

CDS05FEV15



HUMULIN® N
insulina humana
(derivada de ADN* recombinante)
D.C.B. 04918

APRESENTAÇÕES

Preparação aquosa contendo 100 unidades (U-100) de insulina humana (ADN* recombinante) por mL.

Está disponível em embalagem contendo 2 refis de vidro tipo I com 3 mL de suspensão, para uso em canetas compatíveis para administração de insulina.

EXCLUSIVAMENTE PARA ADMINISTRAÇÃO SUBCUTÂNEA

USO ADULTO E PEDIÁTRICO ACIMA DE 3 ANOS

COMPOSIÇÃO

Cada mL contém:

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

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

Hidróxido de sódio e/ou ácido clorídrico podem ter sido adicionados para ajuste de pH.

*ADN = Ácido Desoxirribonucleico

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

INDICAÇÕES

HUMULIN N é indicado para o tratamento de pacientes com *diabetes mellitus* que necessitam de insulina para a manutenção da homeostase de glicose.

RESULTADOS DE EFICÁCIA

Noventa e quatro pacientes com diabetes participaram de um tratamento com insulina suína (n=47) ou bovina (n=47). Em um estudo cruzado, duplo-cego, com duração de 6 semanas, foi realizado um comparativo com o tratamento feito com a insulina humana biossintética (IHB). Nos pacientes tratados com a insulina bovina, a glicemia média (média de sete amostras de sangue capilar em um dia), o índice M modificado e a necessidade de insulina diária total foram iguais no tratamento com a insulina humana biossintética e com a insulina bovina. Em pacientes tratados com insulina suína, a glicemia média e o índice M modificado foram levemente maiores no tratamento com IHB do que no tratamento com insulina suína (9,7 *versus* 9,0 mmol/L e 79,6 *versus* 65,0; p<0,05, respectivamente), apesar de um aumento médio na necessidade de insulina diária total de 2,3 unidades/dia de insulina humana biossintética após 6 semanas do referido tratamento. Episódios hipoglicêmicos não foram frequentes com o uso da IHB em qualquer um dos grupos de pacientes. Em ambos os grupos, a glicemia em jejum foi maior durante o tratamento com IHB do que durante o tratamento com a insulina animal [14,2 *versus* 12,8 mmol/L, p<0,05 (grupo da insulina bovina); 12,1 *versus* 9,6 mmol/L, p<0,01 (grupo da insulina suína)]. Nos pacientes tratados com insulina bovina que receberam insulina antes do anoitecer, a glicemia foi maior no grupo tratado com IHB do que no grupo tratado com insulina bovina (11,6 *versus* 10,0 mmol/L, p<0,05).

IHB parece ser uma alternativa segura em relação às insulinas suína e bovina. Diferenças na farmacocinética da IHB podem ser responsáveis por diferenças observadas na resposta da glicose sanguínea. Um estudo sobre os efeitos imunológicos da transferência de pacientes tratados com insulina animal para a insulina humana (derivada de ADN* recombinante) foi realizado em mais de 300 pacientes. Após a manutenção da insulina suína (IS) ou da mistura de insulina bovina-

suína (MBS) no mínimo por 6 meses, 116 pacientes foram transferidos para o tratamento com insulina humana ou mantiveram a insulina anteriormente usada. As concentrações de anticorpos foram avaliadas em uma visita de avaliação inicial e, então, mensalmente. Indivíduos que mantiveram o tratamento com insulina suína purificada, bem como aqueles transferidos para o tratamento com a insulina humana, apresentaram uma diminuição significativa na ligação qualitativa de anticorpo, como indicado pelas ligações espécies-específicas de 1.251 insulinas humanas e bovinas, ambas com $p < 0,005$. A ligação quantitativa, como indicada pela taxa de ligação de anticorpos à insulina, diminuiu em uma extensão muito maior em pacientes transferidos para a insulina humana (52% *versus* 31%, $p < 0,005$). Em pacientes mantidos na MBS, houve diminuição na taxa de anticorpos ligados à insulina (-36% em 6 meses, $p < 0,002$). Quando houve a transferência do tratamento com MBS para insulina humana, houve uma redução marcante em todos os parâmetros de ligação, tanto qualitativa, quanto quantitativa. Portanto, em pacientes previamente tratados com insulina não homóloga, a transferência para a insulina humana pode resultar em uma melhora imunológica significativa nas concentrações de anticorpos anti-insulina.

CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Descrição: a insulina humana isófana (derivada de ADN* recombinante) é uma suspensão estéril de um precipitado branco cristalino de insulina humana isófana em um tampão fosfato isotônico para produzir um agente redutor de glicemia de ação intermediária. A insulina humana derivada de ADN* recombinante é sintetizada por uma cepa especial, não patogênica, de *Escherichia coli*, bactéria que foi geneticamente alterada pela adição do gene humano responsável pela produção de insulina.

Propriedades farmacodinâmicas: a atividade primária da insulina é a regulação do metabolismo de glicose. Além disso, as insulinas possuem diversas ações anabólicas e anticatabólicas em muitos tecidos do organismo. No músculo e outros tecidos (exceto o cérebro), a insulina viabiliza o 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 na forma de glicogênio, inibe a gliconeogênese e promove a conversão do excesso de glicose em gordura.

Propriedades farmacocinéticas: a farmacocinética da insulina não reflete a ação metabólica deste hormônio. Portanto, é mais apropriado examinar as curvas de utilização de glicose quando se considerar a atividade da insulina. As variações individuais de perfil de resposta glicêmica são dependentes de fatores, tais como dose, local de injeção e atividade física do paciente.

HUMULIN N é uma suspensão isófana de insulina humana fornecendo uma insulina de ação intermediária, com início de ação mais lento e uma duração mais longa da atividade do que a insulina regular.

A média geométrica do tempo de início de ação após administração de uma dose de 0,4 UI/Kg administrada por via subcutânea de HUMULIN N em indivíduos sadios foi aproximadamente 63 minutos (faixa = 10-340 minutos).

Em um estudo com *clamp* euglicêmico, o tempo de início da ação farmacológica da droga foi definido como o tempo da primeira mudança na taxa de infusão de glicose após administração da dose.

Entretanto, o tempo de ação de qualquer insulina pode variar consideravelmente em diferentes indivíduos ou em diferentes momentos no mesmo indivíduo. Como ocorre com todas as preparações de insulina, a duração de ação do HUMULIN N depende da dose, local de aplicação, disponibilidade sanguínea, temperatura e atividade física.

CONTRAINDICAÇÕES

HUMULIN N é contraindicado durante episódios de hipoglicemia e em pacientes com hipersensibilidade à insulina humana ou a qualquer um dos componentes da fórmula (a menos que seja usado como parte de um programa de dessensibilização).

ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

A insulina humana difere das demais insulinas provenientes de animais por ser estruturalmente idêntica à insulina produzida pelo pâncreas humano e pelo processo de fabricação que é específico.

Alterações de insulina: qualquer alteração de insulina deve ser feita cautelosamente e somente sob orientação médica. Alterações na concentração, tipo (regular, NPH, 70/30), espécie (bovina, suína, mista, humana, análoga) ou no método de fabricação (ADN* recombinante *versus* insulina de origem animal) podem resultar na necessidade de uma alteração de dose.

Alguns pacientes utilizando insulina humana podem necessitar de um ajuste de dose em relação à insulina de origem animal que vinham recebendo. Caso seja necessário um ajuste de dose, este poderá ocorrer na primeira dose ou durante as primeiras semanas ou meses.

