

INSUNORM[®] R (derivada de DNA recombinante)

Nome da empresa: Aspen Pharma Indústria Farmacêutica Ltda

Forma Farmacêutica: solução injetável

Concentração: 100 UI/ml

INSUNORM® R

insulina humana (derivada de DNA recombinante)

I. IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

INSUNORM® R

insulina humana (derivada de DNA recombinante)

FORMA FARMACÊUTICA E APRESENTAÇÃO

APRESENTAÇÃO

Cada embalagem contém 1 frasco-ampola com 10 mL de solução injetável, contendo 100 Unidades Internacionais (UI*) de insulina humana regular (DNA** recombinante) por mL.

* Cada UI corresponde a 0,035 mg de insulina humana anidra e

** Ácido desoxirribonucleico.

USO SC e IV

USO ADULTO

COMPOSIÇÃO:

Cada mL da solução injetável de **INSUNORM® R** contém:

Insulina humana (derivada de DNA recombinante).....100 UI

Excipiente q.s.p.....1 mL

Excipientes metacresol, glicerina, óxido de zinco e água para injeção.

II. INFORMAÇÕES AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

INSUNORM® R contém como substância ativa insulina humana biosintética (derivada de DNA recombinante, produzida por expressão em *Pichia pastoris*). **INSUNORM® R** é indicado para tratamento do *diabetes mellitus* quando for necessário o uso da insulina para manutenção da homeostase da glicose.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Os resultados de eficácia de **INSUNORM® R** são idênticos ao da insulina humana, pois a estrutura química é idêntica à insulina humana produzida pelo pâncreas.

Dr. Subodh Kanchi conduziu um estudo clínico multicêntrico¹ com 5973 pacientes utilizando **INSUGEN®/INSUNORM® (INSUNORM® R, INSUNORM® N e INSUNORM® 70/30)**. O estudo foi feito na Índia em pacientes diabéticos, dos quais 5,56% (334) eram *diabetes mellitus* tipo I e 92,66% (5555) *diabetes mellitus* tipo II. Em 99% desses pacientes (5915) a opinião foi de que o tratamento variou de excelente à regular quando quanto à resposta terapêutica esperada.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Farmacodinâmica: A insulina, um hormônio secretado pelas células beta do pâncreas, desempenha um papel essencial no controle do metabolismo e armazenamento de carboidratos, lipídios e proteínas. No músculo e em outros tecidos (exceto no cérebro), a insulina causa um rápido transporte intracelular de glicose e aminoácidos, promove o anabolismo e inibe o catabolismo de proteínas. No fígado, a insulina induz a captação e o armazenamento da glicose na forma de glicogênio, inibe a gliconeogênese e promove a conversão do excesso de glicose em gordura.

¹ Dr. Subodh Kanchi et al. A Multi-centric Open, Prospective, Naturalistic study of INSUGEN formulations in treating Indian Diabetic Population. Postmarketing Results of INSUGEN Drug Evaluation – PRIDE; 28-August-2006.

Farmacocinética: A farmacocinética da insulina não reflete a sua ação metabólica. Ao se estudar a atividade insulínica, é mais apropriado examinar as curvas de utilização de glicose. As variações individuais de perfil de resposta glicêmica são dependentes de fatores tais como dose, local de injeção e atividade física do paciente.

INSUNORM® R é uma insulina solúvel de ação rápida e efeito de duração relativamente curto. Seu efeito se inicia dentro de 30 minutos, atinge a sua intensidade máxima dentro de 2 a 4 horas e dura de 4 a 6 horas.

A solução estéril de **INSUNORM® R** contém 100 UI de insulina/mL e é apropriada para injeção subcutânea e intravenosa.

4. CONTRAINDICAÇÕES

INSUNORM® R é contraindicado nos casos de hipoglicemia e de hipersensibilidade à insulina humana ou a qualquer componente da fórmula do produto.

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

A insulina humana difere das insulinas provenientes de animais por ser estruturalmente idêntica à insulina produzida pelo pâncreas humano e pelo processo de fabricação, que é específico. Qualquer mudança de insulina deve ser feita com cautela e somente sob orientação médica. Alterações na pureza, concentração, marca (fabricante), tipo (Regular, NPH, Lenta etc.), espécie (bovina, suína, bovina-suína, humana) e/ou método de fabricação (DNA recombinante ou origem animal) podem resultar na necessidade de uma alteração na dose. Alguns pacientes que venham a usar **INSUNORM® R** (insulina humana, derivada de DNA recombinante) poderão necessitar de um ajuste de dose, em relação à insulina de origem animal que vinham recebendo. Este ajuste poderá ocorrer na primeira dose ou durante as primeiras semanas ou meses.

