

Humalog[®] Mix 25

Eli Lilly do Brasil Ltda.

**Suspensão injetável
Refis de 3 mL**



HUMALOG® MIX 25

insulina lispro

(25% de insulina lispro e 75% de insulina lispro protamina)

derivada de ADN* recombinante

D.C.B. 04920

APRESENTAÇÕES

HUMALOG MIX 25 é uma suspensão de cor branca constituída de 25% de solução de insulina lispro e 75% de suspensão de insulina lispro protamina (NPL), em uma concentração de 100 unidades/mL (U-100) de insulina lispro (derivada de ADN* recombinante).

Está disponível em embalagem contendo 5 refis de vidro com 3,0 mL de suspensão, para uso em canetas compatíveis para administração de insulina.

EXCLUSIVAMENTE PARA ADMINISTRAÇÃO SUBCUTÂNEA

USO ADULTO ACIMA DE 18 ANOS

COMPOSIÇÃO

Cada mL contém:

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

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

* ADN = Ácido Desoxirribonucleico

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

INDICAÇÃO

HUMALOG MIX 25 é indicado no tratamento de pacientes com *diabetes mellitus* para o controle da hiperglicemia.

RESULTADOS DE EFICÁCIA

Um estudo realizado durante 6 meses comparou o controle glicêmico quando os pacientes eram tratados com: (1) duas formulações de insulinas pré-misturadas contendo insulina lispro e uma nova formulação de insulina lispro, a insulina lispro protamina (NPL), e (2) duas formulações pré-misturadas de insulina humana: uma de insulina humana na proporção de 50/50 e outra insulina humana na proporção de 70/30. Cem indivíduos, sendo 37 deles portadores de *diabetes mellitus* tipo 1 e 63 portadores de *diabetes mellitus* tipo 2, foram tratados com misturas de insulina lispro. A insulina lispro 50/50 (50% de insulina lispro e 50% de insulina NPL) e a insulina humana 50/50 [50% de insulina regular e 50% de insulina protamina neutra de Hagedorn (NPH)] foram administradas antes do café da manhã. Já a insulina lispro 25/75 (25% de insulina lispro e 75% de NPL) e a insulina humana 70/30 (30% de insulina regular e 70% de insulina NPH) foram administradas antes do jantar. A glicose sanguínea (GS), episódios hipoglicêmicos, as doses de insulina, o controle de doses antes das refeições e a hemoglobina A_{1c} foram mensuradas. As doses médias das misturas de insulina lispro e de insulina humana foram inteiramente similares para os dois subgrupos de diabetes estudados. Porém, comparadas com as misturas de insulinas humanas, a administração da mistura de insulina lispro administrada 2 vezes ao dia resultou em: uma melhora do controle glicêmico pós-prandial, um controle glicêmico similar e hipoglicemia noturna menor, bem como a possibilidade da conveniência das aplicações de insulinas mais próximas dos horários das refeições.

Outro estudo realizado por Koivisto e equipe comparou a resposta da glicose após o café da manhã em 22 pacientes portadores de diabetes tipo 2 e em 10 indivíduos não portadores de diabetes, recebendo: uma baixa mistura (LM) de insulina na proporção de 25% de insulina lispro e 75% de insulina NPL, uma mistura de insulina humana na proporção de 30% de insulina humana regular e 70% de insulina NPH ou apenas recebendo a insulina NPH. Após a

administração da insulina LM, a área sob a curva da glicose sérica foi significativamente menor do que aquela após a administração da insulina humana 70/30 e NPH ($p=0,008$ e $0,003$; respectivamente). Além disso, um pequeno aumento no pico sérico da glicose aconteceu com a administração da insulina LM ($4,2 \pm 0,4$ mmol/L) do que com a insulina humana 70/30 ($52 \pm 0,3$ mmol/L) ou NPH ($6,3 \pm 0,2$ mmol/L). Os investigadores concluíram que a administração da insulina LM resulta em um melhor controle da glicose pós-prandial, que é mais próximo da resposta fisiológica, que as terapias com a insulina humana 70/30 ou NPH.

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 MIX 25 consiste de cristais de insulina zínica lispro dissolvidos em um líquido claro.

HUMALOG MIX 25 é uma mistura de insulina lispro (um agente de ação rápida na redução da glicose sanguínea) com uma suspensão de insulina lispro protamina (um agente de ação intermediária na redução da glicose sanguínea).

Propriedades Farmacocinéticas: A farmacocinética da insulina lispro reflete um composto que é rapidamente absorvido e atinge níveis sanguíneos máximos 30 a 70 minutos após uma injeção subcutânea. A farmacocinética da suspensão de insulina lispro protamina é consistente com a de uma insulina de ação intermediária como a NPH. A farmacocinética do HUMALOG MIX 25 é representativa das propriedades farmacocinéticas individuais dos dois componentes.

Propriedades Farmacodinâmicas: 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 rápido e uma duração mais curta da atividade hipoglicemiante que a insulina humana regular. 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 (15 minutos antes) quando comparada com a insulina regular (30 a 45 minutos antes da refeição). A velocidade de absorção da insulina lispro, e consequentemente o início de atividade, pode ser afetado pelo local da injeção e por outras variáveis.

Os resultados de um estudo *clamp* de glicose em voluntários saudáveis mostraram que os perfis de absorção e de atividade da insulina lispro protamina (NPL) são similares aos da suspensão isófana de insulina humana (NPH). Os perfis farmacocinéticos e farmacodinâmicos das misturas de insulina lispro/NPL foram investigados em outro estudo *clamp* da glicose. A atividade rápida da insulina lispro foi mantida em cada mistura. Além disso, cada mistura demonstrou um perfil farmacocinético e glicodinâmico diferente.

A principal atividade das insulinas, incluindo a insulina lispro protamina e mistura de insulina lispro com uma suspensão de insulina lispro protamina, é a regulação do metabolismo da 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 proteico. No fígado, a insulina promove a captação e armazenagem da glicose na forma de glicogênio, inibe a gliconeogênese e promove a conversão do excesso de glicose em gordura.

CONTRAINDICAÇÕES

HUMALOG MIX 25 é contraindicado durante episódios de hipoglicemia e também aos pacientes que apresentem hipersensibilidade à insulina lispro ou a qualquer excipiente contido na formulação.

ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

HUMALOG MIX 25 difere das outras misturas de insulina porque a mistura contém insulina lispro, a qual tem um início rápido de ação. Pacientes recebendo HUMALOG MIX 25 poderão requerer alteração na dose em relação às outras insulinas usadas anteriormente. Se for

necessário um ajuste, este deverá ocorrer com a primeira dose ou durante as primeiras semanas ou meses.

Hipoglicemia: A hipoglicemia é a reação adversa mais comum que se observa com as insulinas, incluindo o HUMALOG MIX 25. Os primeiros sintomas de hipoglicemia podem ser diferentes ou menos pronunciados sob certas condições, tais como longa duração ou um controle mais intenso do *diabetes mellitus*.

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 hiperglicêmicas 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 hiperglicemia e cetoacidose diabética, condições que são potencialmente letais.

Alterações na terapia com insulina: Qualquer mudança na terapia com insulina deverá ser feita cuidadosamente e somente sob supervisão médica. Alterações na concentração, marca (fabricante), tipo (regular, NPH, 70/30), espécie (animal, bovina, suína, mista, humana, análoga à insulina humana) e/ou no método de fabricação podem resultar na necessidade de uma alteração na dose.

Doenças ou alterações emocionais: As necessidades do uso de insulina durante uma doença ou alterações emocionais podem aumentar.

