

CDS06OUT97



HUMALOG[®] MIX 25

insulina lispro

(25% de Solução de Insulina Lispro e 75% de Suspensão de Insulina Lispro Protamina)

Derivada de ADN* Recombinante

D.C.B. 04920

FORMA FARMACÊUTICA, APRESENTAÇÕES E COMPOSIÇÃO

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), para administração subcutânea em uma concentração de 100 unidades /mL (U100) de insulina lispro (derivada de ADN* recombinante), apresentada em refil (carpule de vidro tipo I) de 3 mL em caixa com 2 e 5 refis, para uso em CANETAS compatíveis com a administração de insulina.

Cada mL contém:

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

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

* ADN = Ácido Desoxirribonucléico

USO ADULTO

INFORMAÇÕES AO PACIENTE

Como este medicamento funciona?

Informações gerais sobre o diabetes : A insulina é um hormônio produzido pelo pâncreas, que é uma glândula situada perto do estômago. Este hormônio é necessário para o aproveitamento de glicose pelo organismo. O diabetes ocorre quando o pâncreas não produz insulina suficiente para suprir as necessidades do organismo.

Para controlar o diabetes, o médico prescreve injeções de insulina, para manter a taxa de glicose (açúcar) no sangue próxima do normal. O controle adequado do diabetes requer rigorosa e constante cooperação do paciente com o médico. Apesar do diabetes, o paciente pode levar uma vida ativa, saudável e útil se seguir uma dieta diária balanceada, exercitar-se regularmente e tomar as injeções de insulina exatamente como determinada pelo médico.

O diabético deve fazer testes de glicose no sangue (glicemia) ou na urina (glicosúria). Se os testes no sangue mostrarem taxas de glicose consistentemente alteradas (acima ou abaixo do normal) ou se os testes na urina mostrarem constantemente a presença de glicose, isto é um sinal de que o diabetes não está controlado e o paciente deve levar este fato ao conhecimento do médico.

Tenha sempre à mão um suprimento extra de insulina e os dispositivos corretos de aplicação. Use uma identificação de que é diabético, para que se possa prestar um tratamento adequado, caso ocorra qualquer complicação quando estiver fora de casa.

Ação do medicamento : HUMALOG MIX 25 é uma suspensão pré-misturada de insulina lispro (ação rápida) e suspensão de insulina lispro protamina (ação intermediária) usadas para controlar da taxa de glicose no sangue.

Por que este medicamento foi indicado?

HUMALOG MIX 25 é indicado no tratamento de pacientes com diabetes melito que requerem insulina para controle das taxas de glicose no sangue.

Quando não devo usar este medicamento?

Contra-indicações

HUMALOG MIX 25 não é indicado nos casos de hipoglicemia (baixa taxa de glicose no sangue) e em pacientes alérgicos à insulina lispro ou a qualquer componente da fórmula.

Advertências e Precauções

Pacientes que utilizam HUMALOG MIX 25 poderão requerer mudança da dose em relação às doses de outras insulinas usadas anteriormente. Qualquer mudança de insulina deve ser feita com cuidado e somente com orientação médica. Alterações na concentração, tipo (regular, NPH, lenta, etc.), espécie (animal, humana, análoga à insulina humana) e/ou método de fabricação (insulina derivada de ADN recombinante *versus* animal) podem resultar na necessidade de uma mudança na dose prescrita de HUMALOG MIX 25. O consumo de bebidas alcoólicas pode causar hipoglicemia (queda na taxa de açúcar no sangue) em usuários de insulina.

Este medicamento é contra-indicado na faixa etária de pacientes menores de 18 anos.

Informe o médico ou cirurgião-dentista o aparecimento de reações indesejáveis.

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

Informe seu médico se ocorrer gravidez durante o tratamento com HUMALOG MIX 25. As pacientes diabéticas que estejam grávidas ou amamentando podem necessitar de um ajuste de dose de insulina ou na dieta.

Informe o seu médico ou cirurgião-dentista se você está fazendo uso de algum outro medicamento.

Não use medicamento sem o conhecimento do seu médico. Pode ser perigoso para a sua saúde.

