

Humalog[®]

Eli Lilly do Brasil Ltda.

**Solução injetável
100 UI/mL**

Frasco 10 mL



HUMALOG®
insulina lispro
(derivada de ADN* recombinante)
D.C.B. 04920

APRESENTAÇÕES

HUMALOG é uma solução aquosa clara, incolor, contendo 100 unidades (U-100) de insulina lispro (ADN* recombinante) por mL.

Está disponível em embalagem contendo 1 frasco de vidro com 10 mL de solução.

PREFERENCIALMENTE PARA ADMINISTRAÇÃO SUBCUTÂNEA

USO ADULTO E PEDIÁTRICO ACIMA DE 3 ANOS

COMPOSIÇÃO

Cada mL contém:

insulina lispro derivada de ADN* recombinante.....100 unidades

Excipientes: metacresol, glicerol, fosfato de sódio dibásico, óxido de zinco e água para injeção q.s.p.

* ADN = Ácido Desoxirribonucleico

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

INDICAÇÕES

HUMALOG é indicado no tratamento de pacientes com *diabetes mellitus* para o controle da hiperglicemia.

RESULTADOS DE EFICÁCIA

Em estudos cruzados abertos de 1.008 pacientes com diabetes tipo 1 e 722 pacientes com diabetes tipo 2, a insulina lispro reduziu a glicose pós-prandial comparada com insulina humana regular. A significância clínica da melhora da hiperglicemia pós-prandial não foi estabelecida.

Em estudos paralelos de 12 meses em pacientes com diabetes tipos 1 e 2, HbA_{1c} não diferiu entre os pacientes tratados com insulina humana regular e aqueles tratados com insulina lispro.

Hipoglicemia – Enquanto a taxa geral de hipoglicemia não diferiu entre pacientes com diabetes tipos 1 e 2 tratados com insulina lispro comparado com insulina humana regular, pacientes com diabetes tipo 1 tratados com insulina lispro tiveram menos episódios hipoglicêmicos entre meia-noite e 6 horas da manhã. A menor taxa de hipoglicemia no grupo tratado com insulina lispro pode ter sido relacionada a valores mais altos de glicemia noturna, como refletido por um pequeno aumento nas médias de glicemia em jejum.

HUMALOG em combinação com agentes sulfonilureia – Em um estudo de 2 meses em pacientes com hiperglicemia em jejum apesar da dose máxima de sulfonilureias (SU), os pacientes foram randomizados a um de três regimes de tratamento; Humulin NPH ao deitar junto com SU, ou insulina lispro três vezes ao dia antes das refeições junto com SU, ou insulina lispro três vezes ao dia antes das refeições e Humulin NPH ao deitar. A combinação de insulina lispro e SU resultou na melhora da HbA_{1c} acompanhado de um ganho de peso.

CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Descrição: A insulina lispro é um análogo da insulina humana derivada de ADN* recombinante, uma droga de ação rápida na redução da glicose no sangue. Foi criada pela inversão dos aminoácidos nas posições 28 e 29 da cadeia B. HUMALOG consiste de cristais de insulina zínica lispro dissolvidos em um líquido claro. **Não foi adicionado ao HUMALOG nada que modifique a velocidade ou duração de sua ação.**

Atividade antidiabética: A atividade primária da insulina, incluindo a insulina lispro, é a regulação do metabolismo de glicose. Além disso, todas as insulinas possuem diversas ações anabólicas e anticatabólicas sobre muitos tecidos do organismo. No músculo e outros tecidos (exceto o 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 promove a captação e o armazenamento da glicose em forma de glicogênio, inibe a gliconeogênese e promove a conversão do excesso de glicose em gordura.

A insulina lispro tem mostrado ser equipotente à insulina humana em base molar. Estudos realizados em voluntários saudáveis e em pacientes com diabetes mostraram que a insulina lispro possui um início de ação e um pico mais rápidos e uma duração mais curta da atividade hipoglicemiante que a insulina humana regular. Uma unidade de insulina lispro tem o mesmo efeito de diminuir a taxa de glicose do que uma unidade de insulina humana regular, mas o efeito da insulina lispro é mais rápido e mais curto. O início mais rápido da atividade da insulina lispro, aproximadamente 15 minutos após a sua administração, está relacionado diretamente com a velocidade de absorção mais rápida. Isso permite que a insulina lispro seja administrada mais próxima a uma refeição (até 15 minutos antes) quando comparada com a insulina regular (30 a 45 minutos antes). Em casos especiais, a insulina lispro pode ser administrada imediatamente após a refeição. A insulina lispro exerce seu efeito rapidamente, com uma duração mais curta de sua atividade, até 5 horas. A velocidade de absorção da insulina lispro e consequentemente, o início de sua atividade, podem ser afetados pelo local de injeção e outras variáveis. A atividade hipoglicemiante da insulina lispro é comparável com a da insulina humana regular quando administradas a voluntários saudáveis por via intravenosa.

O início mais rápido da ação da insulina lispro e sua duração de ação mais curta comparados à insulina humana regular são mantidos em pacientes com insuficiência renal ou hepática.

Propriedades farmacocinéticas

Absorção e Biodisponibilidade: A insulina lispro é tão biodisponível quanto a insulina humana regular, com uma taxa absoluta de biodisponibilidade entre 55%-77%, inclusive com doses entre 0,1-0,2 U/Kg. Estudos em voluntários saudáveis e em pacientes com diabetes tipo 1 (insulino-dependentes), demonstraram que a insulina lispro é absorvida mais rapidamente do que a insulina humana regular (U-100). A insulina lispro foi absorvida em uma velocidade consistentemente mais rápida do que a insulina humana regular em voluntários saudáveis do sexo masculino, tomando 0,2 U/Kg de insulina humana regular ou insulina lispro nos tecidos subcutâneos abdominal, deltóide ou femoral, que são os três locais mais usados pelos diabéticos para aplicação de insulina. Após a administração abdominal de insulina lispro, a concentração sérica da droga é alta e a duração da ação é levemente menor que quando aplicada na região deltóide ou na coxa.

Distribuição: O volume de distribuição é idêntico ao da insulina humana regular, com uma taxa que varia de 0,26-0,36 L/Kg.

Metabolismo: Estudos sobre o metabolismo humano não foram realizados. Porém, estudos em animais indicam que o metabolismo da insulina lispro é idêntico ao da insulina humana regular.

Excreção: Quando a insulina lispro é administrada por via subcutânea, sua meia-vida é bem mais curta, comparada à insulina humana regular (1 *versus* 1,5 horas, respectivamente). Quando administradas por via intravenosa, a insulina lispro e a humana regular mostraram excreção dose-dependente idênticas, com uma meia-vida de 26 e 52 minutos em 0,1 U/Kg e 0,2 U/Kg, respectivamente.

CONTRAINDICAÇÕES

HUMALOG é contraindicado durante episódios de hipoglicemias e também aos pacientes que apresentem hipersensibilidade à insulina lispro ou a qualquer componente da fórmula.

ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

HUMALOG difere das demais insulinas porque tem uma estrutura única, um início de ação muito rápido e atividade de curta duração.

Pacientes recebendo HUMALOG poderão requerer alteração da dose em relação às outras insulinas usadas anteriormente.

Hipoglicemia: a hipoglicemia é a reação adversa mais comum que se observa com as insulinas, incluindo HUMALOG. Os primeiros sintomas de hipoglicemia podem ser diferentes ou menos pronunciados sob certas condições, tais como longa duração do diabetes, controle mais intenso do mesmo e uso de medicamentos.

Pacientes cuja glicemia é muito melhorada, por exemplo por intensificação da terapia com insulina, podem não apresentar alguns ou todos os sintomas alarmantes de hipoglicemia e devem ser advertidos sobre essa possibilidade.

Alguns pacientes que apresentaram reações hipoglicêmicas após a transferência de uma insulina de origem animal para uma insulina humana, relataram que os sintomas alarmantes precoces de hipoglicemia foram menos pronunciados ou diferentes dos experimentados com suas insulinas prévias. A não correção das reações hipoglicêmicas ou hiper-glicêmicas pode causar perda da consciência, coma ou morte.

A utilização de doses inadequadas ou a interrupção do tratamento, especialmente em diabéticos insulino-dependentes, podem levar à hiper-glicemia e cetoacidose diabética; condições que são potencialmente letais.

Alterações na terapia com insulina: qualquer mudança de insulina deverá ser feita cautelosamente e somente sob supervisão médica. Alterações na concentração, tipo (regular, NPH, 70/30, etc.), espécie (bovina, suína, humana, mista, análoga) ou método de fabricação (insulina derivada de ADN* recombinante *versus* animal) podem resultar na necessidade de uma alteração na dose prescrita de HUMALOG.

Doenças ou alterações emocionais: as necessidades de HUMALOG podem aumentar durante uma doença ou alterações emocionais.

Insuficiência renal ou hepática: na presença de insuficiência renal ou hepática, as necessidades de insulina podem diminuir.

Mudança nas atividades ou na dieta: poderá ser necessário um ajuste da dose se os pacientes aumentarem sua atividade física ou mudarem a dieta habitual.

Uso de uma Tiazolidinediona (TZD) em combinação com insulina: o uso de TZD em combinação com insulina está associado com o aumento do risco de edema e falência cardíaca, especialmente em pacientes com doença cardíaca subjacente.

Carcinogênese, mutagênese e danos à fertilidade: como ocorre com a insulina humana, estudos em animais realizados com HUMALOG, com um ano de duração, não produziram efeitos proliferativos ou tumores nos órgãos e tecidos, quando doses subcutâneas muito altas foram administradas nos testes de toxicidade crônica. Nos estudos em animais, não houve evidência de danos à fertilidade induzidos pelo HUMALOG.

Uso durante a gravidez (categoria B) e amamentação: a experiência de estudos clínicos em pacientes gestantes é limitada. Dados de um grande número de gestantes expostas à insulina lispro não indicam qualquer evento adverso na gravidez ou na saúde de fetos/recém-nascidos. É fundamental manter um controle adequado da paciente tratada com HUMALOG 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 o médico se estiverem grávidas ou se pretendem engravidar. O monitoramento cauteloso do controle da glicose, assim como da saúde geral é essencial em pacientes grávidas com diabetes. Aquelas que estiverem amamentando, podem necessitar de ajustes de doses, de dieta ou ambos. Muitas drogas, incluindo a insulina humana, são excretadas no leite humano; porém não se sabe se HUMALOG é excretado no leite humano em quantidades significativas.

O uso de HUMALOG em crianças menores de 3 anos não foi estudado. O uso deste medicamento nesta população específica deve ser sob supervisão médica.

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

As pacientes diabéticas que estejam grávidas ou amamentando podem necessitar de um ajuste de dose de insulina ou na dieta.

Informe imediatamente seu médico em caso de suspeita de gravidez.

Efeitos sobre a capacidade de dirigir e operar máquinas: não há nenhum efeito conhecido sobre a capacidade de dirigir automóveis ou de operar máquinas, quando se utiliza a dose terapêutica correta de insulina. A capacidade de concentração e reação do paciente pode estar

prejudicada como um resultado de hipoglicemia. Isso pode constituir um risco em situações onde essas habilidades são de especial importância (por exemplo, dirigir automóvel ou operar máquinas). Os pacientes devem ser avisados para tomarem cuidado e evitar a hipoglicemia enquanto dirigem, isso é particularmente importante para os que têm sinais alarmantes de hipoglicemia reduzidos ou ausentes ou têm episódios frequentes de hipoglicemia. Nessas circunstâncias, deve-se considerar a possibilidade de não dirigir.

Uso em idosos: de um número total de pacientes (n= 2.834) em oito estudos clínicos de insulina lispro, 12% (n= 338) tinham 65 anos ou mais. A maioria deles eram pacientes tipo 2. Os valores de HbA_{1c} e taxas de hipoglicemia não diferem com a idade. Estudos de farmacocinética/farmacodinâmica para verificar o efeito da idade na ação de insulina lispro não foram realizados.

Uso em crianças: em um estudo cruzado de 9 meses com crianças pré-púberes (n= 60), de 3 a 11 anos, controle glicêmico comparável como medido pela HbA_{1c} foi alcançado independente do grupo de tratamento: insulina humana regular 30 minutos antes das refeições 8,4%, insulina lispro imediatamente antes das refeições 8,4%, insulina lispro imediatamente após as refeições 8,5%. Em um estudo cruzado de 8 meses com adolescentes (n= 463), de 9 a 19 anos, controle glicêmico comparável como medido pela HbA_{1c} foi alcançado independente do grupo de tratamento: insulina humana regular 30 a 45 minutos antes das refeições 8,7% e insulina lispro imediatamente antes das refeições 8,7%. A incidência de hipoglicemia foi similar nos três regimes de tratamento. Ajuste da insulina basal pode ser requerido.

Pacientes com insuficiência renal: alguns estudos com insulina humana mostraram níveis aumentados de insulina circulante em pacientes com insuficiência renal. Em um estudo de 25 pacientes com diabetes tipo 2 e uma ampla variação da função renal, as diferenças farmacocinéticas entre insulina lispro e insulina humana regular foram geralmente mantidas. Entretanto, a sensibilidade dos pacientes à insulina mudou, com uma resposta aumentada à insulina com a diminuição da função renal. Monitoramento cuidadoso da glicose e ajustes de dose de insulina, incluindo insulina lispro, podem ser necessárias em pacientes com disfunção renal.

Pacientes com insuficiência hepática: alguns estudos com insulina humana mostraram níveis aumentados de insulina circulante em pacientes com insuficiência hepática. Em um estudo de 22 pacientes com diabetes tipo 2, a função hepática prejudicada não afetou a absorção subcutânea ou a disposição geral da insulina lispro quando comparado a pacientes sem história de disfunção hepática. Neste estudo, a insulina lispro manteve sua absorção e eliminação mais rápidas quando comparada à insulina humana regular. Monitoramento cuidadoso da glicose e ajustes de dose de insulina, incluindo insulina lispro, podem ser necessárias em pacientes com disfunção hepática.

Este medicamento pode causar doping.

INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

As necessidades de insulina podem aumentar se o paciente estiver tomando outras drogas hiperglicemiantes, tais como contraceptivos orais, corticosteroides ou estiverem sob terapia de reposição de hormônio tireoideano. As necessidades de insulina podem ser diminuídas na presença de medicamentos, tais como agentes antidiabéticos orais, salicilatos, antibióticos sulfas e alguns antidepressivos (inibidores da monoaminoxidase), inibidores da enzima conversora de angiotensina e bloqueadores do receptor da angiotensina II, bloqueadores beta-adrenérgicos, inibidores da função pancreática (por exemplo, octreotideo) e álcool.

Bloqueadores beta-adrenérgicos podem mascarar os sintomas de hipoglicemia em alguns pacientes.

Em pacientes com diabetes tipo 2 usando as doses máximas de sulfonilureias, os estudos mostraram que a adição de insulina lispro reduz显著mente a HbA_{1c} comparado com pacientes que continuaram o tratamento só com sulfonilureia.

O médico deve ser consultado quando utilizar outros medicamentos além da insulina lispro.

Não foram estudados os efeitos da mistura de insulina lispro com insulinas de origem animal.

O consumo de bebidas alcoólicas pode causar hipoglicemia em usuários de insulina.

Alterações na alimentação podem afetar a dose usual de HUMALOG.

Nenhum estudo clínico foi conduzido com o propósito de investigar a possível interação entre HUMALOG e fitoterápicos, nicotina, exames laboratoriais e não laboratoriais (ver também **ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES**).

CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Os frascos fechados de HUMALOG devem ser armazenados em um refrigerador (de 2 a 8°C), mas não no congelador. Proteger da luz. Nestas condições o prazo de validade é de 36 meses.

Não usar HUMALOG se tiver sido congelado.

Se a refrigeração não for possível, o frasco EM USO pode ficar fora da geladeira por até 28 dias, desde que mantido em local o mais fresco possível (abaixo de 30°C) e longe do calor direto e da luz.

Os frascos abertos não refrigerados devem ser descartados após 28 dias, mesmo se ainda contiverem produto.

Após aberto, válido por 28 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.

Aspecto físico

HUMALOG é um líquido claro e incolor, de aparência e consistência semelhantes à água.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

POSOLOGIA E MODO DE USAR

Posologia

O médico determinará qual a dose de HUMALOG a ser usada, de acordo com as necessidades metabólicas de cada paciente, hábitos alimentares e outras variáveis de estilo de vida.

Modo de usar

O início rápido da atividade de HUMALOG permite que sua administração seja feita mais próxima a uma refeição (até 15 minutos antes) quando comparado à insulina regular (30 minutos antes da refeição). Em casos especiais, HUMALOG pode ser administrado imediatamente após a refeição.

HUMALOG pode ser administrado em combinação com uma insulina de ação mais prolongada, ou com sulfonilureias orais sob supervisão médica.

HUMALOG por via subcutânea não deve ser misturado a nenhuma preparação de insulinas exceto insulina NPH.

HUMALOG deve ser administrado por via subcutânea incluindo o uso em bombas de infusão subcutânea contínua. Se necessário, a insulina lispro pode ser administrada por via intravenosa sob supervisão médica.

A administração subcutânea deve ser na parte superior dos braços, coxas, nádegas ou no abdome. Alternar os locais de injeção, de maneira que o mesmo local não seja utilizado aproximadamente, mais que uma vez por mês. Tomar cuidado para que não seja atingido nenhum vaso sanguíneo ao se injetar HUMALOG. Os pacientes devem ser orientados quanto às técnicas apropriadas de injeção.

Antes da retirada de cada dose, examine a aparência do frasco. HUMALOG é um líquido claro e incolor, de aparência e consistência semelhantes à água. **Não usar** se a solução estiver turva, viscosa, levemente corada ou com partículas visíveis.

Estudos em crianças com *diabetes mellitus* usando HUMALOG mostraram um melhor controle da glicemia pós-prandial mantendo um perfil de segurança similar quando comparado com crianças usando insulina humana regular.

Na presença de insuficiência hepática ou renal, as necessidades de insulina podem diminuir. Entretanto, o início mais rápido da ação de HUMALOG e sua duração de ação mais curta comparados à insulina humana regular são mantidos em pacientes com insuficiência renal ou hepática.

REAÇÕES ADVERSAS

Estudos clínicos comparando a insulina lispro com a insulina humana regular não demonstraram diferenças na frequência de eventos adversos entre ambos os tratamentos.

Reação comum (> 1/100 e < 1/10):

Organismo como um todo: reações alérgicas.

Pele e estruturas: reação no local da injeção, lipodistrofia, prurido e erupção cutânea. A alergia local como vermelhidão, inchaço ou prurido pode ocorrer no local da injeção. Estas reações menores geralmente desaparecem em poucos dias ou semanas. Em alguns casos, estas reações podem estar relacionadas a outros fatores, tais como irritação causada por substâncias para limpeza da pele ou técnicas inadequadas de injeção.

A alergia sistêmica é menos comum, mas é potencialmente mais grave. A alergia generalizada à insulina pode causar erupção em todo o corpo, dispneia, chiado, queda na pressão sanguínea, pulso acelerado ou sudorese. Casos graves de alergia generalizada podem causar risco de morte.

Outros: A hipoglicemia é uma das reações adversas mais frequentes da terapia com insulinas, experimentadas pelos pacientes com diabetes. A hipoglicemia grave pode levar à perda da consciência e, em casos extremos, à morte (ver **ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES**).

Casos de edema foram relatados com terapia de insulina, especialmente em pacientes com controle metabólico previamente ruim e que melhoraram através da intensificação da terapia com insulina.

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.

SUPERDOSE

A superdose com insulina pode causar hipoglicemia acompanhada por sintomas que podem incluir apatia, confusão, palpitações, sudorese, vômito e cefaleia.

A hipoglicemia pode ocorrer como resultado de um excesso de insulina em relação à ingestão de alimentos, ao dispêndio de energia ou ambos. Os episódios leves de hipoglicemia geralmente podem ser tratados com glicose oral. Podem ser necessários ajustes na dose, dieta alimentar ou exercícios físicos. Episódios mais graves como convulsões e coma podem ser tratados com glucagon por via subcutânea/intramuscular ou com glicose concentrada via intravenosa. Pode ser necessária uma ingestão controlada 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.

Registro MS - 1.1260.0008

Farm. Resp.: Márcia A. Preda – CRF-SP nº 19189

Fabricado por:

ELI LILLY AND COMPANY - Indianápolis - EUA

Embalado e Registrado por:

ELI LILLY DO BRASIL LTDA.

Av. Morumbi, 8264 - São Paulo, SP

Indústria Brasileira

CNPJ 43.940.618/0001-44

Venda sob prescrição médica.



Humalog[®]

Eli Lilly do Brasil Ltda.

**Solução injetável
100 UI/mL**

Refil 3 mL



HUMALOG®
insulina lispro
(derivada de ADN* recombinante)
D.C.B. 04920

APRESENTAÇÕES

HUMALOG é uma solução aquosa clara, incolor, contendo 100 unidades (U-100) de insulina lispro (ADN* recombinante) por mL.

Está disponível em embalagens contendo 2 ou 5 refis de vidro com 3,0 mL de solução, para uso em canetas compatíveis para administração de insulina.

PREFERENCIALMENTE PARA ADMINISTRAÇÃO SUBCUTÂNEA

USO ADULTO E PEDIÁTRICO ACIMA DE 3 ANOS

COMPOSIÇÃO

Cada mL contém:

insulina lispro derivada de ADN* recombinante.....100 unidades

Excipientes: metacresol, glicerol, fosfato de sódio dibásico, óxido de zinco e água para injeção

q.s.p.

* ADN = Ácido Desoxirribonucleico

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

INDICAÇÕES

HUMALOG é indicado no tratamento de pacientes com *diabetes mellitus* para o controle da hiperglicemia.

RESULTADOS DE EFICÁCIA

Em estudos cruzados abertos de 1.008 pacientes com diabetes tipo 1 e 722 pacientes com diabetes tipo 2, a insulina lispro reduziu a glicose pós-prandial comparada com insulina humana regular. A significância clínica da melhora da hiperglicemia pós-prandial não foi estabelecida.

Em estudos paralelos de 12 meses em pacientes com diabetes tipos 1 e 2, HbA_{1c} não diferiu entre os pacientes tratados com insulina humana regular e aqueles tratados com insulina lispro.

Hipoglicemia – Enquanto a taxa geral de hipoglicemia não diferiu entre pacientes com diabetes tipos 1 e 2 tratados com insulina lispro comparado com insulina humana regular, pacientes com diabetes tipo 1 tratados com insulina lispro tiveram menos episódios hipoglicêmicos entre meia-noite e 6 horas da manhã. A menor taxa de hipoglicemia no grupo tratado com insulina lispro pode ter sido relacionada a valores mais altos de glicemia noturna, como refletido por um pequeno aumento nas médias de glicemia em jejum.

HUMALOG em combinação com agentes sulfonilureia – Em um estudo de 2 meses em pacientes com hiperglicemia em jejum apesar da dose máxima de sulfonilureias (SU), os pacientes foram randomizados a um de três regimes de tratamento; Humulin NPH ao deitar junto com SU, ou insulina lispro três vezes ao dia antes das refeições junto com SU, ou insulina lispro três vezes ao dia antes das refeições e Humulin NPH ao deitar. A combinação de insulina lispro e SU resultou na melhora da HbA_{1c} acompanhado de um ganho de peso.

CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Descrição: A insulina lispro é um análogo da insulina humana derivada de ADN* recombinante, uma droga de ação rápida na redução da glicose no sangue. Foi criada pela inversão dos aminoácidos nas posições 28 e 29 da cadeia B. HUMALOG consiste de cristais de insulina zíncica lispro dissolvidos em um líquido claro. **Não foi adicionado ao HUMALOG nada que modifique a velocidade ou duração de sua ação.**

Atividade antidiabética: A atividade primária da insulina, incluindo a insulina lispro, é a regulação do metabolismo de glicose. Além disso, todas as insulinas possuem diversas ações anabólicas e anticatabólicas sobre muitos tecidos do organismo. No músculo e outros tecidos (exceto o 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 promove a captação e o armazenamento da glicose em forma de glicogênio, inibe a gliconeogênese e promove a conversão do excesso de glicose em gordura.

A insulina lispro tem mostrado ser equipotente à insulina humana em base molar. Estudos realizados em voluntários saudáveis e em pacientes com diabetes mostraram que a insulina lispro possui um início de ação e um pico mais rápidos e uma duração mais curta da atividade hipoglicemiante que a insulina humana regular. Uma unidade de insulina lispro tem o mesmo efeito de diminuir a taxa de glicose do que uma unidade de insulina humana regular, mas o efeito da insulina lispro é mais rápido e mais curto. O início mais rápido da atividade da insulina lispro, aproximadamente 15 minutos após a sua administração, está relacionado diretamente com a velocidade de absorção mais rápida. Isso permite que a insulina lispro seja administrada mais próxima a uma refeição (até 15 minutos antes) quando comparada com a insulina regular (30 a 45 minutos antes). Em casos especiais, a insulina lispro pode ser administrada imediatamente após a refeição. A insulina lispro exerce seu efeito rapidamente, com uma duração mais curta de sua atividade, até 5 horas. A velocidade de absorção da insulina lispro e consequentemente, o início de sua atividade, podem ser afetados pelo local de injeção e outras variáveis. A atividade hipoglicemiante da insulina lispro é comparável com a da insulina humana regular quando administradas a voluntários saudáveis por via intravenosa.

O início mais rápido da ação da insulina lispro e sua duração de ação mais curta comparados à insulina humana regular são mantidos em pacientes com insuficiência renal ou hepática.

Propriedades farmacocinéticas

Absorção e Biodisponibilidade: A insulina lispro é tão biodisponível quanto a insulina humana regular, com uma taxa absoluta de biodisponibilidade entre 55%-77%, inclusive com doses entre 0,1-0,2 U/Kg. Estudos em voluntários saudáveis e em pacientes com diabetes tipo 1 (insulino-dependentes), demonstraram que a insulina lispro é absorvida mais rapidamente do que a insulina humana regular (U-100). A insulina lispro foi absorvida em uma velocidade consistentemente mais rápida do que a insulina humana regular em voluntários saudáveis do sexo masculino, tomando 0,2 U/Kg de insulina humana regular ou insulina lispro nos tecidos subcutâneos abdominal, deltóide ou femoral, que são os três locais mais usados pelos diabéticos para aplicação de insulina. Após a administração abdominal de insulina lispro, a concentração sérica da droga é alta e a duração da ação é levemente menor que quando aplicada na região deltóide ou na coxa.

Distribuição: O volume de distribuição é idêntico ao da insulina humana regular, com uma taxa que varia de 0,26-0,36 L/Kg.

Metabolismo: Estudos sobre o metabolismo humano não foram realizados. Porém, estudos em animais indicam que o metabolismo da insulina lispro é idêntico ao da insulina humana regular.

Excreção: Quando a insulina lispro é administrada por via subcutânea, sua meia-vida é bem mais curta, comparada à insulina humana regular (1 *versus* 1,5 horas, respectivamente). Quando administradas por via intravenosa, a insulina lispro e a humana regular mostraram excreção dose-dependente idênticas, com uma meia-vida de 26 e 52 minutos em 0,1 U/Kg e 0,2 U/Kg, respectivamente.

CONTRAINDICAÇÕES

HUMALOG é contraindicado durante episódios de hipoglicemias e também aos pacientes que apresentem hipersensibilidade à insulina lispro ou a qualquer componente da fórmula.

ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

HUMALOG difere das demais insulinas porque tem uma estrutura única, um início de ação muito rápido e atividade de curta duração.

Pacientes recebendo HUMALOG poderão requerer alteração da dose em relação às outras insulinas usadas anteriormente.

Hipoglicemia: a hipoglicemia é a reação adversa mais comum que se observa com as insulinas, incluindo HUMALOG. Os primeiros sintomas de hipoglicemia podem ser diferentes ou menos pronunciados sob certas condições, tais como longa duração do diabetes, controle mais intenso do mesmo e uso de medicamentos.

Pacientes cuja glicemia é muito melhorada, por exemplo por intensificação da terapia com insulina, podem não apresentar alguns ou todos os sintomas alarmantes de hipoglicemia e devem ser advertidos sobre essa possibilidade.

Alguns pacientes que apresentaram reações hipoglicêmicas após a transferência de uma insulina de origem animal para uma insulina humana, relataram que os sintomas alarmantes precoces de hipoglicemia foram menos pronunciados ou diferentes dos experimentados com suas insulinas prévias. A não correção das reações hipoglicêmicas ou hiper-glicêmicas pode causar perda da consciência, coma ou morte.

A utilização de doses inadequadas ou a interrupção do tratamento, especialmente em diabéticos insulino-dependentes, podem levar à hiper-glicemia e cetoacidose diabética; condições que são potencialmente letais.

Alterações na terapia com insulina: qualquer mudança de insulina deverá ser feita cautelosamente e somente sob supervisão médica. Alterações na concentração, tipo (regular, NPH, 70/30, etc.), espécie (bovina, suína, humana, mista, análoga) ou método de fabricação (insulina derivada de ADN* recombinante *versus* animal) podem resultar na necessidade de uma alteração na dose prescrita de HUMALOG.

Doenças ou alterações emocionais: as necessidades de HUMALOG podem aumentar durante uma doença ou alterações emocionais.

Insuficiência renal ou hepática: na presença de insuficiência renal ou hepática, as necessidades de insulina podem diminuir.

Mudança nas atividades ou na dieta: poderá ser necessário um ajuste da dose se os pacientes aumentarem sua atividade física ou mudarem a dieta habitual.

Uso de uma Tiazolidinediona (TZD) em combinação com insulina: o uso de TZD em combinação com insulina está associado com o aumento do risco de edema e falência cardíaca, especialmente em pacientes com doença cardíaca subjacente.

Carcinogênese, mutagênese e danos à fertilidade: como ocorre com a insulina humana, estudos em animais realizados com HUMALOG, com um ano de duração, não produziram efeitos proliferativos ou tumores nos órgãos e tecidos, quando doses subcutâneas muito altas foram administradas nos testes de toxicidade crônica. Nos estudos em animais, não houve evidência de danos à fertilidade induzidos pelo HUMALOG.

Uso durante a gravidez (categoria B) e amamentação: a experiência de estudos clínicos em pacientes gestantes é limitada. Dados de um grande número de gestantes expostas à insulina lispro não indicam qualquer evento adverso na gravidez ou na saúde de fetos/recém-nascidos. É fundamental manter um controle adequado da paciente tratada com HUMALOG 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 o médico se estiverem grávidas ou se pretendem engravidar. O monitoramento cauteloso do controle da glicose, assim como da saúde geral é essencial em pacientes grávidas com diabetes. Aquelas que estiverem amamentando, podem necessitar de ajustes de doses, de dieta ou ambos. Muitas drogas, incluindo a insulina humana, são excretadas no leite humano; porém não se sabe se HUMALOG é excretado no leite humano em quantidades significativas.

O uso de HUMALOG em crianças menores de 3 anos não foi estudado. O uso deste medicamento nesta população específica deve ser sob supervisão médica.

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

As pacientes diabéticas que estejam grávidas ou amamentando podem necessitar de um ajuste de dose de insulina ou na dieta.

Informe imediatamente seu médico em caso de suspeita de gravidez.

Efeitos sobre a capacidade de dirigir e operar máquinas: não há nenhum efeito conhecido sobre a capacidade de dirigir automóveis ou de operar máquinas, quando se utiliza a dose terapêutica correta de insulina. A capacidade de concentração e reação do paciente pode estar

prejudicada como um resultado de hipoglicemia. Isso pode constituir um risco em situações onde essas habilidades são de especial importância (por exemplo, dirigir automóvel ou operar máquinas). Os pacientes devem ser avisados para tomarem cuidado e evitar a hipoglicemia enquanto dirigem, isso é particularmente importante para os que têm sinais alarmantes de hipoglicemia reduzidos ou ausentes ou têm episódios frequentes de hipoglicemia. Nessas circunstâncias, deve-se considerar a possibilidade de não dirigir.

Uso em idosos: de um número total de pacientes (n= 2.834) em oito estudos clínicos de insulina lispro, 12% (n= 338) tinham 65 anos ou mais. A maioria deles eram pacientes tipo 2. Os valores de HbA_{1c} e taxas de hipoglicemia não diferem com a idade. Estudos de farmacocinética/farmacodinâmica para verificar o efeito da idade na ação de insulina lispro não foram realizados.

Uso em crianças: em um estudo cruzado de 9 meses com crianças pré-púberes (n= 60), de 3 a 11 anos, controle glicêmico comparável como medido pela HbA_{1c} foi alcançado independente do grupo de tratamento: insulina humana regular 30 minutos antes das refeições 8,4%, insulina lispro imediatamente antes das refeições 8,4%, insulina lispro imediatamente após as refeições 8,5%. Em um estudo cruzado de 8 meses com adolescentes (n= 463), de 9 a 19 anos, controle glicêmico comparável como medido pela HbA_{1c} foi alcançado independente do grupo de tratamento: insulina humana regular 30 a 45 minutos antes das refeições 8,7% e insulina lispro imediatamente antes das refeições 8,7%. A incidência de hipoglicemia foi similar nos três regimes de tratamento. Ajuste da insulina basal pode ser requerido.

Pacientes com insuficiência renal: alguns estudos com insulina humana mostraram níveis aumentados de insulina circulante em pacientes com insuficiência renal. Em um estudo de 25 pacientes com diabetes tipo 2 e uma ampla variação da função renal, as diferenças farmacocinéticas entre insulina lispro e insulina humana regular foram geralmente mantidas. Entretanto, a sensibilidade dos pacientes à insulina mudou, com uma resposta aumentada à insulina com a diminuição da função renal. Monitoramento cuidadoso da glicose e ajustes de dose de insulina, incluindo insulina lispro, podem ser necessárias em pacientes com disfunção renal.

Pacientes com insuficiência hepática: alguns estudos com insulina humana mostraram níveis aumentados de insulina circulante em pacientes com insuficiência hepática. Em um estudo de 22 pacientes com diabetes tipo 2, a função hepática prejudicada não afetou a absorção subcutânea ou a disposição geral da insulina lispro quando comparado a pacientes sem história de disfunção hepática. Neste estudo, a insulina lispro manteve sua absorção e eliminação mais rápidas quando comparada à insulina humana regular. Monitoramento cuidadoso da glicose e ajustes de dose de insulina, incluindo insulina lispro, podem ser necessárias em pacientes com disfunção hepática.

Este medicamento pode causar doping.

INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

As necessidades de insulina podem aumentar se o paciente estiver tomando outras drogas hiperglicemiantes, tais como contraceptivos orais, corticosteroides ou estiverem sob terapia de reposição de hormônio tireoideano. As necessidades de insulina podem ser diminuídas na presença de medicamentos, tais como agentes antidiabéticos orais, salicilatos, antibióticos sulfas e alguns antidepressivos (inibidores da monoaminoxidase), inibidores da enzima conversora de angiotensina e bloqueadores do receptor da angiotensina II, bloqueadores beta-adrenérgicos, inibidores da função pancreática (por exemplo, octreotideo) e álcool.

Bloqueadores beta-adrenérgicos podem mascarar os sintomas de hipoglicemia em alguns pacientes.

Em pacientes com diabetes tipo 2 usando as doses máximas de sulfonilureias, os estudos mostraram que a adição de insulina lispro reduz显著mente a HbA_{1c} comparado com pacientes que continuaram o tratamento só com sulfonilureia.

O médico deve ser consultado quando utilizar outros medicamentos além da insulina lispro.

Não foram estudados os efeitos da mistura de insulina lispro com insulinas de origem animal.

O consumo de bebidas alcoólicas pode causar hipoglicemia em usuários de insulina.

Alterações na alimentação podem afetar a dose usual de HUMALOG.

Nenhum estudo clínico foi conduzido com o propósito de investigar a possível interação entre HUMALOG e fitoterápicos, nicotina, exames laboratoriais e não laboratoriais (ver também **ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES**).

CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Os refis fechados de HUMALOG devem ser armazenados em um refrigerador (de 2 a 8°C), mas não no congelador. Proteger da luz. Nestas condições o prazo de validade é de 36 meses.

Não usar HUMALOG se tiver sido congelado.

A caneta e o refil EM USO devem ser mantidos fora da geladeira, em local o mais fresco possível (abaixo de 30°C), longe do calor e da luz direta.

Os refis abertos não refrigerados devem ser descartados após 28 dias, mesmo se ainda contiverem produto.

Após aberto, válido por 28 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.

Aspecto físico

HUMALOG é um líquido claro e incolor, de aparência e consistência semelhantes à água.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

POSOLOGIA E MODO DE USAR

Posologia

O médico determinará qual a dose de HUMALOG a ser usada, de acordo com as necessidades metabólicas de cada paciente, hábitos alimentares e outras variáveis de estilo de vida.

Modo de usar

O início rápido da atividade de HUMALOG permite que sua administração seja feita mais próxima a uma refeição (até 15 minutos antes) quando comparado à insulina regular (30 minutos antes da refeição). Em casos especiais, HUMALOG pode ser administrado imediatamente após a refeição.

HUMALOG pode ser administrado em combinação com uma insulina de ação mais prolongada, ou com sulfonilureias orais sob supervisão médica.

HUMALOG por via subcutânea não deve ser misturado a nenhuma preparação de insulinas exceto insulina NPH.

HUMALOG deve ser administrado por via subcutânea incluindo o uso em bombas de infusão subcutânea contínua. Se necessário, a insulina lispro pode ser administrada por via intravenosa sob supervisão médica.

A administração subcutânea deve ser na parte superior dos braços, coxas, nádegas ou no abdome. Alternar os locais de injeção, de maneira que o mesmo local não seja utilizado aproximadamente, mais que uma vez por mês. Tomar cuidado para que não seja atingido nenhum vaso sanguíneo ao se injetar HUMALOG. Os pacientes devem ser orientados quanto às técnicas apropriadas de injeção.

Antes da retirada de cada dose, examine a aparência do refil. HUMALOG é um líquido claro e incolor, de aparência e consistência semelhantes à água. **Não usar** se a solução estiver turva, viscosa, levemente corada ou com partículas visíveis.

Estudos em crianças com *diabetes mellitus* usando HUMALOG mostraram um melhor controle da glicemia pós-prandial mantendo um perfil de segurança similar quando comparado com crianças usando insulina humana regular.

Na presença de insuficiência hepática ou renal, as necessidades de insulina podem diminuir. Entretanto, o início mais rápido da ação de HUMALOG e sua duração de ação mais curta comparados à insulina humana regular são mantidos em pacientes com insuficiência renal ou hepática.

REAÇÕES ADVERSAS

Estudos clínicos comparando a insulina lispro com a insulina humana regular não demonstraram diferenças na frequência de eventos adversos entre ambos os tratamentos.

Reação comum (> 1/100 e < 1/10):

Organismo como um todo: reações alérgicas.

Pele e estruturas: reação no local da injeção, lipodistrofia, prurido e erupção cutânea. A alergia local como vermelhidão, inchaço ou prurido pode ocorrer no local da injeção. Estas reações menores geralmente desaparecem em poucos dias ou semanas. Em alguns casos, estas reações podem estar relacionadas a outros fatores, tais como irritação causada por substâncias para limpeza da pele ou técnicas inadequadas de injeção.

A alergia sistêmica é menos comum, mas é potencialmente mais grave. A alergia generalizada à insulina pode causar erupção em todo o corpo, dispneia, chiado, queda na pressão sanguínea, pulso acelerado ou sudorese. Casos graves de alergia generalizada podem causar risco de morte.

Outros: A hipoglicemia é uma das reações adversas mais frequentes da terapia com insulinas, experimentadas pelos pacientes com diabetes. A hipoglicemia grave pode levar à perda da consciência e, em casos extremos, à morte (ver **ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES**).

Casos de edema foram relatados com terapia de insulina, especialmente em pacientes com controle metabólico previamente ruim e que melhoraram através da intensificação da terapia com insulina.

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.

SUPERDOSE

A superdose com insulina pode causar hipoglicemia acompanhada por sintomas que podem incluir apatia, confusão, palpitações, sudorese, vômito e cefaleia.

A hipoglicemia pode ocorrer como resultado de um excesso de insulina em relação à ingestão de alimentos, ao dispêndio de energia ou ambos. Os episódios leves de hipoglicemia geralmente podem ser tratados com glicose oral. Podem ser necessários ajustes na dose, dieta alimentar ou exercícios físicos. Episódios mais graves como convulsões e coma podem ser tratados com glucagon por via subcutânea/intramuscular ou com glicose concentrada via intravenosa. Pode ser necessária uma ingestão controlada 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.

Registro MS - 1.1260.0008

Farm. Resp.: Márcia A. Preda – CRF-SP nº 19189

Fabricado por:

LILLY FRANCE S.A.S. - Fegersheim - França

Importado e Registrado por:

ELI LILLY DO BRASIL LTDA.

Av. Morumbi, 8264 - São Paulo, SP - Brasil

CNPJ 43.940.618/0001-44

Venda sob prescrição médica.



Histórico de alteração para a bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
15/04/2013	0286802/13-4	Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	15/04/2013	0286802/13-4	Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	15/04/2013	<ul style="list-style-type: none"> - APRESENTAÇÕES - ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES - INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS - CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO - POSOLOGIA E MODO DE USAR - REAÇÕES ADVERSAS - SUPERDOSE - DIZERES LEGAIS 	VPS	Frasco 10 mL e Refil 3 mL
21/08/2014		Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	21/08/2014		Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	21/08/2014	<ul style="list-style-type: none"> - APRESENTAÇÕES - CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO - POSOLOGIA E MODO DE USAR - DIZERES LEGAIS 	VPS	Frasco 10 mL e Refil 3 mL