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

Mudanças na dieta ou nas atividades: Pode ser necessário um ajuste de dose caso os pacientes alterem sua atividade física ou sua 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 com insulina lispro com um ano de duração não apresentaram efeitos proliferativos ou tumores em órgãos e tecidos, quando administradas doses subcutâneas muito altas nos testes de toxicidade crônica. A insulina lispro não foi mutagênica em uma série de testes *in vitro* e *in vivo*. Nos estudos em animais, não houve evidência de danos à fertilidade induzidos pela insulina lispro.

Uso durante a gravidez (categoria B) e amamentação: Não foram realizados estudos clínicos com a HUMALOG MIX 25 em mulheres grávidas. 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. As necessidades de insulina geralmente diminuem durante o primeiro trimestre e aumentam durante o segundo e terceiro trimestres. As pacientes com diabetes devem ser aconselhadas a informarem ao médico se estão grávidas ou se pretendem engravidar. O monitoramento cauteloso do controle da glicose, assim como da saúde geral, é essencial em pacientes grávidas com diabetes.

Pacientes que estão amamentando podem necessitar de ajustes na dose de insulina, na dieta ou em ambas. Não se sabe se a insulina lispro ou insulina lispro protamina é excretada em quantidade significativa no leite humano. Muitas drogas, incluindo a insulina humana, são excretadas no leite humano.

Não é recomendado o uso de HUMALOG MIX 25 em pacientes pediátricos menores de 18 anos, devido a falta de dados de segurança e eficácia.

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

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 advertidos a tomarem cuidados e evitar a hipoglicemia enquanto dirigem. Isso é particularmente importante para aqueles que possuem sinais alarmantes de hipoglicemia reduzidos ou ausentes ou tenham episódios frequentes de hipoglicemia. Nessas circunstâncias, deve-se considerar a possibilidade de não dirigir.

Uso em idosos: Os estudos clínicos com a mistura de insulina lispro com uma suspensão de insulina lispro protamina não incluíram um número suficiente de pacientes com idade maior ou igual a 65 anos para determinar se este tipo de população responde de forma diferente aos pacientes jovens. Em geral, a escolha da dose para pacientes idosos deve ser levada em consideração devido a grande frequência de diminuição da função hepática, renal ou cardíaca, a doenças concomitantes e/ou de outro tipo de terapia medicamentosa nesta população.

Pacientes com insuficiência renal: Os efeitos da insuficiência renal sobre a farmacocinética e a glicodinâmica da mistura de insulina lispro com uma suspensão de insulina lispro protamina não foram estudados. Em um estudo de 25 pacientes com diabetes tipo 2 e uma ampla variação da função renal, as diferenças farmacocinéticas entre a insulina lispro e a 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 cauteloso da glicose e ajustes de dose de insulina, incluindo HUMALOG MIX 25, podem ser necessários em pacientes com disfunção renal.

Uso em crianças: Não foram estabelecidas a segurança e a eficácia em pacientes com menos de 18 anos de idade.

Pacientes com insuficiência hepática: Alguns estudos com insulina humana mostraram níveis aumentados de insulina circulante em pacientes com insuficiência hepática. Os efeitos da insuficiência hepática sobre a farmacocinética e a glicodinâmica da mistura de insulina lispro com uma suspensão de insulina lispro protamina não foram estudados. Entretanto, em um estudo de 22 pacientes com diabetes tipo 2, a função hepática prejudicada não afetou a absorção subcutânea ou a disposição geral de insulina lispro quando comparado a pacientes sem história de disfunção hepática. Naquele estudo, insulina lispro manteve sua absorção e eliminação mais rápidas quando comparado à insulina humana regular. Monitoramento cauteloso da glicose e ajustes de dose de insulina, incluindo HUMALOG MIX 25, podem ser necessários 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, alguns antidepressivos (inibidores da monoaminoxidase), inibidores da enzima conversora de angiotensina, bloqueadores do receptor da angiotensina II, bloqueadores beta-adrenérgicos, inibidores da função pancreática (por ex.: octreotideo) e álcool. Os bloqueadores beta-adrenérgicos podem mascarar os sintomas de hipoglicemia em alguns pacientes.

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

Alterações na alimentação podem afetar a dose usual de HUMALOG MIX 25.

Nenhum estudo clínico foi conduzido com o propósito de investigar a possível interação entre HUMALOG MIX 25 e fitoterápicos, nicotina, exames laboratoriais e não laboratoriais (ver também **ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES**).

CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Os refis fechados de HUMALOG MIX 25 devem ser armazenados em um refrigerador (2 a 8°C), mas não no congelador. Nestas condições, o prazo de validade é de 36 meses. Não usar o HUMALOG MIX 25 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 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 MIX 25 é uma suspensão de cor branca. Portanto, deve apresentar-se uniformemente turva ou leitosa.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

POSOLOGIA E MODO DE USAR

Posologia

A dose de HUMALOG MIX 25 é determinada pelo médico de acordo com as necessidades do paciente.

O início rápido de atividade da insulina lispro permite que a administração do HUMALOG MIX 25 seja mais próxima a uma refeição (15 minutos antes) quando comparada com as misturas contendo insulina regular (30 a 45 minutos antes da refeição).

A mistura de HUMALOG MIX 25 com outros tipos de insulina não foi estudada.

Modo de usar

HUMALOG MIX 25 deve ser administrado por via subcutânea.

Atenção: Sob nenhuma circunstância, HUMALOG MIX 25 deve ser administrado por via intravenosa.

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 MIX 25. Os pacientes devem ser orientados quanto às técnicas apropriadas de injeção.

Os refis de HUMALOG MIX 25 devem ser examinados frequentemente. Antes da retirada de cada dose, examine a aparência do refil. NÃO USAR se a insulina (material branco) permanecer visivelmente separada do líquido ou se apresentar partículas brancas sólidas presas ao fundo ou nas paredes do refil, dando uma aparência de congelado.

REAÇÕES ADVERSAS

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

Reação comum (> 1/100 e < 1/10):

De acordo com os estudos clínicos, as seguintes reações adversas podem estar possivelmente associadas à insulina.

Organismo como um todo: Reações alérgicas.

Pele e apêndices: Reação no local da injeção, lipodistrofia, prurido e erupção cutânea. Pode ocorrer alergia local como vermelhidão, inchaço ou prurido no local da injeção. Estas reações menores geralmente desaparecem em poucos dias ou em poucas 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 na aplicação de injeção.

A alergia sistêmica à insulina 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 arterial, pulso acelerado ou sudorese. Casos graves de reação alérgica 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

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

Tratamento: 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 posologia, nos parâmetros alimentares ou nos exercícios. Os episódios mais graves como convulsões e coma podem ser tratados com glucagon por via subcutânea/intramuscular ou com glicose concentrada por via intravenosa. Pode ser necessária uma ingestão controlada de carboidratos e observação, porque a hipoglicemia pode recidivar após uma aparente recuperação clínica.

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

Registro MS - 1.1260.0179

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.

Esta bula foi aprovada pela ANVISA em 21/10/2013



Humalog[®] Mix 25

Eli Lilly do Brasil Ltda.

Suspensão injetável

**Canetas injetoras descartáveis, cada qual acoplada a
um refil individual de 3 mL.**



HUMALOG® MIX 25 KWIKPEN

insulina lispro

(25% de insulina lispro e 75% de insulina lispro protamina)

derivada de ADN* recombinante

D.C.B. 04920

APRESENTAÇÕES

HUMALOG MIX 25 KWIKPEN é uma suspensão de cor branca constituída de 25% de solução de insulina lispro e 75% de suspensão de insulina lispro protamina (NPL), em uma concentração de 100 unidades/mL (U-100) de insulina lispro (derivada de ADN* recombinante).