A dose usual de HUMALOG MIX 25 pode ser afetada por alterações na alimentação, atividade ou esquema de trabalho. Siga cuidadosamente as instruções médicas para adequar-se a essas mudanças. Os fatores a seguir também podem afetar a dose de HUMALOG MIX 25:

Doença: Qualquer doença, principalmente na presença de náusea e vômito, pode causar alteração na necessidade de insulina. Mesmo se você não comer, ainda assim necessitará de insulina. Você e seu médico devem estabelecer um plano para os dias em que estiver doente. Quando você se sentir mal, teste sua glicose no sangue/urina e procure seu médico.

Gravidez: O controle do diabetes é especialmente importante para você e seu bebê. A gravidez pode tornar o controle do diabetes mais difícil. Se você planeja ter um bebê, está grávida ou está amamentando, consulte o seu médico. HUMALOG MIX 25 não foi testado em mulheres grávidas ou amamentando.

Uso em idosos: Em geral, para a escolha da dose para pacientes idosos deve-se levar em consideração a grande frequência de diminuição da função hepática, renal ou cardíaca, doenças conjuntas e/ou de outro tipo de terapia medicamentosa nestes pacientes.

Uso em pacientes com insuficiência renal e/ou hepática (mau funcionamento dos rins e/ou fígado) - Na presença de insuficiência renal e/ou hepática, as necessidades de insulina podem diminuir.

Mudança nas atividades e/ou na dieta – um ajuste na dose pode ser necessário se os pacientes aumentarem sua atividade física e/ou mudarem a dieta usual.

Exercícios: Exercícios podem diminuir a necessidade de insulina durante e algum tempo após a atividade física. Exercícios podem também acelerar o efeito de uma dose de HUMALOG, especialmente se o exercício envolver a área do local da injeção. Converse com seu médico sobre o ajuste das doses para o período de exercícios.

Medicamentos: Alguns medicamentos podem interferir na necessidade de insulina (*ver Interações medicamentosas*). Converse com seu médico a respeito disso.

Viagem: Pessoas que viajam para locais com diferença de mais de 2 fusos-horários devem consultar seu médico a respeito dos ajustes do esquema de insulina.

Siga a orientação do seu médico, respeitando sempre os horários, as doses e a duração do tratamento.

Não interrompa o tratamento sem o conhecimento do seu médico.

Não use o medicamento com o prazo de validade vencido. Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Não use qualquer outro tipo de insulina sem a orientação médica.

Interações medicamentosas

As necessidades de insulina podem se modificar em decorrência do uso de outros medicamentos juntamente com a insulina, como: anticoncepcionais orais (medicamentos que evitam a gravidez), corticosteróides (tipo de hormônio com ação antiinflamatória ou de imunossupressão [substâncias que reduzem ou impedem a resposta do sistema de defesa do organismo]), terapia de reposição tiroideana (medicamentos para tiróide), hipoglicemiantes orais (medicamentos que reduzem o açúcar), salicilatos (tipo de analgésico/antiinflamatório), antibióticos do tipo sulfá e antidepressivos inibidores da monoaminoxidase (medicamentos que tratam a depressão).

Como devo usar este medicamento?

Aspecto físico

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), para administração subcutânea em uma concentração de 100 unidades /mL (U100) de insulina lispro (derivada de ADN* recombinante), apresentada em refil (carpule de vidro tipo I) de 3 mL em caixa com 2 e 5 refis e para uso em CANETAS compatíveis com a administração de insulina.

Características organolépticas

A suspensão deve se apresentar uniformemente turva ou leitosa.

Dosagem

O médico determinará qual a dose de HUMALOG MIX 25 a ser usada, de acordo com as necessidades de cada paciente. A dose usual de HUMALOG MIX 25 pode ser afetada por mudanças na alimentação, atividade ou esquema de trabalho. Siga cuidadosamente as instruções médicas para adequar-se a essas mudanças.

Como usar

Rode o refil entre as palmas das mãos por 10 vezes. Segurando o refil por uma extremidade, inverta-o em 180° vagarosamente por 10 vezes para que a pérola de vidro percorra toda a extensão do refil em cada inversão. A suspensão deve se apresentar uniformemente turva ou leitosa. Caso contrário, repetir o processo até que o conteúdo esteja misturado. Os refis de HUMALOG MIX 25 devem ser examinados freqüentemente. 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.

Preparação do refil de HUMALOG MIX 25 para inserção na caneta

1. Lave as mãos.
2. Antes de inserir o refil de HUMALOG MIX 25 na caneta, examine visualmente o conteúdo.
3. Siga cuidadosamente as instruções do fabricante da caneta para a inserção do refil.

Aplicação de injeção

1. Lave as mãos.
2. Use álcool para limpar a superfície de borracha exposta da tampa de metal do refil.
3. Inspeção o refil de HUMALOG MIX 25.
4. Siga as instruções do fabricante da caneta para inserção da agulha.
5. Segure a caneta com a agulha para cima. Se houver grandes bolhas, bater os lados levemente com os dedos até que as bolhas alcancem a parte superior. Remova as bolhas e o ar da agulha colocando a caneta na posição de 2 unidades de dose e pressionar o êmbolo. Repita essas etapas se necessário até aparecer uma gota de HUMALOG MIX 25 na ponta da agulha.
6. Para evitar danos à pele, escolha um local para cada injeção a pelo menos um centímetro da anterior.
7. Limpar, com álcool, a pele onde a injeção deverá ser aplicada.
8. Com uma das mãos, estabilizar a pele pressionando ou segurando uma grande área.

9. Aplique a dose de insulina por via subcutânea, inserindo a agulha de acordo com as instruções do médico e do fabricante da caneta. Empurre o êmbolo até o fundo. Retire a agulha e pressione o local da injeção suavemente por alguns segundos.
10. Retire a agulha e pressione suavemente o local da injeção por alguns segundos. **Não friccione a área.**
11. Remova a agulha imediatamente após a injeção para assegurar a esterilidade e evitar vazamento, entrada de ar e possível obstrução da agulha. **Não use a agulha novamente. Descarte a agulha de maneira segura. AGULHAS, REFIS E CANETAS NÃO PODEM SER USADAS POR MAIS DE UMA PESSOA.**

SOB NENHUMA CIRCUNSTÂNCIA O HUMALOG MIX 25 DEVE SER ADMINISTRADO POR VIA INTRAVENOSA.

Quais os males que este medicamento pode causar?

Informe seu médico do aparecimento de reações desagradáveis. A hipoglicemia (queda da taxa de açúcar no sangue) é uma das reações desagradáveis mais freqüentes da terapia com insulinas. Os sintomas da hipoglicemia leve a moderada podem ocorrer de repente e incluem : dor de cabeça, visão embaçada, sudorese (suor), tontura, palpitação e tremor; fome; incapacidade de concentração, distúrbios do sono, ansiedade, humor deprimido e irritabilidade; comportamento anormal, movimentos instáveis, alterações de personalidade, entre outros. A hipoglicemia grave pode levar à perda da consciência e, em casos extremos, à morte. A hipoglicemia leve a moderada pode ser tratada por meio da ingestão de comida ou bebida que contenha açúcar. Os pacientes devem sempre levar consigo uma fonte rápida de açúcar, tais como balas ou tabletes de glicose. A hipoglicemia mais grave demanda assistência de outra pessoa. A hiperglicemia (excesso de açúcar no sangue) pode ocorrer se o organismo tiver pouca insulina. A alergia e a atrofia (falta de desenvolvimento) do tecido subcutâneo (lipodistrofia) no local da aplicação de insulina são outras reações adversas que podem ocorrer.

O que fazer se alguém usar uma grande quantidade deste medicamento de uma só vez?

A utilização de uma dose muito grande do medicamento causa hipoglicemia, acompanhada por sintomas que incluem cefaléia (dor de cabeça), apatia, confusão, palpitações, sudorese e vômitos. A hipoglicemia pode ocorrer como resultado de um excesso de HUMALOG MIX 25 em relação à ingestão de alimentos, ao gasto energético, ou ambos. Os casos de hipoglicemia leve geralmente podem ser tratados com glicose oral. Podem ser necessários ajustes na dose da medicação (insulina), dieta alimentar ou exercícios físicos. Pode-se tratar episódios mais graves com convulsões e coma com glucagon via intramuscular/subcutânea ou com glicose concentrada por via intravenosa. Pode ser necessária uma ingestão contínua de carboidratos e observação, uma vez que a hipoglicemia pode recorrer após uma aparente recuperação clínica.

Onde e como devo guardar este medicamento?

Os **refis** 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 2 anos. 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 em uso ou lacrados não refrigerados, devem ser descartados após 28 dias, mesmo se ainda contiverem medicamento.**

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

Pode-se usar este medicamento, depois de aberto, somente no período de 28 dias.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Descrição - A insulina lispro é um análogo da insulina humana derivada de ADN recombinante, uma droga de ação rápida na redução da glicose no sangue. Foi criada pela inversão dos aminoácidos nas posições 28 e 29 da cadeia B. HUMALOG consiste de cristais de insulina zínica lispro dissolvidos em um líquido claro.

- A suspensão de insulina lispro protamina (NPL), é uma suspensão de pH neutro contendo insulina lispro (derivada de ADN recombinante) cristalizada com protamina resultando numa droga de ação intermediária na redução da glicose no sangue.

- HUMALOG MIX 25, é a mistura de HUMALOG e NPL, na proporção de 25/75.

Propriedades Farmacológicas

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 normais 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 sadios, 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 NPL e HUMALOG MIX 25, 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 protéico. 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.

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 do diabetes melito tipo 1 e 63 portadores de diabetes melito tipo 2, foram tratados com misturas de insulina lispro. A insulina lispro MIX50 (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 Hagedorm (NPH)] foram administradas antes do café da manhã. Já a insulina lispro MIX 25 (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 A1c 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.

INDICAÇÃO

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

CONTRA-INDICAÇÕES

HUMALOG MIX 25 É CONTRA-INDICADO DURANTE EPISÓDIOS DE HIPOGLICEMIA E TAMBÉM AOS PACIENTES QUE APRESENTEM HIPERSENSIBILIDADE À INSULINA LISPRO OU A QUALQUER EXCIPIENTE CONTIDO NA FORMULAÇÃO.

MODO DE USAR E CUIDADOS DE CONSERVAÇÃO DEPOIS DE ABERTO

HUMALOG MIX 25 deve ser administrado por via subcutânea incluindo o uso em bombas de infusão subcutânea contínua.

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 armazenados em um refrigerador (de 2 a 8°C), mas não no congelador. 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 em uso não refrigerados, devem ser descartados após 28 dias, mesmo se ainda contiverem produto.**

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).

O HUMALOG MIX 25, deve ser administrado somente por via subcutânea, na parte superior dos braços, das coxas, nádegas ou no abdômen. 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 insulina. Os pacientes devem ser orientados quanto às técnicas apropriadas de injeção.

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

ADVERTÊNCIAS

SOB NENHUMA CIRCUNSTÂNCIA O HUMALOG MIX 25 DEVE SER ADMINISTRADO POR VIA INTRAVENOSA.

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 INTENSIVO DA DIABETE MELITO, BEM COMO USO DE MEDICAMENTOS.

PACIENTES CUJA GLICEMIA É MUITO MELHORADA, POR EX. 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 PRECOSES 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 CAUTELOSAMENTE E SOMENTE SOB SUPERVISÃO MÉDICA. ALTERAÇÕES NA CONCENTRAÇÃO, MARCA (FABRICANTE), TIPO (POR EXEMPLO: REGULAR, NPH), ESPÉCIES (ANIMAL, HUMANA, ANÁLOGA A INSULINA HUMANA), E/OU MÉTODO DE FABRICAÇÃO PODE RESULTAR NA NECESSIDADE DE UMA ALTERAÇÃO NA DOSE.

DOENÇAS OU ALTERAÇÕES EMOCIONAIS - PODEM AUMENTAR AS NECESSIDADES DE INSULINA DURANTE UMA DOENÇA OU ALTERAÇÕES EMOCIONAIS.

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 SE OS PACIENTES ALTERAREM SUA ATIVIDADE FÍSICA OU SUA DIETA USUAL.

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 E AMAMENTAÇÃO (CATEGORIA B) - NÃO FORAM REALIZADOS ESTUDOS CLÍNICOS COM O HUMALOG MIX 25 EM MULHERES GRÁVIDAS. AS NECESSIDADES DE INSULINA GERALMENTE DIMINUEM DURANTE O PRIMEIRO TRIMESTRE E AUMENTAM DURANTE O SEGUNDO E TERCEIRO TRIMESTRES. AS PACIENTES COM DIABETES DEVEM SER AVISADAS PARA INFORMAR AO MÉDICO SE ESTÃO GRÁVIDAS OU SE PRETENDEM ENGRAVIDAR. A MONITORAÇÃO CAUTELOSA DO CONTROLE DA GLICOSE, ASSIM COMO DA SAÚDE GERAL, É ESSENCIAL EM PACIENTES GRÁVIDAS COM DIABETES.

PACIENTES QUE ESTÃO AMAMENTANDO PODEM REQUERER 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.

EFEITOS SOBRE A CAPACIDADE DE DIRIGIR E OPERAR MAQUINÁRIO - NÃO HÁ NENHUM EFEITO CONHECIDO SOBRE A CAPACIDADE DE DIRIGIR AUTOMÓVEIS OU DE OPERAR MAQUINÁRIO, 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 MAQUINÁRIO). OS PACIENTES DEVEM SER AVISADOS PARA TOMAREM CUIDADO E EVITAR A HIPOGLICEMIA ENQUANTO DIRIGEM, ISSO É PARTICULARMENTE IMPORTANTE PARA OS QUE TÊM SINAIS ALARMANTES DE HIPOGLICEMIA REDUZIDOS OU AUSENTES OU TÊM EPISÓDIOS FREQUENTES DE HIPOGLICEMIA. NESSAS CIRCUNSTÂNCIAS, DEVE-SE CONSIDERAR A POSSIBILIDADE DE NÃO DIRIGIR.

USO EM IDOSOS, CRIANÇAS E OUTROS GRUPOS DE RISCO

USO EM IDOSOS – OS ESTUDOS CLÍNICOS DA INSULINA HUMALOG MIX 25 NÃO INCLUÍRAM UM NÚMERO SUFICIENTE DE PACIENTES COM IDADE MAIOR OU IGUAL A 65 ANOS PARA DETERMINAR SE ESTE TIPO DE POPULAÇÃO RESPONDE DIFERENTEMENTE COMPARADA AOS PACIENTES JOVENS. EM GERAL, A ESCOLHA DA DOSE PARA PACIENTES IDOSOS DEVE SER LEVADA EM CONSIDERAÇÃO DEVIDA À GRANDE FREQUÊNCIA DE DIMINUIÇÃO DA FUNÇÃO HEPÁTICA, RENAL OU CARDÍACA; E DOENÇAS CONCOMITANTES OU OUTRO TIPO DE TERAPIA MEDICAMENTOSA NESTA POPULAÇÃO EM ESPECÍFICO.

PACIENTES COM INSUFICIÊNCIA RENAL – OS EFEITOS DA INSUFICIÊNCIA RENAL SOBRE A FARMACOCINÉTICA E A GLICODINÂMICA DA HUMALOG MIX 25 NÃO FORAM ESTUDADOS. EM UM ESTUDO DE 25 PACIENTES COM DIABETES TIPO 2 E UMA AMPLA VARIAÇÃO DA FUNÇÃO RENAL, AS DIFERENÇAS FARMACOCINÉTICAS ENTRE HUMALOG E INSULINA HUMANA REGULAR FORAM GERALMENTE MANTIDAS. ENTRETANTO, A SENSIBILIDADE DOS PACIENTES À INSULINA MUDOU, COM UMA RESPOSTA AUMENTADA À INSULINA COM A DIMINUIÇÃO DA FUNÇÃO RENAL. MONITORAÇÃO CUIDADOSA DA GLICOSE E AJUSTES DE DOSE DE INSULINA, INCLUINDO HUMALOG MIX 25, 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 RENAL SOBRE A FARMACOCINÉTICA E A GLICODINÂMICA DA HUMALOG MIX 25

NÃO FORAM ESTUDADOS. EM UM ESTUDO DE 22 PACIENTES COM DIABETES TIPO 2, A FUNÇÃO HEPÁTICA PREJUDICADA NÃO AFETOU A ABSORÇÃO SUBCUTÂNEA OU A DISPOSIÇÃO GERAL DO HUMALOG QUANDO COMPARADO A PACIENTES SEM HISTÓRIA DE DISFUNÇÃO HEPÁTICA. NAQUELE ESTUDO, HUMALOG MANTEVE SUA ABSORÇÃO E ELIMINAÇÃO MAIS RÁPIDAS QUANDO COMPARADA À INSULINA HUMANA REGULAR. MONITORAÇÃO CUIDADOSA DA GLICOSE E AJUSTES DE DOSE DE INSULINA, INCLUINDO HUMALOG MIX 25, PODEM SER NECESSÁRIAS EM PACIENTES COM DISFUNÇÃO HEPÁTICA.

INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

AS NECESSIDADES DE INSULINA PODEM SER AUMENTADAS POR DROGAS COM ATIVIDADE HIPERGLICEMIANTE, TAIS COMO OS ANTICONCEPCIONAIS ORAIS, CORTICOSTERÓIDES OU TERAPIA DE REPOSIÇÃO TIREOIDEANA. PODEM DIMINUIR NA PRESENÇA DE DROGAS COM ATIVIDADE HIPOGLICEMIANTE, TAIS COMO HIPOGLICEMIANTE ORAIS, SALICILATOS (POR EXEMPLO, ASPIRINA), ANTIBIÓTICOS DO TIPO SULFA, ALGUNS ANTIDEPRESSIVOS (INIBIDORES DA MAO), CERTOS INIBIDORES DAS ENZIMAS CONVERSoras DE ANGIOTENSINA, BLOQUEADORES BETA-ADRENÉRGICOS, INIBIDORES DA FUNÇÃO PANCREÁTICA E ÁLCOOL. BLOQUEADORES BETA-ADRENÉRGICOS PODEM MASCARAR OS SINTOMAS DE HIPOGLICEMIA EM ALGUNS PACIENTES.

REAÇÕES ADVERSAS A MEDICAMENTOS

DE ACORDO COM OS ESTUDOS CLÍNICOS, AS REAÇÕES ADVERSAS POSSIVELMENTE ASSOCIADAS COM INSULINA INCLUEM AS SEGUINTEs:

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 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: HIPOGLICEMIA.

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*).

ATENÇÃO: ESTE É UM MEDICAMENTO NOVO E, EMBORA AS PESQUISAS TENHAM INDICADO EFICÁCIA E SEGURANÇA ACEITÁVEIS PARA COMERCIALIZAÇÃO EFEITOS INDESEJÁVEIS E NÃO CONHECIDOS PODEM OCORRER. NESTE CASO INFORME SEU MÉDICO.

SUPERDOSE

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

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 com 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.

ARMAZENAGEM

Os **refis** 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 2 anos. 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 em uso não refrigerados, devem ser descartados após 28 dias, mesmo se ainda contiverem produto.

REFERÊNCIAS

- 1- Koivisto VA, et al. *Lispro MIX 25 insulin as premeal therapy in type 2 diabetic patients*. Diabetes Care. 1999 Mar;22(3):459-62.
- 2- Roach P, et al. *Improved postprandial blood glucose control and reduced nocturnal hypoglycemia during treatment with two novel insulin lispro-protamine formulations, insulin lispro MIX 25 and insulin lispro MIX50. MIX50 Study Group*. Clin Ther. 1999 Mar;21(3):523-34.

REGISTRO MS 1.1260.0008
VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA
FARM. RESPONSÁVEL: DALTON NIVOLONI - CRF-SP N.º 11422
FABRICAÇÃO, VALIDADE E NÚMERO DE LOTE, VIDE CARTUCHO E RÓTULO.

Fabricado por : Lilly France – S. A .S., Fegersheim – França
Distribuído por : Eli Lilly do Brasil Ltda.
Av. Morumbi, 8264, São Paulo – SP
Indústria Brasileira
CNPJ 43.940.618/0001-44