Alguns pacientes que apresentaram reações hipoglicêmicas após serem transferidos da insulina de origem animal para insulina humana relataram que os primeiros sintomas de alerta de hipoglicemia foram menos pronunciados ou diferentes daqueles experimentados com a insulina de origem animal.

HIPOGLICEMIA DURANTE A INSULINOTERAPIA:

A hipoglicemia é uma das reações adversas mais frequentes, experimentadas por pacientes sob insulinoterapia. Pode ser causada por:

1. Administração de dose excessiva de insulina;
2. Perda ou atraso das refeições;
3. Exercício ou trabalho acima do normal;
4. Doenças infecciosas (principalmente com diarreia ou vômito);
5. Alterações na necessidade de insulina por parte do organismo;
6. Doenças das glândulas suprarrenais, hipófise ou tireoide ou evolução de doença renal ou hepática;
7. Interções com outras drogas que diminuem a glicemia, tais como hipoglicemiantes orais, salicilatos (por ex., aspirina), sulfas e alguns antidepressivos;
8. Consumo excessivo de bebidas alcoólicas.

Os sintomas de hipoglicemia de leve a moderada gravidade podem ocorrer subitamente e incluem: sudorese, tontura, palpitação, tremor, fome, inquietação, sonolência, distúrbios do sono, ansiedade, visão embaçada, dificuldade de fala, humor deprimido, tremor (mãos, pés, lábios ou língua), sensação de cabeça leve, incapacidade de concentração, cefaleia, irritabilidade, comportamento anormal, movimento instável, alterações da personalidade. Os sintomas de hipoglicemia grave incluem: desorientação, inconsciência, convulsões e morte. Portanto, é importante que seja prestada assistência médica imediatamente. Os primeiros sintomas de alerta de hipoglicemia podem ser diferentes ou menos pronunciados sob certas condições, tais como: diabetes de longa duração, presença de neuropatia diabética, uso de medicações como betabloqueadores, alterações na formulação de insulina ou intensificação no controle do diabetes (três ou mais injeções de insulina por dia). Os pacientes devem ser alertados quanto a essas possibilidades. Sem o reconhecimento dos primeiros sintomas de alerta, o paciente pode não ser capaz de tomar as providências para evitar uma hipoglicemia mais grave. Por essa razão, deve estar alerta para os vários tipos de sintomas que possam indicar hipoglicemia. Os pacientes que já apresentaram hipoglicemia sem os primeiros sintomas de alerta, devem monitorar a taxa de glicose no sangue frequentemente, especialmente antes de atividades, tais como dirigir. Se a taxa de glicose no sangue estiver abaixo da glicemia normal em jejum, o paciente deve comer ou beber alimentos contendo açúcar para corrigir a hipoglicemia. A hipoglicemia de leve a moderada gravidade pode ser tratada com ingestão de alimentos ou bebidas contendo açúcar. Os pacientes devem ter sempre à mão uma fonte rápida de açúcar, tais como balas açucaradas ou tabletes de açúcar. A hipoglicemia mais grave pode requerer assistência médica. Pacientes incapazes de ingerir açúcar ou que estejam inconscientes necessitam injeção de glucagon ou devem ser tratados com a administração intravenosa de glicose em estabelecimento médico apropriado. Os pacientes devem aprender a reconhecer os sintomas próprios de hipoglicemia. Se não houver segurança com relação aos

sintomas, monitorar a glicose no sangue com frequência para ajudar a reconhecê-los. Se houver episódios frequentes de hipoglicemia ou dificuldade em reconhecer os sintomas, o paciente deverá ser orientado a consultar o médico para discutir possíveis alterações na terapia, planos de alimentação e/ou programas de exercícios para ajudar a evitar a hipoglicemia.

HIPERGLICEMIA E CETOACIDOSE DIABÉTICA:

A hiperglicemias pode se desenvolver se os níveis de insulina no organismo forem muito baixos. Pode ser causada por:

1. Não tomar ou tomar menos insulina do que a prescrita pelo médico.
2. Comer acima do regime alimentar estabelecido.
3. Desenvolvimento de febre ou infecção ou outra situação de estresse.