É apresentado sob a forma de caneta injetora descartável (sistema de aplicação descartável) contendo um refil de vidro de 3 mL. Cada embalagem contém 1 ou 5 canetas injetoras descartáveis, cada qual acoplada a um refil individual.

EXCLUSIVAMENTE PARA ADMINISTRAÇÃO SUBCUTÂNEA

USO ADULTO ACIMA DE 18 ANOS

COMPOSIÇÃO

Cada mL contém:

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

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

* ADN = Ácido Desoxirribonucleico

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

INDICAÇÃO

HUMALOG MIX 25 KWIKPEN é indicado no tratamento de pacientes com *diabetes mellitus* para o controle da hiperglicemia.

RESULTADOS DE EFICÁCIA

Um estudo realizado durante 6 meses comparou o controle glicêmico quando os pacientes eram tratados com: (1) duas formulações de insulinas pré-misturadas contendo insulina lispro e uma nova formulação de insulina lispro, a insulina lispro protamina (NPL), e (2) duas formulações pré-misturadas de insulina humana: uma de insulina humana na proporção de 50/50 e outra insulina humana na proporção de 70/30. Cem indivíduos, sendo 37 deles portadores de *diabetes mellitus* tipo 1 e 63 portadores de *diabetes mellitus* tipo 2, foram tratados com misturas de insulina lispro. A insulina lispro 50/50 (50% de insulina lispro e 50% de insulina NPL) e a insulina humana 50/50 (50% de insulina regular e 50% de insulina protamina neutra de Hagedorn [NPH]) foram administradas antes do café da manhã. Já a insulina lispro 25/75 (25% de insulina lispro e 75% de NPL) e a insulina humana 70/30 (30% de insulina regular e 70% de insulina NPH) foram administradas antes do jantar. A glicose sanguínea (GS), episódios hipoglicêmicos, as doses de insulina, o controle de doses antes das refeições e a hemoglobina A_{1c} foram mensuradas. As doses médias das misturas de insulina lispro e de insulina humana foram inteiramente similares para os dois subgrupos de diabetes estudados. Porém, comparadas com as misturas de insulinas humanas, a administração da mistura de insulina lispro administrada 2 vezes ao dia resultou em: uma melhora do controle glicêmico pós-prandial, um controle glicêmico similar e hipoglicemia noturna menor; bem como a possibilidade da conveniência das aplicações de insulinas mais próximas dos horários das refeições.

Outro estudo realizado por Koivisto e equipe comparou a resposta da glicose após o café da manhã em 22 pacientes portadores de diabetes tipo 2 e em 10 indivíduos não portadores de diabetes, recebendo: uma baixa mistura (LM) de insulina na proporção de 25% de insulina lispro e 75% de insulina NPL, uma mistura de insulina humana na proporção de 30% de

insulina humana regular e 70% de insulina NPH ou apenas recebendo a insulina NPH. Após a administração da insulina LM, a área sob a curva da glicose sérica foi significativamente menor do que aquela após a administração da insulina humana 70/30 e NPH ($p=0,008$ e $0,003$; respectivamente). Além disso, um pequeno aumento no pico sérico da glicose aconteceu com a administração da insulina LM ($4,2 \pm 0,4$ mmol/L) do que com a insulina humana 70/30 ($52 \pm 0,3$ mmol/L) ou NPH ($6,3 \pm 0,2$ mmol/L). Os investigadores concluíram que a administração da insulina LM resulta em um melhor controle da glicose pós-prandial, que é mais próximo da resposta fisiológica, que as terapias com a insulina humana 70/30 ou NPH.

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 MIX 25 KWIKPEN consiste de cristais de insulina zíncica lispro dissolvidos em um líquido claro.

HUMALOG MIX 25 KWIKPEN é uma mistura de insulina lispro (um agente de ação rápida na redução da glicose sanguínea) com uma suspensão de insulina lispro protamina (um agente de ação intermediária na redução da glicose sanguínea).

Propriedades Farmacocinéticas: A farmacocinética da insulina lispro reflete um composto que é rapidamente absorvido e atinge níveis sanguíneos máximos 30 a 70 minutos após uma injeção subcutânea. A farmacocinética da suspensão de insulina lispro protamina é consistente com a de uma insulina de ação intermediária como a NPH. A farmacocinética do HUMALOG MIX 25 KWIKPEN é representativa das propriedades farmacocinéticas individuais dos dois componentes.

Propriedades Farmacodinâmicas: A insulina lispro tem mostrado ser equipotente à insulina humana em base molar. Estudos realizados em voluntários sadios e em pacientes com diabetes mostraram que a insulina lispro possui um início de ação, um pico mais rápido e uma duração mais curta da atividade hipoglicemiante que a insulina humana regular. 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 (15 minutos antes), quando comparada com a insulina regular (30 a 45 minutos antes da refeição). A velocidade de absorção da insulina lispro e, conseqüentemente, o início de atividade, podem ser afetados pelo local da injeção e por outras variáveis.

Os resultados de um estudo *clamp* de glicose em voluntários sadios mostraram que os perfis de absorção e de atividade da insulina lispro protamina são similares aos da suspensão isófana de insulina humana (NPH). Os perfis farmacocinéticos e farmacodinâmicos das misturas de insulina lispro/insulina lispro protamina foram investigados em um outro estudo *clamp* da glicose. A atividade rápida da insulina lispro foi mantida em cada mistura. Além disso, cada mistura demonstrou um perfil farmacocinético e glicodinâmico diferente.

A principal atividade das insulinas, incluindo a insulina lispro protamina e mistura de insulina lispro com uma suspensão de insulina lispro protamina, é a regulação do metabolismo da 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 proteico. No fígado, a insulina promove a captação e armazenagem da glicose na forma de glicogênio, inibe a gliconeogênese e promove a conversão do excesso de glicose em gordura.

CONTRAINDICAÇÕES

HUMALOG MIX 25 KWIKPEN é contraindicado durante episódios de hipoglicemia e também aos pacientes que apresentem hipersensibilidade à insulina lispro ou a qualquer excipiente contido na formulação.

ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

HUMALOG MIX 25 KWIKPEN difere das outras misturas de insulina porque a mistura contém insulina lispro, a qual tem um início rápido de ação. Pacientes recebendo HUMALOG MIX 25 KWIKPEN poderão requerer alteração na dose em relação às outras insulinas usadas anteriormente. Se for necessário um ajuste, este deverá ocorrer com a primeira dose ou durante as primeiras semanas ou meses.

Hipoglicemia: A hipoglicemia é a reação adversa mais comum que se observa com as insulinas, incluindo o HUMALOG MIX 25 KWIKPEN. Os primeiros sintomas de hipoglicemia podem ser diferentes ou menos pronunciados sob certas condições, tais como longa duração ou um controle mais intenso do *diabetes mellitus*.

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 hiperglicêmicas 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 hiperglicemia e cetoacidose diabética, condições que são potencialmente letais.

Alterações na terapia com insulina: Qualquer mudança na terapia com insulina deverá ser feita cuidadosamente e somente sob supervisão médica. Alterações na concentração, marca (fabricante), tipo (regular, NPH, 70/30), espécie (animal, bovina, suína, mista, humana, análoga à insulina humana) e/ou no método de fabricação podem resultar na necessidade de uma alteração na dose.