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

Hipoglicemia (reação insulínica): a hipoglicemia é uma das mais frequentes reações adversas experimentadas pelos usuários de insulina e pode ser causada por:

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

Os sintomas de hipoglicemia de gravidade leve a moderada podem ocorrer subitamente e incluem: sudorese, tontura, palpitação, tremor (mãos, pés, lábios ou língua), fome, inquietação, sonolência, distúrbios do sono, ansiedade, visão embaçada, dificuldade de fala, humor deprimido, sensação de cabeça leve, incapacidade de concentração, cefaleia, irritabilidade, comportamento anormal, movimento instável e alterações da personalidade.

Os sintomas de hipoglicemia grave incluem: desorientação, inconsciência, convulsões e morte. Portanto, é importante que seja obtida assistência médica imediatamente.

As reações de hipoglicemia e hiperglicemia não tratadas podem causar perda de consciência, coma ou morte. Pacientes cujo controle glicêmico tenha melhora considerável, por exemplo, pela intensificação da terapia com insulina, podem perder alguns ou todos os sintomas de alerta de hipoglicemia e devem ser orientados adequadamente.

Os primeiros sintomas de alerta de hipoglicemia podem ser diferentes ou menos pronunciados sob certas condições, tais como longa duração do diabetes, presença de neuropatia diabética, uso concomitante de medicamentos tais como beta-bloqueadores, alterações na formulação de insulina ou intensificação do tratamento do diabetes (três ou mais injeções de insulina por dia). Os pacientes devem ser alertados sobre essas possibilidades.

Sem o reconhecimento dos primeiros sintomas de alerta, o paciente pode não ser capaz de tomar as providências para evitar uma hipoglicemia mais grave. Portanto, deve estar alerta para os vários tipos de sintomas que podem indicar hipoglicemia. Os pacientes que apresentam hipoglicemia sem os primeiros sintomas de alerta devem monitorar a glicemia frequentemente, especialmente antes de atividades, tais como dirigir. Se a glicemia estiver abaixo da taxa normal em jejum, o paciente deve comer ou beber alimentos contendo açúcar para corrigir a hipoglicemia.

A hipoglicemia com gravidade de leve a moderada pode ser tratada com ingestão de alimentos ou bebidas contendo açúcar. Os pacientes devem ter sempre à mão uma fonte rápida de açúcar, tais como balas/drops açucarados ou tabletes de glicose. A hipoglicemia mais grave pode requerer assistência médica. Pacientes incapazes de ingerir açúcar por via oral ou que estejam inconscientes necessitam de injeção de glucagon ou devem ser tratados com administração intravenosa de glicose em locais médicos apropriados.

Os pacientes devem aprender a reconhecer os sintomas próprios de hipoglicemia. Se não há segurança com relação aos sintomas, deve-se monitorar a glicemia com frequência para ajudar a reconhecê-los.

Se houver episódios frequentes de hipoglicemia ou dificuldade em reconhecer os sintomas, deve-se consultar o médico para discutir possíveis alterações na terapia, planos de alimentação e/ou programas de exercícios para ajudar a evitar a hipoglicemia.

Hiperglicemia e cetoacidose diabética: a hiperglicemia pode ocorrer se o organismo tiver pouca insulina. A hiperglicemia pode ser causada por:

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

Em pacientes com *diabetes mellitus* tipo 1, a hiperglicemia prolongada pode resultar em cetoacidose diabética. Os primeiros sintomas de cetoacidose diabética aparecem gradativamente, após um período de horas ou dias, e incluem sensação de fadiga, face corada, sede, perda de apetite e hálito com odor de fruta. Na acidose, os testes de sangue e urina mostram grande quantidade de glicose e corpos cetônicos. Sintomas que demonstram gravidade são dificuldade para respirar (com hiperventilação) e pulso acelerado. Se não tratada, a cetoacidose diabética pode levar a náusea, vômito, desidratação, perda de consciência e morte. Portanto, é importante receber assistência médica imediatamente.

Doenças concomitantes: as necessidades de insulina podem mudar significativamente na presença concomitante de doenças das glândulas adrenais, pituitária ou tireoide e na presença de insuficiência renal ou hepática.

