



NOVOLIN R

FRASCO-AMPOLA 10 ML

SOLUÇÃO INJETÁVEL

100 UI/ML

Novolin® R insulina humana

IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

Novolin® R
insulina humana

APRESENTAÇÕES

Solução injetável em um frasco-ampola.

100 UI/mL

Embalagem contendo 1 frasco-ampola com 10 mL.

O frasco-ampola possui uma tampa e um lacre plástico protetor inviolável.

VIA SUBCUTÂNEA, INTRAVENOSA OU INTRAMUSCULAR.

USO ADULTO E PEDIÁTRICO.

COMPOSIÇÃO

1 mL de contém 100 UI de insulina humana, rDNA (produzida pela tecnologia de DNA recombinante em *Saccharomyces cerevisiae*.)
Excipientes: cloreto de zinco, glicerol, metacresol, hidróxido de sódio, ácido clorídrico e água para injetáveis.

1 frasco contém 10 mL equivalente a 1000 UI

Uma Unidade Internacional (UI) corresponde a 0,035 mg de insulina humana anidra.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

Este medicamento é indicado para o tratamento de diabetes mellitus.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Foram realizados estudos clínicos controlados em aproximadamente dois mil pacientes comparando a insulina asparte (NovoRapid®) com a insulina humana de ação rápida (Novolin® R). Tanto a insulina asparte quanto a insulina humana de ação rápida apresentaram uma melhora no controle glicêmico de pacientes portadores de diabetes do tipo 1 e tipo 2, quando avaliado pela HbA_{1c} (hemoglobina glicada) após 6 meses de tratamento^{1, 2, 3}.

Referências Bibliográficas:

1. HOME, P.D.; LINDHOLM A.; RIIS A.P. Improved long-term blood glucose control with insulin aspart versus human insulin in people with type 1 diabetes. *American Diabetes Association Annual Scientific Sessions*, 59, v. 48, supl. 1, p. abstract 1567, 1999.
2. RASKIN, P.; GUTHRIE R.A.; LEITER L.; RUS A. Use of insulin aspart, a fast-acting insulin analog, as the mealtime insulin in the management of patients with type 1 diabetes. *Diabetes Care*, v. 23, n. 5, p. 583-8, 2000.
3. RASKIN, P.; MCGILL J.; KILO C.; BOSS A. H. Human insulin analog (insulin aspart, IAsp) is comparable to human insulin (HI) in type 2 diabetes. *American Diabetes Association Annual Scientific Sessions*, 59, v. 48, supl. 1, p. abstract 1554, 1999.

Dados de segurança pré-clínicos

Dados não-clínicos não revelaram risco para humanos com base em estudos convencionais de farmacologia de segurança, toxicidade de dose repetida, genotoxicidade, potencial carcinogênico e toxicidade para reprodução.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Propriedades farmacodinâmicas

O efeito da insulina de redução da glicemia ocorre devido à absorção facilitada de glicose após a ligação da insulina ao seu receptor nas células musculares e adiposas e à inibição simultânea da produção de glicose pelo fígado.

Um estudo clínico realizado em uma unidade de terapia intensiva tratando hiperglicemia (glicemia acima de 10 mmol/L) em 204 pacientes diabéticos e 1.344 pacientes não-diabéticos, submetidos a uma grande cirurgia, mostrou que a normoglicemia (glicemia de 4,4 a 6,1 mmol/L) induzida pela injeção intravenosa de Novolin® R reduziu a mortalidade em 42% (8% versus 4,6%).

Novolin® R é uma insulina de ação rápida.

O início da ação ocorre dentro de meia hora, o efeito máximo é atingido dentro de 1,5 a 3,5 horas e a duração total da ação é de aproximadamente 7 - 8 horas.

Propriedades farmacocinéticas

A insulina na corrente sanguínea tem uma meia-vida de alguns minutos. Consequentemente, o perfil do tempo de ação de uma preparação de insulina é determinado unicamente por suas características de absorção.

Este processo é influenciado por vários fatores (por exemplo, dose de insulina, via e local de administração, espessura da gordura subcutânea, tipo de diabetes). A farmacocinética dos produtos contendo insulina é, portanto, afetada por variações intra e interindividuais significativas.

Absorção: a concentração plasmática máxima é alcançada dentro de 1,5 - 2,5 horas após a administração subcutânea.

Distribuição: não foi observada forte ligação às proteínas plasmáticas, exceto anticorpos de insulina circulante (quando presentes).

Metabolismo: relata-se que a insulina humana é degradada pela protease de insulina ou enzimas de degradação da insulina e possivelmente proteína dissulfeto isomerase. Uma série de sítios de clivagem (hidrólise) na molécula de insulina humana foi proposta; nenhum dos metabólitos formados após a clivagem é ativo.