Doenças ou alterações emocionais: As necessidades do uso de insulina durante uma doença ou alterações emocionais podem aumentar.

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

Mudanças na dieta ou nas atividades: Pode ser necessário um ajuste de dose caso os pacientes alterem sua atividade física ou sua 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 com insulina lispro com um ano de duração não apresentaram efeitos proliferativos ou tumores em órgãos e tecidos, quando administradas doses subcutâneas muito altas nos testes de toxicidade crônica. A insulina lispro não foi mutagênica em uma série de testes *in vitro* e *in vivo*. Nos estudos em animais, não houve evidência de danos à fertilidade induzidos pela insulina lispro.

Uso durante a gravidez (categoria B) e amamentação: Não foram realizados estudos clínicos com o HUMALOG MIX 25 KWIKPEN em mulheres grávidas. Dados de um grande número de gestantes expostas à insulina lispro não indicam qualquer efeito adverso na gravidez ou na saúde de fetos/recém-nascidos. As necessidades de insulina geralmente diminuem durante o primeiro trimestre e aumentam durante o segundo e terceiro trimestres. As pacientes com diabetes devem ser aconselhadas a informarem ao médico se estão grávidas ou se pretendem engravidar. O monitoramento cauteloso do controle da glicose, assim como da saúde geral, é essencial em pacientes grávidas com diabetes.

Pacientes que estão amamentando podem necessitar de ajustes na dose de insulina, na dieta ou em ambas. Não se sabe se a insulina lispro ou insulina lispro protamina é excretada em quantidade significativa no leite humano. Muitas drogas, incluindo a insulina humana, são excretadas no leite humano.

Não é recomendado o uso de HUMALOG MIX 25 KWIKPEN em pacientes pediátricos menores de 18 anos, devido a falta de dados de segurança e eficácia.

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

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 advertidos a tomarem cuidados e evitar a hipoglicemia enquanto dirigem. Isso é particularmente importante para aqueles que possuem sinais alarmantes de hipoglicemia reduzidos ou ausentes, ou tenham episódios frequentes de hipoglicemia. Nessas circunstâncias, deve-se considerar a possibilidade de não dirigir.

Uso em idosos: Os estudos clínicos com a mistura de insulina lispro com uma suspensão de insulina lispro protamina não incluíram um número suficiente de pacientes com idade maior ou igual a 65 anos para determinar se este tipo de população responde de forma diferente aos pacientes jovens. Em geral, a escolha da dose para pacientes idosos deve ser levada em consideração devido a grande frequência de diminuição da função hepática, renal ou cardíaca; a doenças concomitantes e/ou de outro tipo de terapia medicamentosa nesta população.

Pacientes com insuficiência renal: Os efeitos da insuficiência renal sobre a farmacocinética e a glicodinâmica da mistura de insulina lispro com uma suspensão de insulina lispro protamina não foram estudados. Em um estudo de 25 pacientes com diabetes tipo 2 e uma ampla variação da função renal, as diferenças farmacocinéticas entre a insulina lispro e a 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 cauteloso da glicose e ajustes de dose de insulina, incluindo HUMALOG MIX 25 KWIKPEN, podem ser necessárias em pacientes com disfunção renal.

Uso em crianças: Não foram estabelecidas a segurança e a eficácia em pacientes com menos de 18 anos de idade.

Pacientes com insuficiência hepática: Alguns estudos com insulina humana mostraram níveis aumentados de insulina circulante em pacientes com insuficiência hepática. Os efeitos da insuficiência hepática sobre a farmacocinética e a glicodinâmica da mistura de insulina lispro com uma suspensão de insulina lispro protamina não foram estudados. Entretanto, em um estudo de 22 pacientes com diabetes tipo 2, a função hepática prejudicada não afetou a absorção subcutânea ou a disposição geral de insulina lispro quando comparado a pacientes sem história de disfunção hepática. Naquele estudo, insulina lispro manteve sua absorção e eliminação mais rápidas quando comparado à insulina humana regular. Monitoramento cauteloso da glicose e ajustes de dose de insulina, incluindo HUMALOG MIX 25 KWIKPEN, podem ser necessários 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, alguns antidepressivos (inibidores da monoaminoxidase), inibidores da enzima conversora de angiotensina, bloqueadores do receptor da angiotensina II, bloqueadores beta-adrenérgicos, inibidores da função pancreática (por ex.: octreotideo) e álcool. Os bloqueadores beta-adrenérgicos podem mascarar os sintomas de hipoglicemia em alguns pacientes.

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

Alterações na alimentação podem afetar a dose usual de HUMALOG MIX 25 KWIKPEN.

Nenhum estudo clínico foi conduzido com o propósito de investigar a possível interação entre HUMALOG MIX 25 KWIKPEN e fitoterápicos, nicotina, exames laboratoriais e não laboratoriais (ver também **ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES**).

CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Produto lacrado: Deve-se guardar HUMALOG MIX 25 KWIKPEN 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 use HUMALOG MIX 25 KWIKPEN se tiver sido congelada.

Produto em uso: O HUMALOG MIX 25 KWIKPEN que estiver em uso deve ser mantido à temperatura ambiente, em local o mais fresco possível (abaixo de 30°C), protegido da luz e calor, por até 28 dias. Não refrigerar.

Após 28 dias, o HUMALOG MIX 25 KWIKPEN deve ser descartado, mesmo se contiver insulina no interior do seu refil.

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 MIX 25 KWIKPEN é uma suspensão de cor branca. Portanto, deve apresentar-se uniformemente turva ou leitosa.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

POSOLOGIA E MODO DE USAR

Posologia

A dose de HUMALOG MIX 25 KWIKPEN é determinada pelo médico de acordo com as necessidades do paciente.

O início rápido de atividade da insulina lispro permite que a administração do HUMALOG MIX 25 KWIKPEN seja mais próxima a uma refeição (15 minutos antes), quando comparada com as misturas contendo insulina regular (30 a 45 minutos antes da refeição).

Modo de usar

HUMALOG MIX 25 KWIKPEN deve ser administrado por via subcutânea.

Atenção: Sob nenhuma circunstância o HUMALOG MIX 25 KWIKPEN deve ser administrado por via intravenosa.

A administração subcutânea deve ser na parte superior dos braços, coxas, nádegas ou no abdome. Alternar os locais de injeção. Tomar cuidado para que não seja atingido nenhum vaso sanguíneo ao se injetar HUMALOG MIX 25 KWIKPEN. Os pacientes devem ser orientados quanto às técnicas apropriadas de injeção.

Verifique sempre a embalagem externa e o rótulo de HUMALOG MIX 50 KWIKPEN. Antes do uso de cada dose, examine a aparência do líquido presente no refil que se encontra inserido na caneta. NÃO USAR se a insulina (material branco) permanecer visivelmente separada do líquido, se apresentar partículas brancas sólidas presas ao fundo ou nas paredes do refil, dando uma aparência de congelado.

Para informações sobre como utilizar caneta injetora descartável, consultar o MANUAL DO USUÁRIO que acompanha o produto.

REAÇÕES ADVERSAS

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

Reação comum (> 1/100 e < 1/10):

De acordo com os estudos clínicos, as seguintes reações adversas podem estar possivelmente associadas à insulina.

Organismo como um todo: Reações alérgicas.