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

Alterações nas atividades ou na dieta: poderá ser necessário um ajuste da dose se os pacientes mudarem sua atividade física ou seus hábitos alimentares de costume.

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 insuficiência cardíaca, especialmente em pacientes com doença cardíaca subjacente.

Carcinogênese, mutagênese e danos à fertilidade: a insulina humana é produzida por tecnologia recombinante. Nenhum evento grave foi relatado nos estudos toxicológicos subcrônicos. A insulina humana não foi mutagênica em uma bateria de ensaios de toxicidade genética *in vitro* e *in vivo*.

Uso durante a gravidez (Categoria B) e amamentação: é fundamental manter um controle adequado da paciente tratada com insulina (diabetes tipo I ou gestacional) durante toda gravidez. As necessidades de insulina geralmente diminuem durante o primeiro trimestre e aumentam durante o segundo e terceiro trimestres da gestação. As pacientes devem informar ao médico se estiverem grávidas ou se pretendem engravidar. Pacientes com diabetes que estiverem amamentando, podem necessitar de ajustes de dose de insulina, de dieta ou ambos.

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

Uso em crianças: não existem precauções especiais para o uso de HUMULIN N em crianças. O uso de HUMULIN N em crianças menores de 3 anos não foi estudado, assim o uso deste medicamento nesta população específica deve ocorrer sob supervisão médica.

Efeitos sobre a capacidade de dirigir e operar máquinas: a capacidade de concentração e reação do paciente pode ser prejudicada como resultado de hipoglicemia. Isto pode constituir um risco em situações em que estas habilidades sejam de especial importância (por exemplo, dirigir automóveis e operar máquinas).

Os pacientes devem ser alertados a tomarem precauções para evitar a hipoglicemia enquanto estiverem dirigindo. Isto é particularmente importante para os pacientes que tenham ausência ou baixa percepção dos sintomas de alerta de hipoglicemia, ou episódios frequentes de hipoglicemia. A capacidade de dirigir nestas circunstâncias deve ser avaliada.

Uso em pacientes com insuficiência renal: a quantidade necessária de insulina para pacientes com insuficiência renal pode ser reduzida.

Uso em pacientes com insuficiência hepática: um controle cuidadoso dos níveis de glicose e o ajuste na dose de insulina são necessários em pacientes com insuficiência hepática.

Este medicamento pode causar doping.

INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

O médico deve ser consultado quando o paciente utilizar outros medicamentos além da insulina humana.

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 tireoidiano. As necessidades de insulina podem ser diminuídas na presença de alguns medicamentos, tais como agentes antidiabéticos orais, salicilatos, antibióticos sulfas, alguns antidepressivos (inibidores da monoaminoxidase), inibidores da enzima conversora de angiotensina e bloqueadores do receptor da angiotensina II.

Não foram estudados os efeitos da mistura de HUMULIN N com insulinas de origem animal ou insulina humana de outros fabricantes.

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

Alterações na alimentação podem afetar a dose usual necessária de HUMULIN N.

Nenhum estudo foi conduzido para investigar a possível interação entre HUMULIN N e plantas medicinais, nicotina, exames laboratoriais e não laboratoriais (ver **ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES**).

CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Produto lacrado: deve-se armazenar os refis de HUMULIN N em um refrigerador (2 a 8°C), mas não no congelador. Proteger da luz. Nestas condições, o prazo de validade é de 36 meses. Não usar HUMULIN N se tiver sido congelado.

Produto em uso: a caneta e o refil em uso devem ser mantidos 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 refil de HUMULIN N deve ser descartado, mesmo se ainda contiver insulina no seu interior.

Os refis de 3mL Lilly são projetados e testados para uso com canetas Lilly.

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

HUMULIN N é um líquido leitoso e estéril.

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 ou se apresentar partículas brancas sólidas presas ao fundo ou nas paredes do refil, dando uma aparência de congelado.

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 será determinada pelo médico de acordo com as necessidades do paciente.

A dose usual de insulina pode ser afetada pelas variações na alimentação, atividade física ou estilo de vida. O paciente deve seguir cuidadosamente as instruções médicas para evitar essas variações. Outros fatores que podem afetar a dose de insulina são:

Doenças: doenças, especialmente com náuseas e vômitos, podem causar variações na necessidade de insulina. Mesmo que o paciente não esteja comendo, ele ainda necessitará de insulina; paciente e médico devem estabelecer um plano diário nos casos de doença.

Exercícios: os exercícios podem diminuir a necessidade orgânica de insulina, durante e algum tempo após a atividade física. Os exercícios podem também acelerar o efeito de uma dose de

insulina, especialmente se o exercício envolver a área do local da injeção (por exemplo: as pernas não devem ser usadas para injeção logo antes de correr).

Viagem: pacientes viajando a locais com mais de duas horas de diferença de fuso horário devem ter seu regime de aplicação ajustado.

Modo de usar

HUMULIN N deve ser administrado por via subcutânea. A administração subcutânea deve ser na parte posterior dos braços, na parte anterior e externa das coxas, nas nádegas ou no abdome. Alternar os locais de injeção, de maneira que o mesmo local não seja utilizado mais que uma vez por mês. O local de aplicação não deve ser massageado após a aplicação de qualquer insulina. Tomar cuidado para que não seja atingido nenhum vaso sanguíneo ao se injetar HUMULIN N. Os pacientes devem ser orientados quanto às técnicas apropriadas de injeção.

HUMULIN N deve ser administrado **apenas** por via subcutânea. Não administrar HUMULIN N por via intravenosa.

Para prevenir uma possível transmissão de doença, cada refil deve ser utilizado por um único paciente, mesmo que a agulha da caneta para administração de insulina seja trocada.

REAÇÕES ADVERSAS

Metabólicas: hipoglicemia (ver **ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES**) e resistência à insulina. A hipoglicemia é o efeito indesejável mais frequente do tratamento com insulina que um paciente com diabetes pode sofrer. A hipoglicemia grave pode levar à perda de consciência e, em casos extremos, à morte. A frequência de ocorrência de hipoglicemia não é apresentada, uma vez que a hipoglicemia é o resultado da dose de insulina administrada e de outros fatores, como por exemplo, o tipo de dieta e a frequência e intensidade de exercícios do paciente.

Reação comum (> 1/100 e < 1/10): alergia local - ocasionalmente, os pacientes apresentam vermelhidão, inchaço e coceira no local da injeção de insulina. Esta condição, chamada de alergia local, geralmente desaparece em poucos dias ou semanas. Em alguns casos, esta condição pode estar relacionada a outros fatores, tais como irritação causada por substâncias para limpeza da pele ou técnicas inadequadas de injeção.

Reação incomum (> 1/1.000 e < 1/100): lipodistrofia - raramente, a administração subcutânea de insulina pode resultar em lipoatrofia (depressão na pele) ou lipohipertrofia (aumento ou espessamento do tecido). Uma mudança na técnica e rodízio do local de injeção pode ajudar a aliviar o problema.

Reação muito rara (< 1/10.000): alergia sistêmica - menos comum, mas potencialmente mais grave, é a alergia generalizada à insulina, que pode causar erupção em todo o corpo, falta de ar, chiado, queda na pressão sanguínea, pulso acelerado ou sudorese. Casos graves de alergia generalizada podem causar risco de morte.

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 (ver **ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES**).

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 de 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 humana 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 nos exercícios físicos. Episódios mais graves com dano neurológico, convulsões ou coma podem ser tratados com glucagon por via subcutânea/intramuscular ou com glicose concentrada via intravenosa. Pode ser necessária uma ingestão continuada 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 – 1.1260.0057

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 27/04/2017