Eliminação: a meia-vida terminal é determinada pela taxa de absorção a partir do tecido subcutâneo. A meia-vida terminal ($t_{1/2}$) é, portanto, uma medida da absorção e não da eliminação propriamente dita da insulina do plasma (a insulina na corrente sanguínea tem uma $t_{1/2}$ de alguns minutos). Estudos indicam uma $t_{1/2}$ de cerca de 2 - 5 horas.

Crianças e adolescentes

O perfil farmacocinético de Novolin® R foi estudado num pequeno número (n=18) de crianças portadoras de diabetes (com idades entre 6 e 12 anos) e adolescentes (com idades entre 13 e 17 anos). Os dados são limitados, mas sugerem que o perfil farmacocinético em crianças e adolescentes pode ser semelhante ao dos adultos. Entretanto, verificaram-se diferenças entre grupos etários na Cmax, salientando a importância da titulação da dose individual.

4. CONTRAINDICAÇÕES

Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Uma dose inadequada ou a descontinuação do tratamento, especialmente para diabetes tipo 1, pode levar à hiperglicemia. Geralmente, os primeiros sintomas de hiperglicemia começam de forma gradual, ao longo de um período de horas ou dias. Estes sintomas incluem sede, aumento da micção, náuseas, vômitos, sonolência, pele seca com rubor, boca seca e perda de apetite, bem como hálito com odor de cetona.

No diabetes tipo 1, episódios hiperglicêmicos não tratados eventualmente levam à cetoacidose diabética, que é potencialmente letal.

Pode ocorrer hipoglicemia se a dose de insulina for muito elevada em relação às necessidades de insulina do paciente.

A omissão de uma refeição ou o exercício físico extenuante não planejado pode levar à hipoglicemia.

Os pacientes cujo controle da glicemia está muito aprimorado, por exemplo, pela intensificação da terapia com insulina, podem experimentar uma mudança nos seus sintomas habituais de aviso da hipoglicemia e devem ser aconselhados adequadamente.

Os sintomas habituais de aviso poderão desaparecer em pacientes com diabetes há muito tempo.

A transferência de um paciente para outro tipo ou marca de insulina deve ser feita sob estrita supervisão médica. Mudanças na concentração, marca (fabricante), tipo, origem (insulina humana ou análogo de insulina) e/ou método de fabricação podem resultar na necessidade de uma mudança de dose. Pacientes transferidos de um outro tipo de insulina para Novolin® R podem requerer aumento no número de injeções diárias ou mudança da dosagem utilizada com suas insulinas habituais. Se for necessário um ajuste quando os pacientes mudam para Novolin® R, este pode ocorrer na primeira dose ou durante as primeiras semanas ou meses.

Como acontece com qualquer terapêutica insulínica, podem ocorrer reações no local da injeção que incluem dor, rubor, prurido, inflamação, equimose, edema e urticária. A rotação contínua do local de injeção dentro de uma determinada área pode ajudar a reduzir ou prevenir estas reações. As reações geralmente desaparecem em alguns dias ou algumas semanas. Em raras ocasiões, as reações no local da injeção podem requerer a descontinuação de Novolin® R.

Antes de viajar para zonas de diferentes fusos horários, o paciente deve ser aconselhado a consultar o médico, uma vez que isso pode significar que ele terá que usar a insulina e fazer as refeições em horários diferentes.

Devido ao risco de precipitação nos cateteres de bomba, Novolin® R não deve ser usado em bombas para infusão de insulina subcutânea contínua. Combinação de tiazolidinedionas e insulinas: casos de insuficiência cardíaca congestiva foram relatados quando tiazolidinedionas foram usadas em combinação com insulina, especialmente em pacientes com fatores de risco para o desenvolvimento da insuficiência cardíaca congestiva.

Deve-se ter isto em mente se o tratamento combinado de tiazolidinediona e insulinas for considerado. Se a combinação for utilizada, os pacientes devem ser observados quanto aos sinais e sintomas de insuficiência cardíaca congestiva, ganho de peso e edema. Tiazolidinedionas devem ser descontinuadas se ocorrer piora dos sintomas cardíacos.

Efeitos sobre a capacidade de dirigir ou operar máquinas

As habilidades do paciente para concentrar-se e reagir podem ser prejudicadas como resultado da hipoglicemia. Isto pode constituir um risco em situações nas quais estas habilidades sejam de especial importância (por exemplo, dirigir um carro ou operar máquinas).

Os pacientes devem ser aconselhados a tomar precauções para evitar a hipoglicemia enquanto dirigem. Isto é particularmente importante para aqueles pacientes que apresentam sinais de alerta da hipoglicemia reduzidos ou ausentes, ou apresentam episódios frequentes de hipoglicemia. A conveniência de dirigir deve ser considerada nestas circunstâncias.