Pele e apêndices: Reação no local da injeção, lipodistrofia, prurido e erupção cutânea. Pode ocorrer alergia local como vermelhidão, inchaço ou prurido no local da injeção. Estas reações menores geralmente desaparecem em poucos dias ou em poucas semanas. Em alguns casos, estas reações podem estar relacionadas a outros fatores, tais como substâncias irritantes usadas na limpeza da pele ou técnicas inadequadas na aplicação da injeção.

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

Outros: A hipoglicemia é uma das mais frequentes reações adversas 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

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

Tratamento: 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 posologia, nos parâmetros alimentares ou nos exercícios. Os episódios mais graves como convulsões e coma podem ser tratados com glucagon por via subcutânea/intramuscular ou com glicose concentrada por via intravenosa. Pode ser necessária uma ingestão controlada de carboidratos e observação, porque a hipoglicemia pode recidivar após uma aparente recuperação clínica.

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

Registro MS – 1.1260.0179

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

Fabricado por:

LILLY FRANCE S.A.S. – Fegersheim – França

Embalado por:

ELI LILLY AND COMPANY – Indianápolis – EUA

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.

Esta bula foi aprovada pela ANVISA em 21/10/2013



Humalog[®] Mix 50

Eli Lilly do Brasil Ltda.

**Suspensão injetável
Refis de 3 mL**

CDS19NOV10



HUMALOG® MIX 50

insulina lispro

(50% de insulina lispro e 50% de insulina lispro protamina)

derivada de ADN* recombinante

D.C.B. 04920

APRESENTAÇÕES

HUMALOG MIX 50 é uma suspensão de cor branca constituída de 50% de solução de insulina lispro e 50% de suspensão de insulina lispro protamina (NPL), em uma concentração de 100 unidades/mL (U-100) de insulina lispro (derivada de ADN* recombinante).

Está disponível em embalagem contendo 5 refis de vidro com 3,0 mL de suspensão, para uso em canetas compatíveis para administração de insulina.

EXCLUSIVAMENTE PARA ADMINISTRAÇÃO SUBCUTÂNEA

USO ADULTO ACIMA DE 18 ANOS

COMPOSIÇÃO

Cada mL contém:

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

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

* ADN = Ácido Desoxirribonucleico

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

INDICAÇÕES

HUMALOG MIX 50 é indicado no tratamento de pacientes com *diabetes mellitus* para controle da hiperglicemia.

RESULTADOS DE EFICÁCIA

Um estudo realizado durante 6 meses comparou o controle glicêmico quando os pacientes eram tratados com: (1) duas formulações de insulinas pré-misturadas contendo insulina lispro e uma nova formulação de insulina lispro, a insulina lispro protamina (NPL), e (2) duas formulações pré-misturadas de insulina humana: uma de insulina humana na proporção de 50/50 e outra insulina humana na proporção de 70/30. Cem indivíduos, sendo 37 deles portadores de *diabetes mellitus* tipo 1 e 63 portadores de *diabetes mellitus* tipo 2, foram tratados com misturas de insulina lispro. A insulina lispro 50/50 (50% de insulina lispro e 50% de insulina NPL) e a insulina humana 50/50 [50% de insulina regular e 50% de insulina protamina neutra de Hagedorn (NPH)] foram administradas antes do café da manhã. Já a insulina lispro 25/75 (25% de insulina lispro e 75% de NPL) e a insulina humana 70/30 (30% de insulina regular e 70% de insulina NPH) foram administradas antes do jantar. A glicose sanguínea (GS), episódios hipoglicêmicos, as doses de insulina, o controle de doses antes das refeições e a hemoglobina A_{1c} foram mensuradas. As doses médias das misturas de insulina lispro e de insulina humana foram inteiramente similares para os dois subgrupos de diabetes estudados. Porém, comparadas com as misturas de insulinas humanas, a administração da mistura de insulina lispro administrada 2 vezes ao dia resultou em: uma melhora do controle glicêmico pós-prandial, um controle glicêmico similar e hipoglicemia noturna menor; bem como a possibilidade da conveniência das aplicações de insulinas mais próximas dos horários das refeições.

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 MIX 50 consiste de cristais de insulina zínica lispro dissolvidos em um líquido claro.

HUMALOG MIX 50 é uma mistura de insulina lispro (um agente de ação rápida na redução da glicose sanguínea) com uma suspensão de insulina lispro protamina (um agente de ação intermediária na redução da glicose sanguínea).

Propriedades Farmacocinéticas: A farmacocinética da insulina lispro reflete um composto que é rapidamente absorvido, e atinge níveis sanguíneos máximos 30 a 70 minutos após uma injeção subcutânea. A farmacocinética da suspensão de insulina lispro protamina é consistente com a de uma insulina de ação intermediária como a NPH. A farmacocinética de HUMALOG MIX 50 é representativa das propriedades farmacocinéticas individuais dos dois componentes.

Propriedades Farmacodinâmicas: 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 rápido e uma duração mais curta da atividade hipoglicêmica que a insulina humana regular. 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 (15 minutos antes) quando comparada com a insulina regular (30 a 45 minutos antes da refeição). A velocidade de absorção da insulina lispro, e consequentemente o início de atividade, pode ser afetado pelo local da injeção e por outras variáveis.

Os resultados de um estudo *clamp* de glicose em voluntários saudáveis mostraram que os perfis de absorção e de atividade da insulina lispro protamina (NPL) são similares aos da suspensão isofana de insulina humana (NPH). Os perfis farmacocinéticos e farmacodinâmicos das misturas de insulina lispro/NPL foram investigados em outro estudo *clamp* da glicose. A atividade rápida da insulina lispro foi mantida em cada mistura. Além disso, cada mistura demonstrou um perfil farmacocinético e glicodinâmico diferente.

A principal atividade das insulinas, incluindo a insulina lispro protamina e mistura de insulina lispro com uma suspensão de insulina lispro protamina, é a regulação do metabolismo da 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 proteico. No fígado, a insulina promove a captação e armazenagem da glicose na forma de glicogênio, inibe a gliconeogênese e promove a conversão do excesso de glicose em gordura.

CONTRAINDICAÇÕES

HUMALOG MIX 50 é contraindicado durante episódios de hipoglicemia e também aos pacientes que apresentem hipersensibilidade à insulina lispro ou a qualquer excipiente contido na formulação.

ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

HUMALOG MIX 50 difere das outras misturas de insulina porque a mistura contém insulina lispro a qual tem um início rápido de ação. Pacientes recebendo HUMALOG MIX 50 poderão requerer alteração na dose em relação às outras insulinas usadas anteriormente. Se for necessário um ajuste, este deverá ocorrer com a primeira dose ou durante as primeiras semanas ou meses.

Hipoglicemia: A hipoglicemia é a reação adversa mais comum que se observa com as insulinas, incluindo o HUMALOG MIX 50. Os primeiros sintomas de hipoglicemia podem ser diferentes ou menos pronunciados sob certas condições, tais como longa duração ou um controle mais intenso do *diabetes mellitus*.

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 hiperglicêmicas 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 hiperglicemia e cetoacidose diabética, condições que são potencialmente letais.

Alterações na terapia com insulina: Qualquer mudança na terapia com insulina deverá ser feita cuidadosamente e somente sob supervisão médica. Alterações na concentração, marca (fabricante), tipo (regular, NPH, 70/30), espécie (animal, bovina, suína, mista, humana, análoga a insulina humana) e/ou método de fabricação pode resultar na necessidade de uma alteração na dose.

Doenças ou alterações emocionais: As necessidades do uso de insulina durante uma doença ou alterações emocionais podem aumentar.

