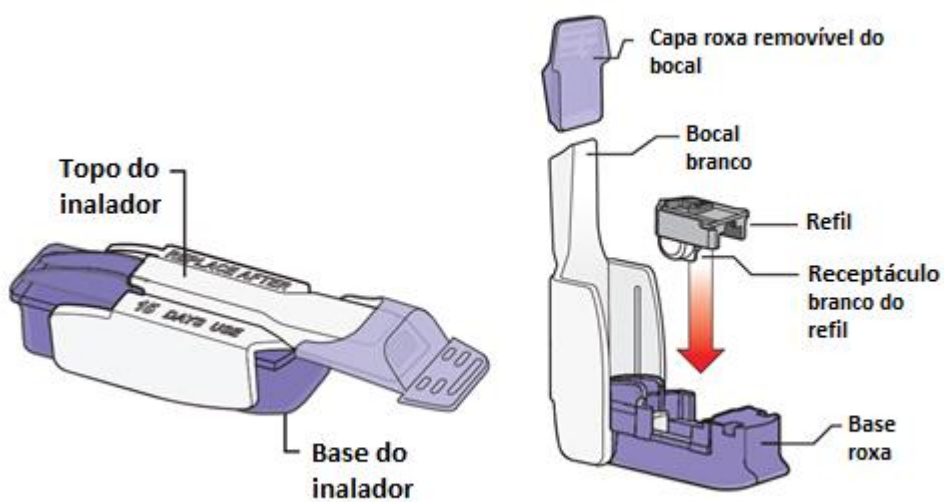


- Se a sua dose prescrita de AFREZZA® for maior que 12 unidades, você precisará usar mais de 1 refil.
- Se você precisar usar mais de um refil para sua dose, jogue fora o refil usado antes de pegar um novo. Você percebe que um refil foi usado porque o receptáculo do refil se move para o centro após o 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®:



Existem 3 concentrações de refis de 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

<p>Se sua dose prescrita de AFREZZA® foi de 4 unidades, use...</p> <p>1 refil azul.</p> 	<p>Se sua dose prescrita de AFREZZA® foi de 8 unidades, use...</p> <p>1 refil verde.</p> 	<p>Se sua dose prescrita de AFREZZA® foi de 12 unidades, use...</p> <p>1 refil amarelo.</p> 
---	--	---

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.

Dose de AFREZZA®	# de refis necessários		
	4 unidades (azul)	8 unidades (verde)	12 unidades (amarelo)
4 unidades			
8 unidades			
12 unidades	 +  ou / 		
16 unidades		 	
20 unidades		 + 	
24 unidades			 

(Figura B)


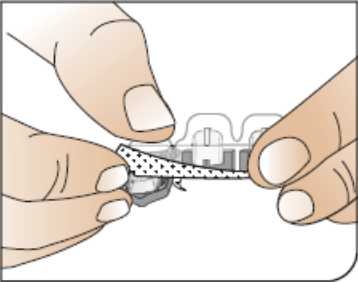




Exemplo:

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

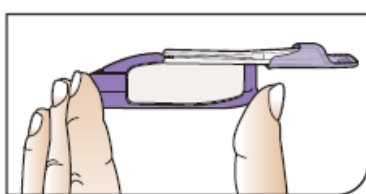
1 refil verde (8 unidades)  + **1 refil amarelo (12 unidades)** 

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.

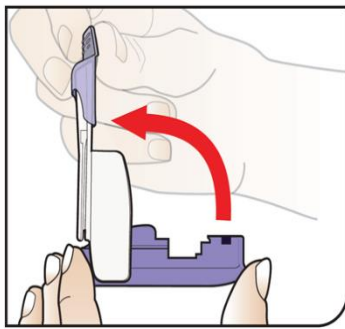
	<p>Embalagens Abertas</p> <p>Remova uma cartela de blíster do envelope de papel laminado.</p> <p>Picote ao longo da perfuração para remover uma tira.</p>
	<p>Empurre o refil para removê-lo</p> <p>Remova um refil da tira pressionando no lado incolor para empurrar o refil para fora. Remova o número correto de refis para sua dose. Se o receptáculo do refil for empurrado, não há danos ao refil.</p> <p>Refis de AFREZZA® deixados em uma tira aberta devem ser usados dentro de 3 dias.</p>
<div style="border: 1px solid red; padding: 10px;"><p>Antes de usar, os refis e o inalador devem ficar a temperatura ambiente por 10 minutos</p><p>Temperatura ambiente 10 min.</p></div>	
<p>Antes de prosseguir:</p> <p>Verifique se você tem o(s) refil(is) de AFREZZA® certo(s) para sua dose.</p> <p>Use apenas 1 inalador para múltiplos refis. Jogue fora seu inalador AFREZZA® após 15 dias de uso e pegue um novo.</p>	

Etapa 2: Carregando um refil



Segure o inalador

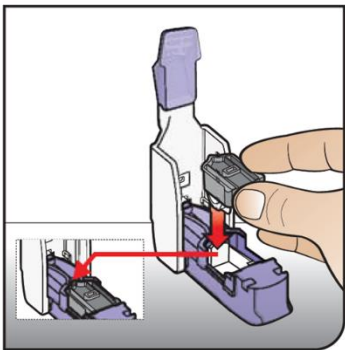
Segure o inalador em uma mão com o bocal branco voltado para cima e a base roxa voltada para baixo.



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**.

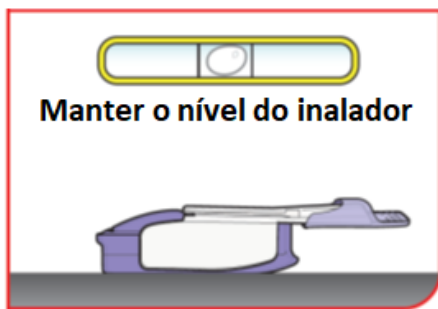


Coloque o refil

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 nível do inalador, deste ponto em diante, para evitar a perda do pó do medicamento.



NÃO VIRE o inalador de cabeça para baixo.



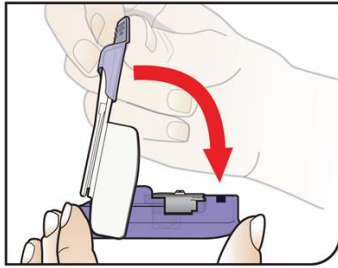
NÃO aponte o bocal para baixo.



NÃO sacuda nem derrube o inalador.

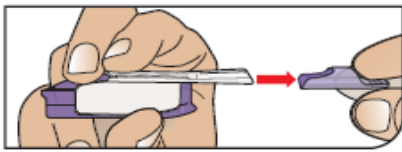
Isto pode resultar em perda de pó do medicamento.

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

**Fecher o inalador**

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

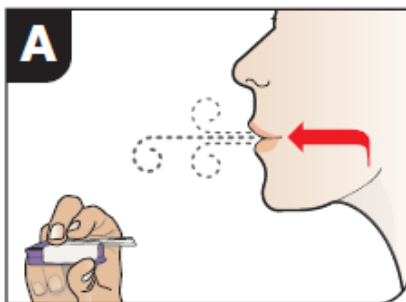
Você deve sentir um clique quando o inalador fechar.

Etapa 3: Inalando AFREZZA®

Remova a tampa do bocal

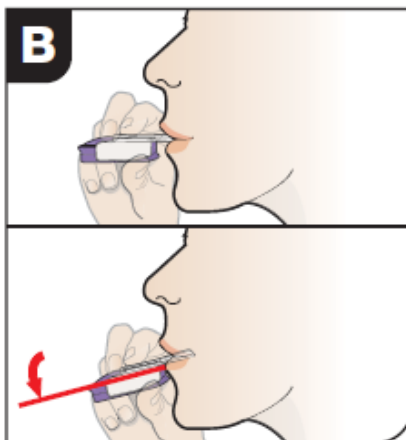
Importante: Mantenha o nível do inalador durante e após a remoção da capa roxa do bocal.

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

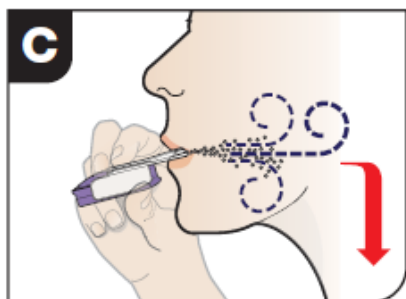
Segure o inalador longe da sua boca e sopre (exale) o ar completamente.


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.

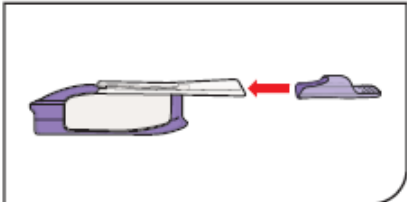
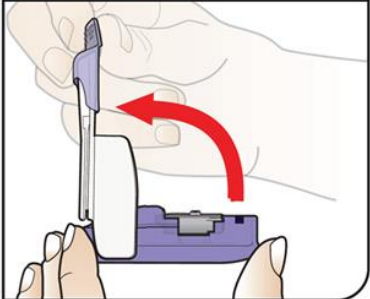
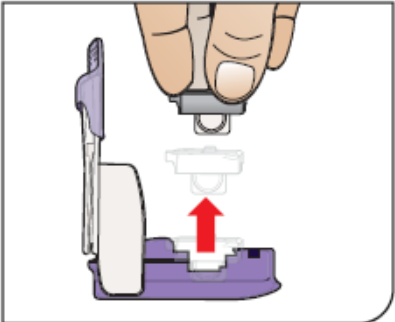
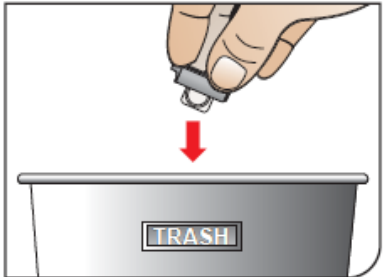
Incline o inalador para baixo enquanto mantém o nível da sua cabeça.


Inale profundamente e prenda a respiração

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

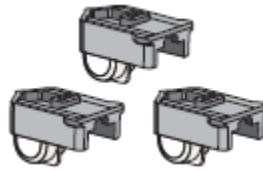
Segure sua respiração pelo tempo máximo confortável para você e ao mesmo tempo remova o inalador da sua boca. Após segurar sua respiração, exale e continue a respirar

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®.



Tome cuidado para não misturar o refil NOVO com o refil USADO.



NOVO



USADO

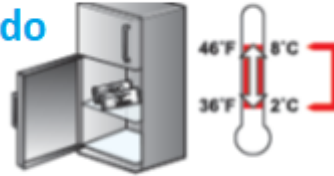


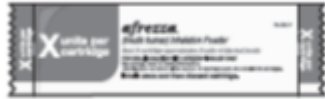

O receptáculo branco move para o meio do refil quando ele foi usado.

Como devo armazenar o AFREZZA®

Não em uso: Armazenar refrigerado

Armazenar o medicamento fechado refrigerado (2 - 8°C).





		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, os conteúdos devem ser usados dentro de 10 dias.**

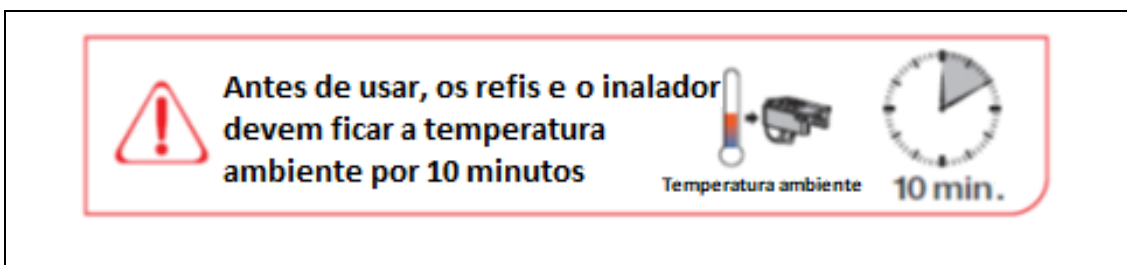
Em uso: Armazenar em temperatura ambiente (15 a 30°C)

Envelope aberto

Uma vez que o envelope for aberto, ver o 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 uma cartela ou tira de blíster de volta ao refrigerador após ter sido armazenada a temperatura ambiente



Cuidando do seu inalador AFREZZA®:

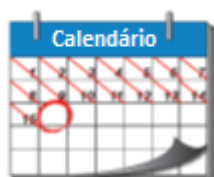
Instruções de armazenamento:

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:



A cada 15 dias

- **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®.

Para trocar de AFREZZA® para insulina injetável prandial...




Encontre sua dose de AFREZZA® no quadro

Dose de AFREZZA®	# de refs necessários	Dose de Insulina injetada na hora da refeição
4 unidades	4 unidades (azul)	4 unidades
8 unidades	8 unidades (verde)	8 unidades
12 unidades	4 unidades (azul) + 8 unidades (verde) ou 12 unidades (amarelo)	12 unidades
16 unidades	8 unidades (verde)	16 unidades
20 unidades	8 unidades (verde) + 8 unidades (amarelo)	20 unidades
24 unidades	12 unidades (verde) + 12 unidades (amarelo)	24 unidades

Encontre a dose correta de insulina injetável.

Se você não pode encontrar sua dose injetável no quadro abaixo, você deve falar com o seu médico antes de usar AFREZZA®.

Para mudar de insulina injetável prandial para AFREZZA®...



Encontre sua dose de insulina injetável no quadro abaixo

Dose de Insulina injetada na hora da refeição	Dose de AFREZZA®	# de refs necessários
até 4 unidades	4 unidades	4 unidades (azul)
5-8 unidades	8 unidades	8 unidades (verde)
9-12 unidades	12 unidades	4 unidades (azul) + 8 unidades (verde) ou 12 unidades (amarelo)
13-16 unidades	16 unidades	8 unidades (verde)
17-20 unidades	20 unidades	8 unidades (verde) + 8 unidades (amarelo)
21-24 unidades	24 unidades	12 unidades (verde) + 12 unidades (amarelo)

Encontre sua dose correta de AFREZZA®.

Posologia

AFREZZA é uma insulina de ação rápida utilizada 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 de insulina diária total 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 1**.
- 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 1**. 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 “O que devo saber antes de usar este medicamento?”).
- 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 1 – Tabela de conversão de dose prandial inicial de AFREZZA®

Dose de Insulina injetada na hora da refeição 	Dose de AFREZZA®	# de refis necessários		
		4 unidades (azul) 	8 unidades (verde) 	12 unidades (amarelo) 
até 4 unidades	4 unidades 			
5-8 unidades	8 unidades 			
9-12 unidades	12 unidades 	+	 ou /	
13-16 unidades	16 unidades 			
17-20 unidades	20 unidades 		+	
21-24 unidades	24 unidades 			

Pacientes com *diabetes mellitus* tipo 1

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.

Pacientes com *diabetes mellitus* tipo 2

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.

Administração de AFREZZA® para doses excedendo 12 unidades

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 1**. 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”).

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 (VEF₁) em todos os pacientes para identificar doença pulmonar potencial (ver “Quando não devo usar este medicamento? e O que devo saber antes de usar este medicamento?”).

Populações especiais

Pacientes idosos (≥ 65 anos)

Nenhuma diferença geral na segurança ou eficácia foi observada entre pacientes acima de 65 anos. 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.

Siga a orientação de seu médico, respeitando sempre os horários, as doses e a duração do tratamento. Não interrompa o tratamento sem o conhecimento do seu médico.

Este medicamento não deve ser cortado.

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

7. O QUE DEVO FAZER QUANDO EU ME ESQUECER DE USAR ESTE MEDICAMENTO?

Se você esquecer de usar seu medicamento, contate seu médico.

Em caso de dúvidas, procure orientação do farmacêutico ou de seu médico, ou cirurgião-dentista.

8. QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR?

AFREZZA® pode causar efeitos adversos sérios que podem levar à morte, incluindo:

- **Problemas pulmonares repentinos (broncoespasmos).** Não use AFREZZA® se você tem problemas pulmonares crônicos (de longo prazo) tais como asma ou doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC). Antes de iniciar o uso de AFREZZA®, seu médico fará um teste de respiração para verificar como seus pulmões estão funcionando.
- **Baixa quantidade de açúcar no sangue (hipoglicemia).** Sinais e sintomas que podem indicar baixo açúcar no sangue incluem: tonturas ou delírio, sudorese, confusão, dor de cabeça, visão embaçada, fala arrastada, tremores, batimento cardíaco acelerado, ansiedade, irritabilidade ou mudança de humor, fome.
- **Função pulmonar reduzida.** Seu médico deve verificar como seus pulmões estão funcionando: antes de você usar AFREZZA®, 6 meses após iniciar o uso e anualmente após isso.
- **Câncer de pulmão.** Em estudos de AFREZZA® em pessoas com diabetes, câncer de pulmão ocorreu em algumas pessoas a mais que estavam tomando

AFREZZA[®] do que em pessoas que estavam tomando outros medicamentos para diabetes. Há pouquíssimos casos para saber se o câncer de pulmão está relacionado ao AFREZZA[®]. Se você tem câncer de pulmão, você e seu médico devem decidir se você deve usar AFREZZA[®].

- **Cetoacidose diabética.** Converse com seu médico se você tem alguma doença pois uma doença pode levar à cetoacidose diabética. Pode ser necessário alterar sua dose de AFREZZA[®] ou a frequência que você verifica seu açúcar sanguíneo.
- **Reação alérgica severa (reação do corpo inteiro). Procure auxílio médico imediato se você tiver qualquer um destes sintomas ou sinais de reação alérgica severa:** erupção cutânea sobre todo o seu corpo, dificuldade em respirar, batimentos cardíacos rápidos ou sudorese.
- **Baixo nível de potássio no seu sangue (hipocalcemia).**
- **Insuficiência cardíaca.** Tomar certos medicamentos para diabetes chamados tiazolidinedionas ou “TZDs” com AFREZZA[®] pode causar insuficiência cardíaca em algumas pessoas. Isso pode acontecer mesmo se você nunca teve insuficiência cardíaca ou problemas de coração antes. Se você já teve insuficiência cardíaca ela pode piorar enquanto você toma TZDs com AFREZZA[®]. Seu médico deve monitorar intensivamente você enquanto toma TZDs com AFREZZA[®]. Informe ao seu médico se você tiver qualquer novo sintoma ou piora nos sintomas de insuficiência cardíaca incluindo: falta de ar, inchaço dos tornozelos ou dos pés, aumento repentino de peso.

Tratamento com TZDs e AFREZZA[®] pode precisar ser alterado ou interrompido pelo médico se você tiver uma insuficiência cardíaca nova ou piora de insuficiência cardíaca.

Procure auxílio médico imediato se você tiver: problemas para respirar, falta de ar, coração acelerado, inchaço na face, língua ou garganta, sudorese, sonolência extrema, tontura, confusão.

Os efeitos adversos mais comuns de AFREZZA[®] incluem: baixa quantidade de açúcar no sangue (hipoglicemia), tosse, dor de garganta.

Estes não são todos os efeitos adversos possíveis do AFREZZA[®]. Procure seu médico para orientações sobre os efeitos adversos.

Reações adversas:

Reação muito comum (ocorre em mais de 10% dos pacientes que utilizam este medicamento): Hipoglicemia (baixa quantidade de açúcar no sangue) incluindo episódios de convulsão e inconsciência) e tosse.

Reação comum (ocorre entre 1% e 10 % dos pacientes que utilizam este medicamento): hipersensibilidade (incluindo erupção cutânea, urticária, laringoespasma e angioedema), irritação de garganta, diminuição da função pulmonar (geralmente leve e reversível após a interrupção do medicamento), dispneia, broncoespasmo.

Reação incomum (ocorre entre 0,1% e 1 % dos pacientes que utilizam este medicamento): cetoacidose diabética e hipocalcemia (baixa quantidade de potássio no sangue).

Reação rara (ocorre entre 0,01% e 0,1 % dos pacientes que utilizam este medicamento): câncer de pulmão (câncer de pulmão foi reportado em 2 pacientes com histórico de uso de tabaco).

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, informe ao seu médico ou cirurgião-dentista.

9. O QUE FAZER SE ALGUÉM USAR UMA QUANTIDADE MAIOR DO QUE A INDICADA DESTE MEDICAMENTO?

Administração de insulina em excesso pode causar hipoglicemia (baixa quantidade de açúcar no sangue) e hipocalcemia (baixa quantidade de potássio no sangue).

Episódios moderados de hipoglicemia podem usualmente ser tratados com glicose (açúcar) 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 nos quais podem ocorrer coma, convulsões ou comprometimento neurológico podem ser tratados com glucagon intramuscular/subcutâneo ou glicose intravenosa concentrada. Após a aparente

recuperação clínica da hipoglicemia, a observação continuada e a ingestão adicional de carboidratos podem ser necessárias para evitar a recorrência de nova hipoglicemia. A baixa de potássio (hipocalemia) deve ser corrigida apropriadamente.

Em caso de uso de grande quantidade deste medicamento, procure rapidamente socorro médico e leve a embalagem ou bula do medicamento, se possível. Ligue para 0800-722-6001, se você precisar de mais orientações.

DIZERES LEGAIS

MS: 1.3348.0002

Farmacêutico responsável: Érica Fagundes Lima.

CRF-MG nº: 17.749

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.biommm.com

Venda sob prescrição médica.

USPI Abr/18

Esta bula foi aprovada pela Anvisa em 03/06/19



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	Nº do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
17/01/2020	Gerado no Peticionamento Eletrônico	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	4U, 8U, 12U