Gravidez e lactação

Categoria de risco na gravidez: B.

Não existem restrições no tratamento do diabetes com insulina durante a gravidez, dado que a insulina não atravessa a barreira placentária.

Tanto a hipoglicemia como a hiperglicemia, que podem ocorrer com o diabetes mal controlado, aumentam o risco de malformações e morte no útero. Controle e monitoramento intensificados da glicemia de mulheres grávidas com diabetes são, recomendados durante toda a gravidez e quando se deseja engravidar.

As necessidades de insulina diminuem geralmente no primeiro trimestre e, posteriormente, aumentam durante o segundo e o terceiro trimestres.

Após o parto, geralmente, as necessidades de insulina voltam rapidamente aos valores pré-gravidez.

Não há restrição ao tratamento durante a amamentação com Novolin® R.

O tratamento de mãe lactante com insulina não apresenta riscos para o bebê. No entanto, a dose de Novolin® R pode precisar de ajuste.

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

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

Este medicamento pode causar doping.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Vários medicamentos são conhecidos por interagir com o metabolismo da glicose.

As seguintes substâncias podem reduzir as necessidades de insulina do paciente: antidiabéticos orais, inibidores da monoamina oxidase (IMAO), agentes beta-bloqueadores não seletivos, inibidores da enzima conversora de angiotensina (ECA), salicilatos, esteroides anabolizantes e sulfonamidas.

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

Os beta-bloqueadores podem mascarar os sintomas da hipoglicemia e retardar a sua recuperação.

A octreotida e a lanreotida podem tanto reduzir como aumentar as necessidades de insulina.

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

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

O prazo de validade é de 30 meses.

Armazene em refrigerador (temperatura entre 2 °C e 8 °C). Mantenha longe do compartimento de resfriamento. Não congelar.

Mantenha o frasco dentro da embalagem externa para protegê-lo da luz.

Novolin® R deve ser protegido do calor excessivo e da luz.

Após o início do uso ou quando carregado como reserva: não refrigerar.

Após aberto, válido por 6 semanas, sendo armazenado à temperatura ambiente entre 15 °C e 30 °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.

Novolin® R é uma solução aquosa, límpida e incolor.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Novolin® R é uma insulina de ação rápida e pode ser utilizada em combinação com insulinas de ação prolongada.

Administração

Novolin® R é para uso subcutâneo ou intravenoso.

Novolin® R é administrado por via subcutânea na parede abdominal. Se conveniente, a coxa, a região glútea ou a região do deltoide também podem ser usadas.

A injeção subcutânea na parede abdominal assegura uma absorção mais rápida do que a partir de outros locais de injeção.

A injeção numa prega da pele minimiza o risco de injeção intramuscular não intencional.

A agulha deve permanecer sob a pele por, pelo menos, 6 segundos para garantir que toda a dose foi aplicada.

Os locais de injeção deverão ser sempre alternados dentro de uma mesma região a fim de reduzir o risco de lipodistrofia.

Uma injeção deve ser seguida, dentro de 30 minutos, de uma refeição ou um lanche que contenha carboidratos.

A administração intramuscular é possível sob orientação de um médico.

Novolin® R também pode ser administrado por via intravenosa, o que somente deve ser realizado por profissionais da saúde.

Novolin® R é acompanhado de uma bula contendo instruções detalhadas para utilização que devem ser seguidas.

Os frascos devem ser utilizados com seringas de insulina com a escala de unidade correspondente.

Incompatibilidades

Produtos contendo insulina somente devem ser adicionados aos compostos com os quais é conhecida sua compatibilidade. Os medicamentos adicionados à solução de insulina podem causar a sua degradação, por exemplo, medicamentos contendo tiois ou sulfetos.

Precauções especiais de manuseio e descarte

Para o uso intravenoso, os sistemas de infusão com Novolin® R em concentrações de 0,05 UI/mL a 1,0 UI/mL de insulina humana, em fluidos de infusão de cloreto de sódio 0,9%, dextrose 5% e dextrose 10%, inclusive cloreto de potássio 40 mmol/L, utilizando bolsas de infusão de polipropileno, são estáveis à temperatura ambiente por 24 horas. Embora seja estável ao longo do tempo, certa quantidade de insulina será inicialmente adsorvida no material da bolsa de infusão. A monitorização da glicemia é necessária durante a infusão.

Preparações de insulina que já foram congeladas não devem ser utilizadas.

As soluções de insulina não devem ser utilizadas se não tiverem um aspecto límpido e incolor.

Novolin® R não deve ser usado em bombas para infusão de insulina subcutânea contínua.

Posologia

A dose é individual e determinada de acordo com as necessidades do paciente. A média diária de insulina necessária para manutenção da terapia do paciente com diabetes tipo 1, varia entre 0,5 e 1,0 UI/kg, dependendo do paciente. Entretanto, em pré-adolescentes, a média diária de insulina

necessária geralmente varia de 0,7 a 1,0 UI/kg. A dosagem inicial para portadores de diabetes do tipo 2 é frequentemente mais baixa, por exemplo 0,3 a 0,6 UI/kg/dia.

Nos portadores de diabetes mellitus, o controle glicêmico otimizado posterga o início de complicações diabéticas tardias. A monitorização da glicose no sangue é, portanto, recomendada.

Ajuste de dose

Doenças concomitantes, especialmente infecções ou condições febris, normalmente aumentam as necessidades de insulina do paciente.

A insuficiência renal ou hepática pode reduzir as necessidades de insulina.

O ajuste da dose também pode ser necessário se os pacientes alteram sua atividade física ou dieta habitual.

Pode ser necessário o ajuste da dose quando se transferem pacientes de uma preparação de insulina para outra.

9. REAÇÕES ADVERSAS

a. Resumo do Perfil de Segurança

A reação adversa mais frequentemente relatada durante o tratamento é hipoglicemia. Em estudos clínicos e durante o uso comercial, a frequência de hipoglicemia varia com a população de pacientes, regime posológico e nível de controle glicêmico, vide seção c.

No início do tratamento com insulina, anomalias de refração, edema e reações no local de aplicação (dor, rubor, prurido, inflamação, equimose, edema e urticária) podem ocorrer. Estas reações são, geralmente, transitórias. Melhora rápida do controle glicêmico pode estar associada com neuropatia dolorosa aguda, que é, geralmente, reversível. A intensificação da terapia com insulina com melhora intensa e repentina do controle glicêmico pode estar associada com a piora temporária da retinopatia diabética, enquanto o controle glicêmico melhorado a longo prazo diminui o risco de progressão da retinopatia diabética.

b. Lista de Reações Adversas

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

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

* vide seção c

c. Descrição das principais reações adversas:

• Reações anafiláticas

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

• Hipoglicemia

A reação adversa mais frequentemente relatada é a hipoglicemia. Ela pode ocorrer se a dose de insulina for muito alta em relação à necessidade. Geralmente, os sintomas de hipoglicemia podem ocorrer repentinamente. Eles incluem suor frio, pele fria e pálida, fadiga, nervosismo ou tremor, ansiedade, cansaço e fraqueza incomuns, confusão, dificuldade de concentração, sonolência, fome excessiva, alterações na visão, cefaléia, náusea e palpitações.

A hipoglicemia grave pode levar à inconsciência e/ou convulsões e pode resultar em dano temporário ou permanente da função cerebral ou até a morte.

• Lipodistrofia

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

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

10. SUPERDOSE

Não é possível determinar uma superdose específica de insulina, entretanto, a hipoglicemia pode evoluir em etapas sequenciais se doses muito altas em relação à necessidade do paciente forem administradas:

• Episódios de hipoglicemia leve podem ser tratados pela administração oral de glicose ou produtos açucarados. Portanto, recomenda-se que o portador de diabetes carregue constantemente consigo produtos contendo açúcar.

• Episódios de hipoglicemia grave, no qual o paciente fica inconsciente, podem ser tratados com glucagon (0,5 a 1 mg), administrado por via intramuscular ou subcutânea por uma pessoa treinada, ou com glicose administrada intravenosamente por um profissional de saúde. A glicose deve ser administrada por via intravenosa, se o paciente não responder à injeção de glucagon dentro de 10 a 15 minutos. Uma vez recuperada a consciência, recomenda-se a administração oral de carboidratos, para prevenir a reincidência.

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

DIZERES LEGAIS

Registro MS 1.1766.0003

Farmacêutico responsável

Luciane M. H. Fernandes - CRF-PR nº 6002

Fabricado por

Novo Nordisk A/S

DK-2880 Bagsvaerd, Dinamarca

Importado por

Novo Nordisk Farmacêutica do Brasil Ltda.

Rua Prof. Francisco Ribeiro, 683

CEP: 83707-660 - Araucária/PR

CNPJ: 82.277.955/0001-55

Disk Novo Nordisk: 0800 144488

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

Esta bula foi aprovada pela Anvisa em 10/01/2013.



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

© 2013

Novo Nordisk A/S



NOVOLIN R PENFILL

CARPULES 3 ML

SOLUÇÃO INJETÁVEL

100 UI/ML

Novolin® R Penfill® insulina humana

IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

Novolin® R Penfill®
insulina humana

APRESENTAÇÕES

Solução injetável em um carpule.

100 UI/mL

Embalagem contendo 5 carpules, cada um com 3 mL.

O carpule possui um êmbolo e uma tampa.

VIA SUBCUTÂNEA, INTRAVENOSA OU INTRAMUSCULAR.

USO ADULTO E PEDIÁTRICO

COMPOSIÇÃO

1 mL contém 100 UI insulina humana, rDNA (produzida pela tecnologia de DNA recombinante em *Saccharomyces cerevisiae*.)

Excipientes: cloreto de zinco, glicerol, metacresol, hidróxido de sódio, ácido clorídrico e água para injetáveis.

1 carpule contém 3 mL equivalente a 300 UI.

Uma Unidade Internacional (UI) corresponde a 0,035 mg de insulina humana anidra.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

Este medicamento é indicado para o tratamento de diabetes mellitus.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Foram realizados estudos clínicos controlados em aproximadamente dois mil pacientes comparando a insulina asparte (NovoRapid®) com a insulina humana de ação rápida (Novolin® R). Tanto a insulina asparte quanto a insulina humana de ação rápida apresentaram uma melhora no controle glicêmico de pacientes portadores de diabetes do tipo 1 e tipo 2, quando avaliado pela HbA_{1c} (hemoglobina glicada) após 6 meses de tratamento^{1, 2, 3}.

Referências Bibliográficas:

1. HOME, P.D.; LINDHOLM A.; RIIS A.P. Improved long-term blood glucose control with insulin aspart versus human insulin in people with type 1 diabetes. **American Diabetes Association Annual Scientific Sessions**, 59, v. 48, supl. 1, p. abstract 1567, 1999.
2. RASKIN, P.; GUTHRIE R.A.; LEITER L.; RUS A. Use of insulin aspart, a fast-acting insulin analog, as the mealtime insulin in the management of patients with type 1 diabetes. **Diabetes Care**, v. 23, n. 5, p. 583-8, 2000.
3. RASKIN, P.; MCGILL J.; KILO C.; BOSS A. H. Human insulin analog (insulin aspart, IAsp) is comparable to human insulin (HI) in type 2 diabetes. **American Diabetes Association Annual Scientific Sessions**, 59, v. 48, supl. 1, p. abstract 1554, 1999.

Dados de segurança pré-clínicos

Dados não-clínicos não revelaram risco para humanos com base em estudos convencionais de farmacologia de segurança, toxicidade de dose repetida, genotoxicidade, potencial carcinogênico e toxicidade para reprodução.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Propriedades farmacodinâmicas

O efeito da insulina de redução da glicemia ocorre devido à absorção facilitada de glicose após a ligação da insulina ao seu receptor nas células musculares e adiposas e à inibição simultânea da produção de glicose pelo fígado.

Um estudo clínico realizado em uma unidade de terapia intensiva tratando hiperglicemia (glicemia acima de 10 mmol/L) em 204 pacientes diabéticos e 1.344 pacientes não-diabéticos, submetidos a uma grande cirurgia, mostrou que a normoglicemia (glicemia de 4,4 a 6,1 mmol/L) induzida pela injeção intravenosa de Novolin® R reduziu a mortalidade em 42% (8% versus 4,6%).

Novolin® R é uma insulina de ação rápida.

O início da ação ocorre dentro de meia hora, o efeito máximo é atingido dentro de 1,5 a 3,5 horas e a duração total da ação é de aproximadamente 7 - 8 horas.

Propriedades farmacocinéticas

A insulina na corrente sanguínea tem uma meia-vida de alguns minutos. Consequentemente, o perfil do tempo de ação de uma preparação de insulina é determinado unicamente por suas características de absorção.

Este processo é influenciado por vários fatores (por exemplo, dose de insulina, via e local de administração, espessura da gordura subcutânea, tipo de diabetes). A farmacocinética dos produtos contendo insulina é, portanto, afetada por variações intra e interindividuais significativas.

Absorção: a concentração plasmática máxima é alcançada dentro de 1,5 - 2,5 horas após a administração subcutânea.

Distribuição: não foi observada forte ligação às proteínas plasmáticas, exceto anticorpos de insulina circulante (quando presentes).

Metabolismo: relata-se que a insulina humana é degradada pela protease de insulina ou enzimas de degradação da insulina e possivelmente proteína dissulfeto isomerase. Uma série de sítios de clivagem (hidrólise) na molécula de insulina humana foi proposta; nenhum dos metabólitos formados após a clivagem é ativo.

Eliminação: a meia-vida terminal é determinada pela taxa de absorção a partir do tecido subcutâneo. A meia-vida terminal ($t_{1/2}$) é, portanto, uma medida da absorção e não da eliminação propriamente dita da insulina do plasma (a insulina na corrente sanguínea tem uma $t_{1/2}$ de alguns minutos). Estudos indicam uma $t_{1/2}$ de cerca de 2 - 5 horas.

Crianças e adolescentes

O perfil farmacocinético de Novolin® R foi estudado num pequeno número ($n=18$) de crianças portadoras de diabetes (com idades entre 6 e 12 anos) e adolescentes (com idades entre 13 e 17 anos). Os dados são limitados, mas sugerem que o perfil farmacocinético em crianças e adolescentes pode ser semelhante ao dos adultos. Entretanto, verificaram-se diferenças entre grupos etários na C_{max} , salientando a importância da titulação da dose individual.

4. CONTRAINDICAÇÕES

Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Uma dose inadequada ou a descontinuação do tratamento, especialmente para diabetes tipo 1, pode levar à hiperglicemia. Geralmente, os primeiros sintomas de hiperglicemia começam de forma gradual, ao longo de um período de horas ou dias. Estes sintomas incluem sede, aumento da micção, náuseas, vômitos, sonolência, pele seca com rubor, boca seca e perda de apetite, bem como hálito com odor de cetona.

No diabetes tipo 1, episódios hiperglicêmicos não tratados eventualmente levam à cetoacidose diabética, que é potencialmente letal.

Pode ocorrer hipoglicemia se a dose de insulina for muito elevada em relação às necessidades de insulina do paciente.

A omissão de uma refeição ou o exercício físico extenuante não planejado pode levar à hipoglicemia.

Os pacientes cujo controle da glicemia está muito aprimorado, por exemplo, pela intensificação da terapia com insulina, podem experimentar uma mudança nos seus sintomas habituais de aviso da hipoglicemia e devem ser aconselhados adequadamente.

Os sintomas habituais de aviso poderão desaparecer em pacientes com diabetes há muito tempo.

A transferência de um paciente para outro tipo ou marca de insulina deve ser feita sob estrita supervisão médica. Mudanças na concentração, marca (fabricante), tipo, origem (insulina humana ou análogo de insulina) e/ou método de fabricação podem resultar na necessidade de uma mudança de dose. Pacientes transferidos de um outro tipo de insulina para Novolin® R podem requerer aumento no número de injeções diárias ou mudança da dosagem utilizada com suas insulinas habituais. Se for necessário um ajuste quando os pacientes mudam para Novolin® R, este pode ocorrer na primeira dose ou durante as primeiras semanas ou meses.

Como acontece com qualquer terapêutica insulínica, podem ocorrer reações no local da injeção que incluem dor, rubor, prurido, inflamação, equimose, edema e urticária. A rotação contínua do local de injeção dentro de uma determinada área pode ajudar a reduzir ou prevenir estas reações. As reações geralmente desaparecem em alguns dias ou algumas semanas. Em raras ocasiões, as reações no local da injeção podem requerer a descontinuação de Novolin® R.

Antes de viajar para zonas de diferentes fusos horários, o paciente deve ser aconselhado a consultar o médico, uma vez que isso pode significar que ele terá que usar a insulina e fazer as refeições em horários diferentes.

Devido ao risco de precipitação nos cateteres de bomba, Novolin® R não deve ser usado em bombas para infusão de insulina subcutânea contínua.

Combinação de tiazolidinedionas e insulinas: casos de insuficiência cardíaca congestiva foram relatados quando tiazolidinedionas foram usadas em combinação com insulina, especialmente em pacientes com fatores de risco para o desenvolvimento da insuficiência cardíaca congestiva.

Deve-se ter isto em mente se o tratamento combinado de tiazolidinediona e insulinas for considerado. Se a combinação for utilizada, os pacientes devem ser observados quanto aos sinais e sintomas de insuficiência cardíaca congestiva, ganho de peso e edema. Tiazolidinedionas devem ser descontinuadas se ocorrer piora dos sintomas cardíacos.

Efeitos sobre a capacidade de dirigir ou operar máquinas

As habilidades do paciente para concentrar-se e reagir podem ser prejudicadas como resultado da hipoglicemia. Isto pode constituir um risco em situações nas quais estas habilidades sejam de especial importância (por exemplo, dirigir um carro ou operar máquinas).

Os pacientes devem ser aconselhados a tomar precauções para evitar a hipoglicemia enquanto dirigem. Isto é particularmente importante para aqueles pacientes que apresentam sinais de alerta da hipoglicemia reduzidos ou ausentes, ou apresentam episódios frequentes de hipoglicemia. A conveniência de dirigir deve ser considerada nestas circunstâncias.

Gravidez e lactação

Categoria de risco na gravidez: B.

Não existem restrições no tratamento do diabetes com insulina durante a gravidez, dado que a insulina não atravessa a barreira placentária.

Tanto a hipoglicemia como a hiperglicemia, que podem ocorrer com o diabetes mal controlado, aumentam o risco de malformações e morte no útero. Controle e monitoramento intensificados da glicemia de mulheres grávidas com diabetes são recomendados durante toda a gravidez e quando se deseja engravidar.

As necessidades de insulina diminuem geralmente no primeiro trimestre e, posteriormente, aumentam durante o segundo e o terceiro trimestres. Após o parto, geralmente, as necessidades de insulina voltam rapidamente aos valores pré-gravidez.

Não há restrição ao tratamento durante a amamentação com Novolin® R.

O tratamento de mãe lactante com insulina não apresenta riscos para o bebê. No entanto, a dose de Novolin® R pode precisar de ajuste.

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

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

Este medicamento pode causar doping.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Vários medicamentos são conhecidos por interagir com o metabolismo da glicose.

As seguintes substâncias podem reduzir as necessidades de insulina do paciente: antidiabéticos orais, inibidores da monoamina oxidase (IMAO), agentes beta-bloqueadores não seletivos, inibidores da enzima conversora de angiotensina (ECA), salicilatos, esteroides anabolizantes e sulfonamidas.

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

Os beta-bloqueadores podem mascarar os sintomas da hipoglicemia e retardar a sua recuperação.

A octreotida e a lanreotida podem tanto reduzir como aumentar as necessidades de insulina.

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

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

O prazo de validade é de 30 meses.

Armazene em refrigerador (temperatura entre 2 °C e 8 °C). Mantenha longe do compartimento de resfriamento. Não congelar.

Mantenha o carpule dentro da embalagem externa para protegê-lo da luz.

Novolin® R deve ser protegido do calor excessivo e da luz.

Após o início do uso ou quando carregado como reserva: Não refrigerar.

Após aberto, válido por 6 semanas, sendo armazenado á temperatura ambiente entre 15 °C e 30 °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.

Novolin® R é uma solução aquosa, límpida e incolor.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Novolin® R é uma insulina de ação rápida e pode ser utilizada em combinação com insulinas de ação prolongada.

Administração

Novolin® R é para uso subcutâneo ou intravenoso.

Novolin® R é administrado por via subcutânea na parede abdominal. Se conveniente, a coxa, a região glútea ou a região do deltoide também podem ser usadas.

A injeção subcutânea na parede abdominal assegura uma absorção mais rápida do que a partir de outros locais de injeção.

A injeção numa prega da pele minimiza o risco de injeção intramuscular não intencional.

A agulha deve permanecer sob a pele por, pelo menos, 6 segundos para garantir que toda a dose foi aplicada.

Os locais de injeção deverão ser sempre alternados dentro de uma mesma região a fim de reduzir o risco de lipodistrofia.

Uma injeção deve ser seguida, dentro de 30 minutos, de uma refeição ou um lanche que contenha carboidratos.

A administração intramuscular é possível sob orientação de um médico.

Novolin® R também pode ser administrado por via intravenosa, o que somente deve ser realizado por profissionais da saúde.

O uso intravenoso de Novolin® R de uma caneta ou carpule deve ser uma exceção, somente quando não há um frasco-ampola disponível. Neste caso, Novolin® R deve ser aspirado com uma seringa de insulina, evitando a presença de ar, ou administrado com um sistema de infusão. Este procedimento somente pode ser realizado por profissionais da saúde.

Novolin® R é acompanhado de uma bula contendo instruções detalhadas para utilização que devem ser seguidas.

Os carpules foram desenvolvidos para serem usados com sistemas de aplicação e agulhas da Novo Nordisk. As instruções detalhadas que acompanham o sistema de aplicação devem ser seguidas.

Incompatibilidades

Produtos contendo insulina somente devem ser adicionados aos compostos com os quais é conhecida sua compatibilidade. Os medicamentos adicionados à solução de insulina podem causar a sua degradação, por exemplo, medicamentos contendo tiois ou sulfetos.

Precauções especiais de manuseio e descarte

Para o uso intravenoso, os sistemas de infusão com Novolin® R em concentrações de 0,05 UI/mL a 1,0 UI/mL de insulina humana, em fluidos de infusão de cloreto de sódio 0,9%, dextrose 5% e dextrose 10%, inclusive cloreto de potássio 40 mmol/L, utilizando bolsas de infusão de

polipropileno, são estáveis à temperatura ambiente por 24 horas. Embora seja estável ao longo do tempo, certa quantidade de insulina será inicialmente adsorvida no material da bolsa de infusão. A monitorização da glicemia é necessária durante a infusão.

Os carpules devem ser usados somente em combinação com produtos compatíveis e que permitem seu funcionamento seguro e eficaz.

As agulhas e Novolin® R Penfill® não devem ser compartilhados.

O carpule não deve ser preenchido novamente.

Preparações de insulina que já foram congeladas não devem ser utilizadas.

As soluções de insulina não devem ser utilizadas se não tiverem um aspecto límpido e incolor.

Novolin® R não deve ser usado em bombas para infusão de insulina subcutânea contínua.

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

Para pacientes usuários de Novolin® R, em caso de emergência (hospitalização ou mau funcionamento do sistema de aplicação), a insulina pode ser retirada do carpule com uma seringa de insulina de 100 U.

Posologia

A dose é individual e determinada de acordo com as necessidades do paciente. A média diária de insulina necessária para manutenção da terapia do paciente com diabetes tipo 1, varia entre 0,5 e 1,0 UI/kg, dependendo do paciente. Entretanto, em pré-adolescentes, a média diária de insulina necessária geralmente varia de 0,7 a 1,0 UI/kg. A dosagem inicial para portadores de diabetes do tipo 2 é frequentemente mais baixa, por exemplo 0,3 a 0,6 UI/kg/dia.

Nos portadores de diabetes mellitus, o controle glicêmico otimizado posterga o início de complicações diabéticas tardias. A monitorização da glicose no sangue é, portanto, recomendada.

Ajuste de dose

Doenças concomitantes, especialmente infecções ou condições febris, normalmente aumentam as necessidades de insulina do paciente.

A insuficiência renal ou hepática pode reduzir as necessidades de insulina.

O ajuste da dose também pode ser necessário se os pacientes alteram sua atividade física ou dieta habitual.

Pode ser necessário o ajuste da dose quando se transferem pacientes de uma preparação de insulina para outra.

9. REAÇÕES ADVERSAS

a. Resumo do Perfil de Segurança

A reação adversa mais frequentemente relatada durante o tratamento é hipoglicemia. Em estudos clínicos e durante o uso comercial, a frequência de hipoglicemia varia com a população de pacientes, regime posológico e nível de controle glicêmico, vide seção c.

No início do tratamento com insulina, anomalias de refração, edema e reações no local de aplicação (dor, rubor, prurido, inflamação, equimose, edema e urticária) podem ocorrer. Estas reações são, geralmente, transitórias. Melhora rápida do controle glicêmico pode estar associada com neuropatia dolorosa aguda, que é, geralmente, reversível. A intensificação da terapia com insulina com melhora intensa e repentina do controle glicêmico pode estar associada com a piora temporária da retinopatia diabética, enquanto o controle glicêmico melhorado a longo prazo diminui o risco de progressão da retinopatia diabética.

b. Lista de Reações Adversas

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

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

* vide seção c

c. Descrição das principais reações adversas:

• Reações anafiláticas

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

• Hipoglicemia

A reação adversa mais frequentemente relatada é a hipoglicemia. Ela pode ocorrer se a dose de insulina for muito alta em relação à necessidade. Geralmente, os sintomas de hipoglicemia podem ocorrer repentinamente. Eles incluem suor frio, pele fria e pálida, fadiga, nervosismo ou tremor,

ansiedade, cansaço e fraqueza incomuns, confusão, dificuldade de concentração, sonolência, fome excessiva, alterações na visão, cefaléia, náusea e palpitações.

A hipoglicemia grave pode levar à inconsciência e/ou convulsões e pode resultar em dano temporário ou permanente da função cerebral ou até a morte.

- **Lipodistrofia**

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

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

10. SUPERDOSE

Não é possível determinar uma superdose específica de insulina, entretanto, a hipoglicemia pode evoluir em etapas sequenciais se doses muito altas em relação à necessidade do paciente forem administradas:

- Episódios de hipoglicemia leve podem ser tratados pela administração oral de glicose ou produtos açucarados. Portanto, recomenda-se que o portador de diabetes carregue constantemente consigo produtos contendo açúcar.
 - Episódios de hipoglicemia grave, no qual o paciente fica inconsciente, podem ser tratados com glucagon (0,5 a 1 mg), administrado por via intramuscular ou subcutânea por uma pessoa treinada, ou com glicose administrada intravenosamente por um profissional de saúde. A glicose deve ser administrada por via intravenosa, se o paciente não responder à injeção de glucagon dentro de 10 a 15 minutos.
- Uma vez recuperada a consciência, recomenda-se a administração oral de carboidratos, para prevenir a reincidência.

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

DIZERES LEGAIS

Registro MS 1.1766.0003

Farmacêutico responsável

Luciane M. H. Fernandes - CRF-PR n° 6002

Fabricado por

Novo Nordisk A/S

DK-2880 Bagsvaerd, Dinamarca

Importado por

Novo Nordisk Farmacêutica do Brasil Ltda.

Rua Prof. Francisco Ribeiro, 683

CEP: 83707-660 - Araucária/PR

CNPJ: 82.277.955/0001-55

Disk Novo Nordisk: 0800 144488

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

Esta bula foi aprovada pela Anvisa em 10/01/2013.



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

© 2013

Novo Nordisk A/S