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

Mudanças na dieta ou nas atividades: Pode ser necessário um ajuste de dose caso os pacientes alterem sua atividade física ou sua 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 com insulina lispro com um ano de duração não apresentaram efeitos proliferativos ou tumores em órgãos e tecidos, quando administradas doses subcutâneas muito altas nos testes de toxicidade crônica. A insulina lispro não foi mutagênica em uma série de testes *in vitro* e *in vivo*. Nos estudos em animais, não houve evidência de danos à fertilidade induzidos pela insulina lispro.

Uso durante a gravidez (categoria B) e amamentação: Não foram realizados estudos clínicos com o HUMALOG MIX 50 em mulheres grávidas. 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. As necessidades de insulina geralmente diminuem durante o primeiro trimestre e aumentam durante o segundo e terceiro trimestres. As pacientes com diabetes devem ser aconselhadas a informarem ao médico se estão grávidas ou se pretendem engravidar. O monitoramento cauteloso do controle da glicose, assim como da saúde geral, é essencial em pacientes grávidas com diabetes.

Pacientes que estão amamentando podem necessitar de ajustes na dose de insulina, na dieta ou em ambas. Não se sabe se a insulina lispro ou insulina lispro protamina é excretada em quantidades significantes no leite humano. Muitas drogas, incluindo a insulina humana, são excretadas no leite humano.

Não é recomendado o uso de HUMALOG MIX 50 em pacientes pediátricos menores de 18 anos, devido a falta de dados de segurança e eficácia.

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

Informe imediatamente seu médico em caso de suspeita de gravidez.

Efeitos sobre a capacidade de dirigir e operar máquina: Não há nenhum efeito conhecido sobre a capacidade de dirigir automóveis ou de operar máquina, 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 ex.: dirigir automóvel ou operar máquina). Os pacientes devem ser advertidos a tomarem cuidado e evitar a hipoglicemia enquanto dirigem, isso é particularmente importante para aqueles que possuem sinais alarmantes de hipoglicemia reduzidos ou ausentes ou tenham episódios frequentes de hipoglicemia. Nessas circunstâncias, deve-se considerar a possibilidade de não dirigir.

Uso em idosos: Os estudos clínicos com a mistura de insulina lispro com uma suspensão de insulina lispro protamina não incluíram um número suficiente de pacientes com idade maior ou igual a 65 anos para determinar se este tipo de população responde de forma diferente aos pacientes jovens. Em geral, a escolha da dose para pacientes idosos deve ser levada em consideração devido a grande frequência de diminuição da função hepática, renal ou cardíaca, a doenças concomitantes e/ou de outro tipo de terapia medicamentosa nesta população.

Pacientes com insuficiência renal: Os efeitos da insuficiência renal sobre a farmacocinética e a glicodinâmica da mistura de insulina lispro com uma suspensão de insulina lispro protamina não foram estudados. Em um estudo de 25 pacientes com diabetes tipo 2 e uma ampla variação da função renal, as diferenças farmacocinéticas entre a insulina lispro e a 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 HUMALOG MIX 50, podem ser necessários em pacientes com disfunção renal.

Uso em crianças: Não foram estabelecidas a segurança e a eficácia em pacientes com menos de 18 anos de idade.

Pacientes com insuficiência hepática: Alguns estudos com insulina humana mostraram níveis aumentados de insulina circulante em pacientes com insuficiência hepática. Os efeitos da insuficiência hepática sobre a farmacocinética e a glicodinâmica da mistura de insulina lispro com uma suspensão de insulina lispro protamina não foram estudados. Entretanto, em um estudo de 22 pacientes com diabetes tipo 2, a função hepática prejudicada não afetou a absorção subcutânea ou a disposição geral de insulina lispro quando comparado a pacientes sem história de disfunção hepática. Neste estudo, a insulina lispro manteve sua absorção e eliminação mais rápidas quando comparado à insulina humana regular. Monitoramento cuidadoso da glicose e ajustes de dose de insulina, incluindo HUMALOG MIX 50, podem ser necessários 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 monoaminooxidase), inibidores da enzima conversora de angiotensina e bloqueadores do receptor da angiotensina II, bloqueadores beta-adrenérgicos, inibidores da função pancreática (por ex.: octreotideo) e álcool. Os bloqueadores beta-adrenérgicos podem mascarar os sintomas de hipoglicemia em alguns pacientes.

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

Alterações na alimentação podem afetar a dose usual de HUMALOG MIX 50.

Nenhum estudo clínico foi conduzido com o propósito de investigar a possível interação entre HUMALOG MIX 50 e fitoterápicos, nicotina, exames laboratoriais e não laboratoriais (ver também **ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES**).

CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Os refis fechados de HUMALOG MIX 50 devem ser armazenados em um refrigerador (2 a 8°C), mas não no congelador. Nestas condições o prazo de validade é de 36 meses. Não usar o HUMALOG MIX 50 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 em uso 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 MIX 50 é uma suspensão de cor branca. Portanto, deve apresentar-se uniformemente turva ou leitosa.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

POSOLOGIA E MODO DE USAR

Posologia

A dose de HUMALOG MIX 50 é determinada pelo médico de acordo com as necessidades do paciente.

O início rápido de atividade da insulina lispro permite que a administração de HUMALOG MIX 50 seja mais próxima a uma refeição (15 minutos antes) quando comparada com as misturas contendo insulina regular (30 a 45 minutos antes da refeição).

A mistura de HUMALOG MIX 50 com outros tipos de insulina não foi estudada.

Modo de usar

HUMALOG MIX 50 deve ser administrado por via subcutânea.

Atenção: Sob nenhuma circunstância o HUMALOG MIX 50 deve ser administrado por via intravenosa.

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 MIX 50. Os pacientes devem ser orientados quanto às técnicas apropriadas de injeção.

Os refis de HUMALOG MIX 50 devem ser examinados frequentemente. Antes da retirada de cada dose, examine a aparência do refil. NÃO USAR se a insulina (material branco) permanecer visivelmente separada do líquido ou se apresentar partículas brancas sólidas presas ao fundo ou nas paredes do refil, dando uma aparência de congelado.

REAÇÕES ADVERSAS

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

Reação comum (> 1/100 e < 1/10):

De acordo com os estudos clínicos, as seguintes reações adversas podem estar possivelmente associadas à insulina.

Organismo como um todo: Reações alérgicas.

Pele e apêndice: Reação no local da injeção, lipodistrofia, prurido e erupção cutânea. Pode ocorrer alergia local como vermelhidão, inchaço ou prurido 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

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

Tratamento: 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 posologia, nos parâmetros alimentares ou nos exercícios. Os episódios mais graves como convulsões e coma podem ser tratados com glucagon por via subcutânea/intramuscular ou com glicose concentrada por via intravenosa. Pode ser necessária uma ingestão controlada de carboidratos e observação, porque a hipoglicemia pode recidivar após uma aparente recuperação clínica.

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

Registro MS – 1.1260.0179

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.

Esta bula foi aprovada pela ANVISA em 21/10/2013



Humalog[®] Mix 50

Eli Lilly do Brasil Ltda.

Suspensão injetável

**Canetas injetoras descartáveis, cada qual acoplada a
um refil individual de 3 mL.**

CDS19NOV10



HUMALOG® MIX 50 KWIKPEN

insulina lispro

(50% de insulina lispro e 50% de insulina lispro protamina)

derivada de ADN* recombinante

D.C.B. 04920

APRESENTAÇÕES

HUMALOG MIX 50 KWIKPEN é uma suspensão de cor branca constituída de 50% de solução de insulina lispro e 50% de suspensão de insulina lispro protamina (NPL), em uma concentração de 100 unidades/mL (U-100) de insulina lispro (derivada de ADN* recombinante).