Em pacientes com diabetes tipo 1, a hiperglicemias prolongada pode resultar em cetoacidose diabética. Os primeiros sintomas de cetoacidose diabética aparecem gradativamente, após um período de horas ou dias e incluem: sensação de fadiga, rubor facial, sede, perda de apetite e hálito com odor de maçã fresca. Na acidose, os testes de urina mostram grande quantidade de glicose e corpos cetônicos. Os sintomas mais graves são dispneia e taquicardia. Se não tratada, a cetoacidose diabética pode levar a náusea, vômito, desidratação, perda de consciência e morte. Portanto, é importante que o paciente receba assistência médica imediatamente.

USO DURANTE A GRAVIDEZ E AMAMENTAÇÃO:

Não há restrições no tratamento do diabetes com insulina durante a gravidez, uma vez que a insulina não atravessa a barreira placentária.

É fundamental manter um controle adequado da paciente tratada com insulina (diabetes insulino-dependente ou gestacional) durante toda gravidez. As necessidades de insulina geralmente diminuem durante o primeiro trimestre e aumentam durante o segundo e terceiro trimestres.

As pacientes devem informar ao seu médico se estiverem grávidas ou se pretendem engravidar.

Pacientes diabéticas que estiverem amamentando podem necessitar de ajustes de doses, de dieta ou ambos.

A Insulina é a droga de escolha no controle do diabetes mellitus durante a gravidez. Fator de Risco B.

Na Lactação pode ocorrer excreção no leite.

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.

CARCINOGENESE, MUTAGÊNESE E DANOS À FERTILIDADE:

A insulina humana biossintética é produzida por tecnologia recombinante. Nenhum evento sério foi reportado nos estudos toxicológicos subcrônicos. A insulina humana não foi mutagênica em bactérias em ensaios de toxicidade genética in vitro e in vivo.

DOENÇAS OU ALTERAÇÕES EMOCIONAIS:

Durante uma doença ou alterações emocionais as necessidades de insulina podem ficar aumentadas.

DOENÇAS CONCOMITANTES:

Na presença de doenças das glândulas suprarrenais, hipófise ou tireoide e de insuficiência renal ou hepática, as necessidades de insulina podem ser significativamente alteradas.

MUDANÇA NAS ATIVIDADES OU NA DIETA:

Poderá ser necessário um ajuste da dose se os pacientes aumentarem a sua atividade física ou mudarem sua dieta usual.

EFEITOS SOBRE A CAPACIDADE DE DIRIGIR E OPERAR MAQUINÁRIO:

A capacidade de concentração e reação do paciente pode ser prejudicada como resultado de hipoglicemias. Isto pode constituir um risco em situações onde estas habilidades sejam de especial importância, como, por exemplo, dirigir carro e operar maquinário. Os pacientes devem ser instruídos a tomar as precauções para evitar a ocorrência de hipoglicemias enquanto estiverem dirigindo. Isto é particularmente importante no caso de pacientes que costumam ter dificuldade de perceber os sintomas de alerta de hipoglicemias ou aqueles que têm episódios frequentes de hipoglicemias. A incapacidade de dirigir automóveis nestas circunstâncias deve ser considerada.

USO EM IDOSOS, CRIANÇAS E OUTROS GRUPOS DE RISCO:

Não foram realizados estudos de segurança e eficácia com pacientes pediátricos.

IDOSOS: devem usar com cuidado pelo risco aumentado de hipoglicemias.

PACIENTES COM INSUFICIÊNCIA RENAL – Não foram realizados estudos de segurança e eficácia em pacientes com insuficiência renal. Precauções devem ser tomadas durante o uso do produto nestes pacientes. Podem ser necessários ajustes nas doses.

PACIENTES COM INSUFICIÊNCIA HEPÁTICA – Não foram realizados estudos de segurança e eficácia em pacientes com insuficiência hepática. Precauções devem ser tomadas durante o uso do produto nestes pacientes. Podem ser necessários ajustes nas doses.

Este medicamento pode causar doping.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

As necessidades de insulina podem ser aumentadas se o paciente estiver tomando medicamentos capazes de elevar a glicemia, tais como: contraceptivos orais, corticosteroides ou hormônios da tireoide. As necessidades de insulina podem ser reduzidas na presença de drogas hipoglicemiantes, tais como: hipoglicemiantes orais, salicilatos (por ex., aspirina), sulfas e alguns antidepressivos (inibidores da MAO). Não foram estudados os efeitos da mistura de **INSUNORM® R** com insulinas de origem animal ou insulina humana de outros fabricantes.

Interação medicamento/alimento

Alimento:

Eervas/Suplementos nutricionais: Recomenda-se cautela no uso de produtos contendo cromo (frequentemente presente na forma de picolinato de cromo, em alguns suplementos nutricionais), alho (óleo de alho) ou gymnema (Gymnema sylvestre), pois podem aumentar o risco de hipoglicemia em pacientes usando insulina.

Álcool: Pequenas quantidades de álcool, tomadas numa refeição, geralmente, não causam problemas. Contudo grandes quantidades de álcool tomadas por um tempo longo ou numa única ocasião, sem alimento, pode aumentar o efeito hipoglicemiante da insulina. Isto pode manter os níveis baixos de glicose no sangue por um período maior do que o normal.

Interação medicamento/exames laboratoriais:

O uso de insulina interfere nos resultados de alguns exames laboratoriais, que servem como parâmetros de monitorização da insulinoterapia. São eles:

Exame de urina: glicose e cetona;

Exame de sangue: glicose, eletrólitos (a insulina desloca o potássio do espaço extracelular para o intracelular, diminuindo, consequentemente, a concentração sérica de potássio), Hb A1c (hemoglobina glicosilada).

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

INSUNORM® R não deve ser exposto ao calor excessivo ou à luz solar direta. O seu frasco deve ser guardado sob refrigeração, entre 2 e 8°C, mas nunca colocado em congelador. Não utilizar o produto caso tenha sido congelado. Se não for possível a refrigeração, o frasco de **INSUNORM® R** em uso poderá ser mantido em temperatura ambiente (entre 15 e 30°C), longe de fonte de calor e de luz solar direta, por até 6 semanas. Após este período, qualquer conteúdo do frasco deverá ser descartado.

O prazo de validade do medicamento, a partir da data de fabricação, é de 24 meses, desde que mantido sob refrigeração (entre 2 e 8°C).

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

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

O frasco de **INSUNORM® R** contém um líquido claro e incolor de consistência e de aparência semelhantes às da água. Não use a solução se estiver turva (não transparente), viscosa, levemente corada ou com partículas (pequenos pedaços) sólidas visíveis.

Após aberto, válido por 6 semanas.

Antes de usar, observe o aspecto desse medicamento.

TODO MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE DAS CRIANÇAS.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

INSUNORM® R deve ser injetado por via subcutânea, inclusive quando forem usadas bombas de infusão contínua de insulina. A injeção subcutânea deve ser feita na parte superior dos braços, coxas, nádegas ou no abdome. A fim de evitar a ocorrência de

lipodistrofia nos locais de injeção, estes devem ser alternados, de maneira que o mesmo local não seja utilizado mais que uma vez em um mês. Cuidados deverão ser tomados para que nenhum vaso sanguíneo seja atingido no momento da injeção. Os pacientes devem ser orientados quanto às técnicas apropriadas de injeção.

AGULHAS E SERINGAS NÃO DEVEM SER USADAS POR MAIS DE UMA PESSOA.

POSOLOGIA

A posologia é individualizada e determinada em função das necessidades do paciente.

A necessidade média diária de insulina para tratamento do diabetes varia, geralmente, entre 0,5 e 1 UI/kg, mas depende das necessidades metabólicas individuais.

Por essa razão, é recomendável um controle metabólico adequado, que inclui monitorização frequente da glicemia, especialmente em pacientes geriátricos, com atenção especial para evitar ocorrência de episódios de hipoglicemia. **INSUNORM® R** deve ser administrado subcutaneamente, de preferência na coxa ou parede abdominal. Se conveniente, poderá se usada a região glútea ou na deltoidea. A injeção subcutânea na parede abdominal resulta numa absorção mais rápida do que as efetuadas em outras regiões. Trinta minutos após a injeção o paciente deverá consumir um alimento contendo carboidratos. **INSUNORM® R** pode ser administrado 1 a 4 vezes ao dia, 30 a 45 minutos antes das refeições e possivelmente à noite ao deitar. Pode ser misturado na mesma seringa com insulinas de ação intermediária, mas, nessa situação, **INSUNORM® R** deve ser aspirado antes. As misturas de insulinas (Regular com NPH) são geralmente administradas uma a duas vezes ao dia, quando se deseja um efeito rápido inicial, associado a um efeito mais prolongado. A dose usual de insulina pode ser afetada por variações na alimentação, atividade física ou esquema de trabalho. O paciente deve seguir cuidadosamente as instruções médicas para evitar essas variações.

Outros fatores também capazes de afetar a dose de insulina são:

Doenças: Especialmente as que evoluem com náuseas e vômitos, podem causar variações nas necessidades de insulina. Mesmo que o paciente não esteja comendo, ainda assim ele irá necessitar de insulina. Em caso de doença, um planejamento diário especial de doses deve ser estabelecido, com base no tipo de doença e estado do paciente.

Atividade física: A prática de exercícios pode diminuir as necessidades orgânicas de insulina durante e algum tempo após a atividade. Os exercícios podem também acelerar o efeito de uma dose de insulina, especialmente se o exercício envolver a área do corpo relacionada ao local da injeção (por exemplo, as pernas não devem ser usadas para injeção se o paciente depõe para correr).

Viagem: Ajustes de doses devem ser feitos se o paciente estiver viajando para locais com mais de duas horas de diferença de fuso horário.

9. REAÇÕES ADVERSAS

LIPODISTROFIA - Raramente, a administração subcutânea de insulina pode resultar em lipoatrofia (depressão na pele) ou lipohipertrofia (aumento ou espessamento do tecido). Uma mudança na técnica de injeção pode ajudar a aliviar o problema.

METABÓLICAS - Hipoglicemia (ver advertências), resistência à insulina.

ALERGIA À INSULINA

Alergia local - Ocasionalmente, os pacientes apresentam eritema, edema e prurido no local da injeção de insulina. Esta reação usualmente desaparece em poucos dias ou em poucas semanas. Em alguns casos, pode estar relacionada a outros fatores, tais como irritação causada por drogas usadas na limpeza da pele ou por técnica inadequada de injeção.

Alergia sistêmica - Menos comum, mas potencialmente mais grave, é a alergia generalizada à insulina, que pode causar erupção em todo o corpo, dispneia, sibilância, hipotensão, taquicardia ou sudorese. Casos graves de alergia generalizada podem causar risco de morte.

Nos estudos da Biocon Limited² com **INSUGEN®/INSUNORM® (INSUNORM® R, INSUNORM® N e INSUNORM®70/30)**, em que se analisaram 6097 pacientes diabéticos, ocorreram eventos adversos em 27 (0,44%) - não sérios em 22 (0,36%) e sérios em 5 (0,08%) - relatados em vários grupos de tratamento analisados em conjunto. Dentro dos critérios de ocorrência só foram observadas reações incomuns e raras. Dos 27 eventos adversos 25 foram hipoglicemia, 1 cefaleia e 1 urticária.

Reação incomum (>1/1.000 e <1/100: >0,1% e <1%):

Hipoglicemia (0,41%).

Reações raras (> 0,01% e 0,1%)

² Dr. Subodh Kanchi et al. A Multi-centric Open, Prospective, Naturalistic study of INSUGEN formulations in treating Indian Diabetic Population. Postmarketing Results of INSUGEN Drug Evaluation – PRIDE; 28-August-2006.

Cefaleia (0,016%) e urticária (0,016%)

Em caso de eventos adversos, notifique o Sistema de Notificações em Vigilância Sanitária – NOTIVISA, disponível em www.anvisa.gov.br/hotsite/notivisa/index.htm, ou a Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal.

3. SUPERDOSE

Sinais e sintomas: A dose excessiva de insulina ocasiona hipoglicemia, acompanhada por sintomas que incluem apatia, confusão, palpitações, sudorese, vômitos e cefaleia.

Tratamento: A hipoglicemia pode ocorrer como resultado de dose excessiva de **INSUNORM® R** em relação à ingestão de alimentos, ao gasto energético ou ambos. Os episódios leves de hipoglicemia geralmente podem ser tratados com glicose oral.

Podem ser necessários ajustes na dose da droga, dieta alimentar ou exercícios físicos. Episódios mais graves, evoluindo com coma, convulsões ou dano neurológico podem ser tratados com glucagon por via intramuscular/subcutânea ou com glicose concentrada por via intravenosa. Pode ser necessária uma ingestão contínua de carboidratos e observação, uma vez que a hipoglicemia pode recorrer após uma aparente recuperação clínica.

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

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA.

M.S.: 1.3764.0114

Farm. Resp.: Juliana Aguirre M. Pinto CRF-RJ n° 3198

Fabricado por: Biocon Limited

Bommassandra, Jigani Link Road, Bangalore 560099 - Índia

Importado por: Aspen Pharma Indústria Farmacêutica Ltda.

Av. Acesso Rodoviário, Quadra 09, Módulo 01, TIMS- Serra - ES

CNPJ: 02.433.631/0001-20

Indústria Brasileira

Número de lote, data de fabricação e data de validade: vide embalagem

Insunorm N_BU_PS_00.13