É apresentado sob a forma de caneta injetora descartável (sistema de aplicação descartável) contendo um refil de vidro de 3 mL. Cada embalagem contém 1 ou 5 canetas injetoras descartáveis, cada qual acoplada a um refil individual.

EXCLUSIVAMENTE PARA ADMINISTRAÇÃO SUBCUTÂNEA

USO ADULTO ACIMA DE 18 ANOS

COMPOSIÇÃO

Cada mL contém:

insulina lispro derivada de ADN* recombinante100 unidades

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

* ADN = Ácido Desoxirribonucleico

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

INDICAÇÕES

HUMALOG MIX 50 KWIKPEN é indicado no tratamento de pacientes com *diabetes mellitus* para controle da hiperglicemia.

RESULTADOS DE EFICÁCIA

Um estudo realizado durante 6 meses comparou o controle glicêmico quando os pacientes eram tratados com: (1) duas formulações de insulinas pré-misturadas contendo insulina lispro e uma nova formulação de insulina lispro, a insulina lispro protamina (NPL), e (2) duas formulações pré-misturadas de insulina humana: uma de insulina humana na proporção de 50/50 e outra insulina humana na proporção de 70/30. Cem indivíduos, sendo 37 deles portadores de *diabetes mellitus* tipo 1 e 63 portadores de *diabetes mellitus* tipo 2, foram tratados com misturas de insulina lispro. A insulina lispro 50/50 (50% de insulina lispro e 50% de insulina NPL) e a insulina humana 50/50 (50% de insulina regular e 50% de insulina protamina neutra de Hagedorn [NPH]) foram administradas antes do café da manhã. Já a insulina lispro 25/75 (25% de insulina lispro e 75% de NPL) e a insulina humana 70/30 (30% de insulina regular e 70% de insulina NPH) foram administradas antes do jantar. A glicose sanguínea (GS), episódios hipoglicêmicos, as doses de insulina, o controle de doses antes das refeições e a hemoglobina A_{1c} foram mensuradas. As doses médias das misturas de insulina lispro e de insulina humana foram inteiramente similares para os dois subgrupos de diabetes estudados. Porém, comparadas com as misturas de insulinas humanas, a administração da mistura de insulina lispro administrada 2 vezes ao dia resultou em: uma melhora do controle glicêmico pós-prandial, um controle glicêmico similar e hipoglicemia noturna menor; bem como a possibilidade da conveniência das aplicações de insulinas mais próximas dos horários das refeições.

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 MIX 50 KWIKPEN consiste de cristais de insulina zíncica lispro dissolvidos em um líquido claro.

HUMALOG MIX 50 KWIKPEN é uma mistura de insulina lispro (um agente de ação rápida na redução da glicose sanguínea) com uma suspensão de insulina lispro protamina (um agente de ação intermediária na redução da glicose sanguínea).

Propriedades Farmacocinéticas: A farmacocinética da insulina lispro reflete um composto que é rapidamente absorvido e atinge níveis sanguíneos máximos 30 a 70 minutos após uma injeção subcutânea. A farmacocinética da suspensão de insulina lispro protamina é consistente com a de uma insulina de ação intermediária como a NPH. A farmacocinética do HUMALOG MIX 50 KWIKPEN é representativa das propriedades farmacocinéticas individuais dos dois componentes.

Propriedades Farmacodinâmicas: 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, um pico mais rápido e uma duração mais curta da atividade hipoglicemiante que a insulina humana regular. 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 (15 minutos antes) quando comparada com a insulina regular (30 a 45 minutos antes da refeição). A velocidade de absorção da insulina lispro, e consequentemente o início de atividade, pode ser afetado pelo local da injeção e por outras variáveis.

Os resultados de um estudo *clamp* de glicose em voluntários saudáveis, mostraram que os perfis de absorção e de atividade da insulina lispro protamina (NPL) são similares aos da suspensão isófana de insulina humana (NPH). Os perfis farmacocinéticos e farmacodinâmicos das misturas de insulina lispro/NPL foram investigados em um outro estudo *clamp* da glicose. A atividade rápida da insulina lispro foi mantida em cada mistura. Além disso, cada mistura demonstrou um perfil farmacocinético e glicodinâmico diferente.

A principal atividade das insulinas, incluindo a insulina lispro protamina e mistura de insulina lispro com uma suspensão de insulina lispro protamina, é a regulação do metabolismo da 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 proteico. No fígado, a insulina promove a captação e armazenagem da glicose na forma de glicogênio, inibe a gliconeogênese e promove a conversão do excesso de glicose em gordura.

CONTRAINDICAÇÕES

HUMALOG MIX 50 KWIKPEN é contraindicado durante episódios de hipoglicemia e também aos pacientes que apresentem hipersensibilidade à insulina lispro ou a qualquer excipiente contido na formulação.

ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

HUMALOG MIX 50 KWIKPEN difere das outras misturas de insulina porque a mistura contém insulina lispro a qual tem um início rápido de ação. Pacientes recebendo HUMALOG MIX 50 KWIKPEN poderão requerer alteração na dose em relação às outras insulinas usadas anteriormente. Se for necessário um ajuste, este deverá ocorrer com a primeira dose ou durante as primeiras semanas ou meses.

Hipoglicemia: A hipoglicemia é a reação adversa mais comum que se observa com as insulinas, incluindo o HUMALOG MIX 50 KWIKPEN. Os primeiros sintomas de hipoglicemia podem ser diferentes ou menos pronunciados sob certas condições, tais como longa duração ou um controle mais intenso do *diabetes mellitus*.

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 hiperglicêmicas 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 hiperglicemia e cetoacidose diabética, condições que são potencialmente letais.

Alterações na terapia com insulina: Qualquer mudança na terapia com insulina deverá ser feita cuidadosamente e somente sob supervisão médica. Alterações na concentração, marca (fabricante), tipo (regular, NPH, 70/30, etc.), espécie (animal, bovina, suína, mista, humana, análoga a insulina humana) e/ou método de fabricação pode resultar na necessidade de uma alteração na dose.

Doenças ou alterações emocionais: As necessidades do uso de insulina durante uma doença ou alterações emocionais podem aumentar.

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

Mudanças na dieta ou nas atividades: Pode ser necessário um ajuste de dose caso os pacientes alterem sua atividade física ou sua 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 com insulina lispro com um ano de duração não apresentaram efeitos proliferativos ou tumores em órgãos e tecidos, quando administradas doses subcutâneas muito altas nos testes de toxicidade crônica. A insulina lispro não foi mutagênica em uma série de testes *in vitro* e *in vivo*. Nos estudos em animais não houve evidência de danos à fertilidade induzidos pela insulina lispro.

Uso durante a gravidez (categoria B) e amamentação: Não foram realizados estudos clínicos com o HUMALOG MIX 50 KWIKPEN em mulheres grávidas. Dados de um grande número de gestantes expostas à insulina lispro não indicam qualquer efeito adverso na gravidez ou na saúde de fetos/recém-nascidos. As necessidades de insulina geralmente diminuem durante o primeiro trimestre e aumentam durante o segundo e terceiro trimestres. As pacientes com diabetes devem ser aconselhadas a informarem ao médico se estão grávidas ou se pretendem engravidar. O monitoramento cauteloso do controle da glicose, assim como da saúde geral, é essencial em pacientes grávidas com diabetes.

Pacientes que estão amamentando podem necessitar de ajustes na dose de insulina, na dieta ou em ambas. Não se sabe se a insulina lispro ou insulina lispro protamina é excretada em quantidades significantes no leite humano. Muitas drogas, incluindo a insulina humana, são excretadas no leite humano.

Não é recomendado o uso de HUMALOG MIX 50 KWIKPEN em pacientes pediátricos menores de 18 anos, devido a falta de dados de segurança e eficácia.

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

Informe imediatamente seu médico em caso de suspeita de gravidez.

Efeitos sobre a capacidade de dirigir e operar máquina: Não há nenhum efeito conhecido sobre a capacidade de dirigir automóveis ou de operar máquina, 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 máquina). Os pacientes devem ser advertidos a tomarem cuidado e evitar a hipoglicemia enquanto dirigem, isso é particularmente importante para aqueles que possuem sinais alarmantes

de hipoglicemia reduzidos ou ausentes, ou tenham episódios frequentes de hipoglicemia. Nessas circunstâncias, deve-se considerar a possibilidade de não dirigir.

Uso em idosos: Os estudos clínicos com a mistura de insulina lispro com uma suspensão de insulina lispro protamina não incluíram um número suficiente de pacientes com idade maior ou igual a 65 anos para determinar se este tipo de população responde de forma diferente aos pacientes jovens. Em geral, a escolha da dose para pacientes idosos deve ser levada em consideração devido a grande frequência de diminuição da função hepática, renal ou cardíaca, a doenças concomitantes e/ou de outro tipo de terapia medicamentosa nesta população.

Pacientes com insuficiência renal: Os efeitos da insuficiência renal sobre a farmacocinética e a glicodinâmica da mistura de insulina lispro com uma suspensão de insulina lispro protamina não foram estudados. Em um estudo de 25 pacientes com diabetes tipo 2 e uma ampla variação da função renal as diferenças farmacocinéticas entre a insulina lispro e a 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 cauteloso da glicose e ajustes de dose de insulina, incluindo HUMALOG MIX 50 KWIKPEN, podem ser necessários em pacientes com disfunção renal.

Uso em crianças: Não foram estabelecidas a segurança e a eficácia em pacientes com menos de 18 anos de idade.

Pacientes com insuficiência hepática: Alguns estudos com insulina humana mostraram níveis aumentados de insulina circulante em pacientes com insuficiência hepática. Os efeitos da insuficiência hepática sobre a farmacocinética e a glicodinâmica da mistura de insulina lispro com uma suspensão de insulina lispro protamina não foram estudados. Entretanto, em um estudo de 22 pacientes com diabetes tipo 2, a função hepática prejudicada não afetou a absorção subcutânea ou a disposição geral de insulina lispro quando comparado a pacientes sem história de disfunção hepática. Naquele estudo, insulina lispro manteve sua absorção e eliminação mais rápidas quando comparado à insulina humana regular. Monitoramento cauteloso da glicose e ajustes de dose de insulina, incluindo HUMALOG MIX 50 KWIKPEN, podem ser necessários 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, alguns antidepressivos (inibidores da monoaminoxidase), inibidores da enzima conversora de angiotensina, bloqueadores do receptor da angiotensina II, bloqueadores beta-adrenérgicos, inibidores da função pancreática (por ex.: octreotideo) e álcool. Os bloqueadores beta-adrenérgicos podem mascarar os sintomas de hipoglicemia em alguns pacientes.

O consumo de bebidas alcoólicas pode causar hipoglicemia (queda na taxa de açúcar no sangue) em usuários de insulina.

Alterações na alimentação podem afetar a dose usual de HUMALOG MIX 50 KWIKPEN.

Nenhum estudo clínico foi conduzido com o propósito de investigar a possível interação entre HUMALOG MIX 50 KWIKPEN e fitoterápicos, nicotina, exames laboratoriais e não laboratoriais (ver também **ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES**).

CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Produto lacrado: Deve-se guardar HUMALOG MIX 50 KWIKPEN 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 use HUMALOG MIX 50 KWIKPEN se tiver sido congelado.

Produto em uso: O HUMALOG MIX 50 KWIKPEN que estiver em uso deve ser mantido à temperatura ambiente, em local o mais fresco possível (abaixo de 30°C), protegido da luz e calor, por até 28 dias. Não refrigerar.

Após 28 dias, o HUMALOG MIX 50 KWIKPEN deve ser descartado, mesmo se contiver insulina no interior do seu refil.

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 MIX 50 KWIKPEN é uma suspensão de cor branca. Portanto, deve apresentar-se uniformemente turva ou leitosa.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

POSOLOGIA E MODO DE USAR

Posologia

A dose de HUMALOG MIX 50 KWIKPEN é determinada pelo médico de acordo com as necessidades do paciente.

O início rápido de atividade da insulina lispro permite que a administração do HUMALOG MIX 50 KWIKPEN seja mais próxima a uma refeição (15 minutos antes) quando comparada com as misturas contendo insulina regular (30 a 45 minutos antes da refeição).

Modo de usar

HUMALOG MIX 50 KWIKPEN deve ser administrado por via subcutânea.

Atenção: Sob nenhuma circunstância o HUMALOG MIX 50 KWIKPEN deve ser administrado por via intravenosa.

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 MIX 50 KWIKPEN. Os pacientes devem ser orientados quanto às técnicas apropriadas de injeção.

Verifique sempre a embalagem externa e o rótulo de HUMALOG MIX 50 KWIKPEN. Antes do uso de cada dose, examine a aparência do líquido presente no refil que se encontra inserido na caneta. NÃO USAR se a insulina (material branco) permanecer visivelmente separada do líquido, se apresentar partículas brancas sólidas presas ao fundo ou nas paredes do refil, dando uma aparência de congelado.

Para informações sobre como utilizar a caneta injetora descartável, consultar o MANUAL DO USUÁRIO que acompanha o produto.

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):

De acordo com os estudos clínicos, as seguintes reações adversas podem estar possivelmente associadas à insulina.

Organismo como um todo: Reações alérgicas.

Pele e apêndices: 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 da injeção.

A alergia sistêmica à insulina é menos comum, mas é potencialmente mais grave. A alergia generalizada à insulina pode causar erupção em todo o corpo, dispnéia, chiado, queda na pressão arterial, 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

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

Tratamento: 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 posologia, nos parâmetros alimentares ou nos exercícios. Os episódios mais graves como convulsões e coma podem ser tratados com glucagon por via subcutânea/intramuscular ou com glicose concentrada por via intravenosa. Pode ser necessária uma ingestão controlada de carboidratos, porque a hipoglicemia pode recidivar após uma aparente recuperação clínica.

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

Registro MS – 1.1260.0179

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

Fabricado por:

LILLY FRANCE S.A.S. – Fegersheim – França

Embalado por:

ELI LILLY AND COMPANY – Indianápolis – EUA

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.

Esta bula foi aprovada pela ANVISA em 21/10/2013



Histórico de alteração para a bula

Número do expediente	Nome do assunto	Data da notificação /petição	Data de aprovação da petição	Itens alterados
508369/11-9	Alteração de Texto de Bula	14/06/2011	NA	Alteração das seções abaixo de acordo com o novo <i>Core Data Sheet</i> : - ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES - INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS - CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO - REAÇÕES ADVERSAS
0520550/13-6	Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	28/06/2013	NA	Resposta ao Ofício nº 0236828135/2013: - ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES
431683/11-5	Alteração do prazo de validade	30/11/2011	21/10/2013	Atualização do prazo de validade do produto de 24 meses para 36 meses, na seção: - CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO