

Humalog[®] KwikPen[®]

Eli Lilly do Brasil Ltda.

**Solução injetável
100 UI/mL**

CDS01JUN20



HUMALOG® KWIKPEN®
insulina lispro
(derivada de ADN* recombinante)

APRESENTAÇÕES

HUMALOG KWIKPEN é uma solução injetável que contém 100 unidades de insulina lispro (ADN* recombinante) por mL (100 UI/mL).

Cada embalagem contém 1 ou 5 canetas aplicadoras descartáveis, cada qual acoplada a um refil de vidro transparente com 3 mL de solução.

USO SUBCUTÂNEO

USO ADULTO E PEDIÁTRICO ACIMA DE 3 ANOS

COMPOSIÇÃO

Cada mL contém:

insulina lispro derivada de ADN* recombinante100 unidades

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

* ADN = Ácido Desoxirribonucleico

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

INDICAÇÕES

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

RESULTADOS DE EFICÁCIA

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

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

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

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

CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

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

Atividade antidiabética: a atividade primária da insulina, incluindo a insulina lispro, é a regulação do metabolismo de glicose. Além disso, todas as insulinas possuem diversas ações

anabólicas e anticatabólicas sobre muitos tecidos do organismo. No músculo e outros tecidos (exceto o cérebro), a insulina causa um rápido transporte intracelular de glicose e aminoácidos, promove o anabolismo e inibe o catabolismo de proteínas. No fígado, a insulina promove a captação e o armazenamento da glicose em forma de glicogênio, inibe a gliconeogênese e promove a conversão do excesso de glicose em gordura.

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

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

Propriedades farmacocinéticas

Absorção e biodisponibilidade: a insulina lispro é tão biodisponível quanto a insulina humana regular, com uma taxa absoluta de biodisponibilidade entre 55% a 77%, inclusive com doses entre 0,1 a 0,2 UI/Kg.

Estudos em voluntários sadios e em pacientes com diabetes tipo 1, demonstraram que a insulina lispro é absorvida mais rapidamente do que a insulina humana regular (UI-100). A insulina lispro foi absorvida em uma velocidade consistentemente mais rápida do que a insulina humana regular em voluntários sadios do sexo masculino, recebendo 0,2 UI/Kg de insulina humana regular ou insulina lispro nos tecidos subcutâneos abdominal, deltoide ou femoral, que são os três locais mais usados pelos pacientes com diabetes para aplicação de insulina. Após a administração abdominal de insulina lispro, os níveis séricos da droga são maiores e a duração da ação é levemente menor que quando aplicada na região deltoide ou na coxa.

Distribuição: quando administrado por via intravenosa como injeções em *bolus* de dose de 0,1 e 0,2 UI/Kg em dois grupos separados de indivíduos sadios, o volume de distribuição médio de insulina lispro pareceu diminuir com o aumento da dose (1,55 L/Kg e 0,72 L/Kg, respectivamente). Em contraste, para a insulina regular humana, o volume de distribuição é comparável entre os dois grupos de dose (1,37 L/Kg e 1,12 L/Kg, respectivamente).

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

Excreção: quando a insulina lispro é administrada por via subcutânea, sua meia-vida é mais curta, comparada à insulina humana regular (1 *versus* 1,5 horas, respectivamente). Quando administradas por via intravenosa, a insulina lispro e a insulina humana regular mostraram excreção dose-dependente idênticas, com uma meia-vida de 51 e 55 minutos em 0,1 UI/Kg e 0,2 UI/Kg, respectivamente.

CONTRAINDICAÇÕES

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

ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

HUMALOG KWIKPEN difere das demais insulinas porque tem uma estrutura única, um início de ação muito rápido e atividade de curta duração. Pacientes recebendo HUMALOG KWIKPEN poderão requerer alteração da dose em relação às outras insulinas usadas anteriormente.

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

A hipoglicemia grave pode causar convulsões, pode trazer risco à vida ou causar a morte. A hipoglicemia pode prejudicar a capacidade de concentração e o tempo de reação; isso pode colocar o paciente e outros indivíduos em risco, em situações nas quais essas habilidades são importantes (por exemplo, dirigir ou operar máquinas).

A hipoglicemia pode ocorrer de repente. Os sintomas podem ser diferentes em cada indivíduo e podem mudar ao longo do tempo no mesmo indivíduo. A consciência sintomática da hipoglicemia pode ser menos pronunciada em pacientes com diabetes há muitos anos, em pacientes com neuropatia diabética, que fazem uso de medicamentos que bloqueiam o sistema nervoso simpático (por exemplo, betabloqueadores) ou em pacientes que sofrem de hipoglicemia recorrente.

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 pacientes com diabetes tipo 1, pode levar à hiperglicemia e cetoacidose diabética, condições estas que são potencialmente letais.

Fatores de risco para a hipoglicemia: o risco de hipoglicemia após uma injeção está relacionado à duração da ação da insulina e, em geral, é maior quando o efeito de redução da glicose da insulina é máximo. Como com todas as preparações de insulina, o tempo de efeito de redução da glicose do HUMALOG KWIKPEN pode variar em diferentes indivíduos ou em momentos diferentes no mesmo indivíduo, e depende de muitas condições, incluindo a área da injeção, bem como o fornecimento e a temperatura do sangue no local da injeção. Outros fatores que podem aumentar o risco de hipoglicemia incluem alterações no padrão de refeição (por exemplo, conteúdo de macronutrientes ou cronograma das refeições), mudanças no nível de atividade física ou mudanças na medicação (ver **INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS**). Pacientes com insuficiência renal ou hepática podem apresentar um maior risco de hipoglicemia.

Estratégias de mitigação de riscos para hipoglicemia: pacientes e cuidadores devem ser educados para reconhecer e gerenciar a hipoglicemia. O auto monitoramento da glicose tem um papel essencial na prevenção e manejo da hipoglicemia. Em pacientes com maior risco de hipoglicemia e pacientes que reduziram a sensibilidade sintomática da hipoglicemia, é recomendável aumentar a frequência do monitoramento da glicose sanguínea.

Hiperglicemia ou hipoglicemia devido à alterações na terapia com insulina: qualquer mudança no regime de insulina deverá ser feita cautelosamente e somente sob supervisão médica, com aumento da frequência do monitoramento da glicose. Alterações na concentração, tipo (regular, NPH, 70/30, etc.), espécie (bovina, suína, humana, mista e análoga), método de fabricação (insulina derivada de ADN* recombinante *versus* animal), fabricante ou método de administração podem afetar o controle glicêmico e predispor à hipoglicemia ou hiperglicemia. Essas mudanças podem resultar na necessidade de uma alteração na dose prescrita de HUMALOG KWIKPEN.

Repetidas injeções de insulina em áreas com lipodistrofia ou amiloidose cutânea localizada foram relatadas por resultar em hiperglicemia; e uma mudança repentina no local da injeção (para uma área não afetada) foi relatada por resultar em hipoglicemia.

Hipoglicemia devido a erros de medicação: confusões acidentais entre os produtos contendo insulina basal e outras insulinas, particularmente insulinas de ação rápida, foram relatados. Para evitar erros de medicação entre HUMALOG KWIKPEN e outras insulinas, instruir os pacientes a sempre verificar o rótulo da insulina antes de cada injeção.

Reações de hipersensibilidade: alergia severa, potencialmente fatal, generalizada, incluindo anafilaxia, pode ocorrer com produtos contendo insulina, incluindo HUMALOG KWIKPEN. Se ocorrerem reações de hipersensibilidade, interromper o tratamento com HUMALOG KWIKPEN; seguir tratamento padrão de cuidados e monitorar até que os sinais e sintomas se resolvam (ver REAÇÕES ADVERSAS).

Hipocalemia: todos os produtos contendo insulina, incluindo HUMALOG KWIKPEN, levam à troca de potássio do espaço extracelular para o espaço intracelular, possivelmente levando a hipocalemia. A hipocalemia não tratada pode causar paralisia respiratória, arritmia ventricular e morte. Monitorar os níveis de potássio em pacientes com risco de hipocalemia, se indicado (por exemplo, pacientes que usam medicamentos para baixar o potássio, pacientes que tomam medicamentos sensíveis a concentrações séricas de potássio).

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

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

Retenção de fluido e insuficiência cardíaca devido ao 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.

Tiazolidinedionas (TZDs) são agonistas dos receptores de peroxissoma ativado por proliferador (PPAR)-gama, e podem causar retenção de líquidos relacionados com a dose, particularmente quando usado em combinação com insulina. A retenção de líquidos pode levar ou exacerbar a insuficiência cardíaca. Pacientes tratados com insulina, incluindo HUMALOG KWIKPEN e um agonista de PPAR-gama devem ser observados para sinais e sintomas de insuficiência cardíaca. Caso seja desenvolvida a insuficiência cardíaca, esta deve ser gerenciada de acordo com os padrões de cuidado atuais e a descontinuação ou a redução da dose do agonista PPAR-gama deve ser considerada.

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

Uso durante a gravidez (categoria B) e amamentação: a experiência de estudos clínicos em pacientes gestantes é limitada. Dados de um grande número de gestantes expostas à insulina lispro não indicam qualquer evento adverso na gravidez ou na saúde de fetos/recém-nascidos. É fundamental manter um controle adequado da paciente tratada com HUMALOG KWIKPEN (*diabetes mellitus* tipo 1 ou gestacional) durante toda gravidez. As necessidades de insulina geralmente diminuem durante o primeiro trimestre e aumentam durante o segundo e terceiro trimestres. As pacientes devem informar o médico se estiverem grávidas ou se pretendem engravidar. O monitoramento cauteloso do controle da glicose, assim como da saúde geral é essencial em pacientes grávidas com diabetes. Aquelas que estiverem amamentando, podem necessitar de ajustes de doses, de dieta ou ambos. Muitas drogas, incluindo a insulina humana, são excretadas no leite humano; porém, não se sabe se a insulina lispro é excretada no leite humano em quantidades significativas.

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

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

As pacientes com diabetes que estiverem grávidas ou amamentando podem necessitar de um ajuste de dose de insulina ou na dieta.

Informe imediatamente seu médico em caso de suspeita de gravidez.

Uso em crianças: em um estudo cruzado de 9 meses com crianças pré-púberes (n=60), de 3 a 11 anos, controle glicêmico comparável, medido pelo nível de HbA_{1c}, foi alcançado independente do grupo de tratamento: insulina humana regular 30 minutos antes das refeições 8,4%, insulina lispro imediatamente antes das refeições 8,4%, insulina lispro imediatamente após as refeições

8,5%. Em um estudo cruzado de 8 meses com adolescentes (n=463), de 9 a 19 anos, controle glicêmico comparável, medido pelo nível de HbA_{1c}, foi alcançado independente do grupo de tratamento: insulina humana regular 30 a 45 minutos antes das refeições 8,7% e insulina lispro imediatamente antes das refeições 8,7%. A incidência de hipoglicemia foi semelhante nos três regimes de tratamento. Ajuste da insulina basal pode ser requerido.

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

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

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

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

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 podem estar prejudicadas por decorrência de uma hipoglicemia. Isso pode constituir um risco em situações onde essas habilidades são de especial importância (por exemplo, dirigir automóvel ou operar máquinas). Os pacientes devem ser avisados para tomar 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.

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 se estiverem sob terapia de reposição de hormônio tireoidiano. 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 exemplo, octreotideo) e álcool.

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

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

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

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

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

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

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

CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Produto lacrado: armazenar sob refrigeração (de 2°C a 8°C). **NÃO CONGELAR.** Proteger da luz. Nestas condições o prazo de validade é de 36 meses. Não usar se tiver sido congelado.

Produto em uso: após aberto, válido por 28 dias. Armazenar o HUMALOG KWIKPEN em uso (após o disco de vedação ter sido perfurado) fora de refrigeração a uma temperatura máxima de 30°C. Proteger do congelamento, do calor direto e da luz direta ou da luz solar. Após 28 dias, o HUMALOG KWIKPEN deve ser descartado, mesmo se ainda contiver insulina no seu interior.

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 KWIKPEN é uma solução injetável estéril, transparente e incolor.

Antes de cada dose, examine a aparência da solução. **Não usar** se a solução estiver turva, viscosa, levemente corada ou com partículas visíveis.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

POSOLOGIA E MODO DE USAR

Posologia

O médico determinará qual a dose de HUMALOG KWIKPEN a ser usada, de acordo com as necessidades metabólicas de cada paciente, hábitos alimentares e outras variáveis de estilo de vida. Durante alterações no regime de insulina de um paciente, aumente a frequência do monitoramento da glicose.

Modo de usar

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

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

HUMALOG KWIKPEN deve ser administrado por via subcutânea. Se necessário, a insulina lispro pode ser administrada por via intravenosa sob supervisão médica.

A administração subcutânea deve ser na parte superior dos braços, coxas, nádegas ou no abdome. Alternar os locais de injeção, de maneira que o mesmo local não seja utilizado, aproximadamente, mais que uma vez por mês, de modo a reduzir o risco de lipodistrofia e amiloidose cutânea localizada. Não injetar em áreas com lipodistrofia ou amiloidose cutânea localizada. Tomar cuidado para que não seja atingido nenhum vaso sanguíneo ao injetar HUMALOG KWIKPEN. Os pacientes devem ser orientados quanto às técnicas apropriadas de injeção.

Para mais informações sobre como utilizar caneta aplicadora descartável, consultar as INSTRUÇÕES DE USO que acompanha o produto.

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

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

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

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.

Eventos adversos emergentes do tratamento durante os estudos clínicos de HUMALOG KWIKPEN em pacientes com *diabetes mellitus* tipo 1 (eventos adversos com frequência \geq 5%): síndrome da gripe, faringite, rinite, dor de cabeça, dor, tosse aumentada, infecção, náusea, lesão acidental, procedimento cirúrgico, febre, dor abdominal, astenia, bronquite, diarreia, disminorréia, mialgia e infecção do trato urinário.

Eventos adversos emergentes do tratamento durante os estudos clínicos de HUMALOG KWIKPEN em pacientes com *diabetes mellitus* tipo 2 (eventos adversos com frequência \geq 5%): dor de cabeça, dor, infecção, faringite, rinite, síndrome da gripe e procedimento cirúrgico.

Reação Comum ($\geq 1/100$ e $< 1/10$) associados com o uso de insulina:

Organismo como um todo: reações alérgicas.

Pele e estruturas: reação no local da injeção, lipodistrofia, prurido e erupção cutânea.

Outros: hipoglicemia.

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**).

Iniciação do uso de insulina e intensificação do controle da glicose: a intensificação ou a melhora rápida no controle da glicose tem sido associada ao distúrbio de refração oftalmológica reversível transitório, a piora da retinopatia diabética e a dor neuropática periférica aguda. No entanto, o controle da glicose a longo prazo diminui o risco de retinopatia diabética e de neuropatia.

Lipodistrofia: o uso prolongado da insulina, incluindo HUMALOG KWIKPEN, pode causar lipodistrofia no local da injeção. A lipodistrofia inclui lipohipertrofia (espessamento do tecido adiposo) e lipoatrofia (estreitamento do tecido adiposo) e pode afetar a absorção da insulina. Alternar os locais da injeção de insulina dentro da mesma região para reduzir o risco de lipodistrofia.

Ganho de peso: o ganho de peso pode ocorrer com a terapia de insulina, incluindo HUMALOG KWIKPEN, e foi atribuído aos efeitos anabolizantes da insulina e à diminuição da glicosúria.

Edema periférico: a insulina, incluindo HUMALOG KWIKPEN, pode causar retenção de sódio e edema, especialmente em pacientes com controle metabólico previamente ruim e que melhoraram através da intensificação da terapia com insulina.

Reações alérgicas:

Alergia local - como com qualquer terapia com insulina, os pacientes que usam HUMALOG KWIKPEN podem apresentar vermelhidão, inchaço ou prurido no local da injeção. Estas reações menores geralmente desaparecem em poucos dias ou semanas, mas em alguns casos, pode levar a descontinuação do HUMALOG KWIKPEN. 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.

Alergia sistêmica - alergia severa, potencialmente fatal, generalizada, incluindo anafilaxia, pode ocorrer com qualquer insulina, incluindo o HUMALOG KWIKPEN. A alergia generalizada à insulina pode causar erupção cutânea em todo o corpo (incluindo prurido), dispneia, chiado, queda na pressão sanguínea, pulso acelerado e sudorese. Reações localizadas e mialgias generalizadas foram relatadas com metacresol injetado, que é um excipiente em HUMALOG KWIKPEN (ver **CONTRAINDICAÇÕES**).

Dados espontâneos:

Lipodistrofia e amiloidose cutânea localizada ocorreram no local da injeção. Repetidas injeções de insulina em áreas com lipodistrofia ou amiloidose cutânea localizada foram relatadas por resultar em hiperglicemia; e uma mudança repentina para um local de injeção não afetado foi relatada por resultar em hipoglicemia (ver **ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES**).

Em casos de eventos adversos, notifique pelo Sistema VigiMed, disponível no Portal da Anvisa.

SUPERDOSE

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

A hipoglicemia pode ocorrer como resultado de um excesso de insulina em relação à ingestão de alimentos, ao dispêndio de energia ou ambos. Os episódios leves de hipoglicemia geralmente podem ser tratados com glicose oral. Podem ser necessários ajustes na dose, dieta alimentar ou exercícios físicos. Episódios mais graves 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 controlada de carboidratos e observação, uma vez que a hipoglicemia pode recorrer após uma aparente recuperação clínica.

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

Registro MS – 1.1260.0008

Farm. Resp.: Felipe B. Z. da Silva – CRF-SP nº 76601

Fabricado por:

Lilly France S.A.S. – Fegersheim – França

Embalado por:

Eli Lilly and Company – Indianápolis – EUA

Ou

Fabricado por:

Eli Lilly Italia S.p.A. – Sesto Fiorentino – Itália

Embalado por:

Eli Lilly and Company – Indianápolis – EUA

Ou

Fabricado por:

Eli Lilly Italia S.p.A. – Sesto Fiorentino – Itália

Importado por:

Eli Lilly do Brasil Ltda.

Av. Morumbi, 8264 – São Paulo, SP

CNPJ 43.940.618/0001-44

Venda sob prescrição médica.

Lilly SAC 0800 701 0444

sac_brasil@lilly.com

www.lilly.com.br



Histórico de Alteração da Bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
15/04/2013	0286802/13-4	Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	15/04/2013	0286802/13-4	Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	15/04/2013	- APRESENTAÇÕES -RESULTADOS DE EFICÁCIA -CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS - ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES - INTERAÇÕES - MEDICAMENTOSAS - CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO - POSOLOGIA E MODO DE USAR - REAÇÕES ADVERSAS - SUPERDOSE - DIZERES LEGAIS	VPS	Caneta aplicadora descartável com solução injetável
22/05/2015	0453109/15-4	Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	22/05/2015	0453109/15-4	Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	22/05/2015	N/A	VPS	Caneta aplicadora descartável com solução injetável
22/12/2015	1111573/15-4	Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	22/12/2015	1111573/15-4	Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	22/12/2015	- CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS - CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO - POSOLOGIA E MODO DE USAR	VPS	Caneta aplicadora descartável com solução injetável
16/10/2017	2115971/17-8	Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	16/10/2017	2115971/17-8	Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	16/10/2017	-ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES -REAÇÕES ADVERSAS	VPS	Caneta aplicadora descartável com solução injetável

05/05/2020	1398703/20-8	Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	31/10/2016	2449919/16-5	Inclusão do Local de Fabricação do Produto a Granel	05/02/2018	- APRESENTAÇÕES - VIA DE ADMINISTRAÇÃO - COMPOSIÇÃO - ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES - POSOLOGIA E MODO DE USAR - REAÇÕES ADVERSAS - DIZERES LEGAIS	VPS	Caneta aplicadora descartável com solução injetável
30/09/2020	3354286/20-4	Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	30/09/2020	3354286/20-4	Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	30/09/2020	-ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES -CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO -POSOLOGIA E MODO DE USAR -REAÇÕES ADVERSAS	VPS	Caneta aplicadora descartável com solução injetável
27/01/2021	0354410/21-9	Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	27/01/2021	0354410/21-9	Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	27/01/2021	-REAÇÕES ADVERSAS	VPS	Caneta aplicadora descartável com solução injetável
11/02/2022	0518592/22-7	Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	11/02/2022	0518592/22-7	Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	11/02/2022	-DIZERES LEGAIS	VPS	Caneta aplicadora descartável com solução injetável
19/08/2022	-	Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	18/08/2022	4569153/22-3	41. Alteração de instalação de fabricação do produto terminado – Menor	18/08/2022	-DIZERES LEGAIS	VPS	Caneta aplicadora descartável com solução injetável

Instruções de Uso

Humalog[®] KwikPen[®]

Eli Lilly do Brasil Ltda.

**Solução injetável
100 UI/mL**

Instruções de Uso

Humalog® KwikPen®
100 unidades/mL, caneta de 3 mL



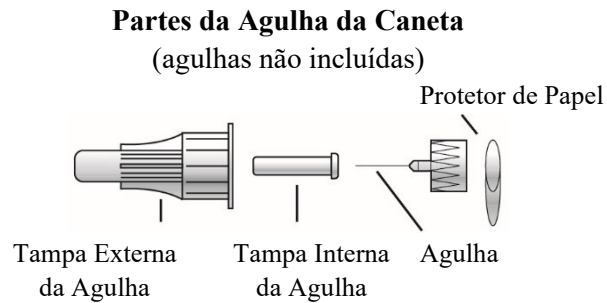
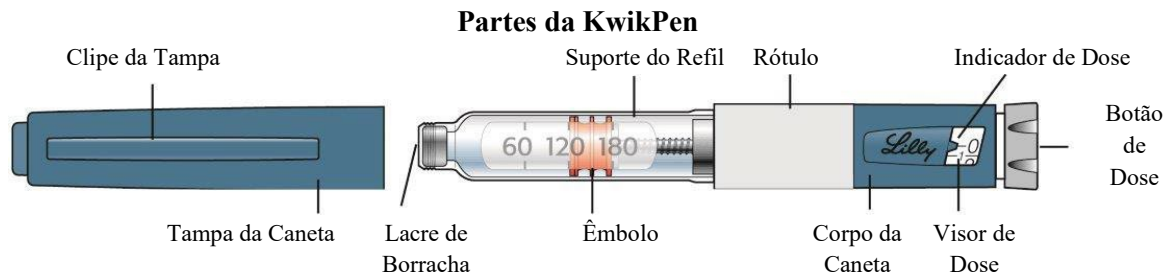
POR FAVOR, LEIA AS INSTRUÇÕES ANTES DE USAR

Leia as instruções de uso antes de você começar a aplicar sua insulina e toda vez que adquirir outra KwikPen. Talvez possua novas informações. Esta informação não substitui a conversa com seu médico sobre sua condição médica ou seu tratamento.


KwikPen (“Caneta”) é uma caneta pré-preenchida descartável contendo 300 unidades de insulina U-100. Você pode injetar múltiplas doses usando uma Caneta. A Caneta dispensa 1 unidade por vez. Você pode injetar de 1 a 60 unidades de insulina em uma única injeção. **Se a sua dose for maior que 60 unidades, você precisará aplicar mais de uma injeção.** O êmbolo move apenas um pouco a cada injeção, e você pode não observar que ele se move. O êmbolo somente alcançará o final do refil quando você usar todas as 300 unidades da Caneta.

Não compartilhe sua Caneta com outras pessoas, mesmo que a agulha tenha sido trocada. Não reutilize ou compartilhe agulhas com outras pessoas. Você pode transmitir uma infecção a outras pessoas ou adquirir uma infecção delas.

Esta Caneta não é recomendada para pessoas com deficiência total ou parcial de visão, sem a assistência de uma pessoa adequadamente treinada no uso da Caneta.



Como reconhecer sua KwikPen:

	Humalog
Cor da Caneta:	Azul
Botão de Dose:	 Burgundy (vinho)
Rótulos:	Branco com uma faixa Burgundy

Itens necessários para aplicar a sua injeção:

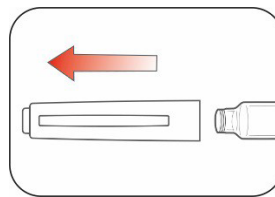
- KwikPen contendo sua insulina.
- Agulha compatível com a KwikPen (Agulhas para caneta da marca BD [Becton, Dickinson and Company] são recomendadas).
- Algodão embebido em álcool.

Preparando a sua Caneta

- Lave suas mãos com sabão e água.
- Verifique a Caneta para ter certeza de que está aplicando o tipo certo de insulina. Isso é especialmente importante se você usar mais de 1 tipo de insulina.
- **Não** use sua Caneta após a data de validade impressa no rótulo. Após você iniciar o uso da Caneta, jogue fora a Caneta depois do tempo de uso especificado na bula.
- Sempre use uma **nova agulha** para cada injeção, para ajudar a prevenir infecções e obstrução das agulhas.

Passo 1:

- Puxe a tampa da caneta para fora.
- **Não** remova o rótulo da Caneta.
- Limpe o lacre de borracha com um algodão embebido em álcool.

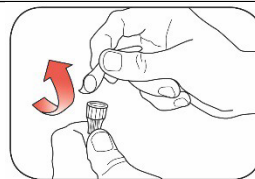


Passo 2:

- Verifique a aparência da insulina.
- HUMALOG deve ser límpida e incolor.
- **Não** use se estiver turva, colorida ou possuir partículas ou aglomerados.

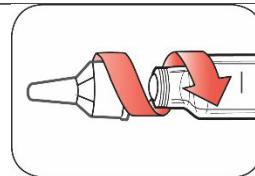
Passo 3:

- Selecione uma nova agulha.
- Retire o protetor de papel da tampa externa da agulha.



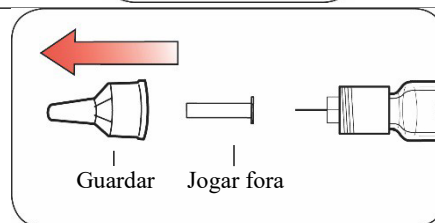
Passo 4:

- Empurre a agulha tampada em direção à Caneta e rosqueie a agulha até que esteja apertada.



Passo 5:

- Puxe a tampa externa da agulha. **Não** a jogue fora.
- Puxe a tampa interna da agulha e jogue-a fora.

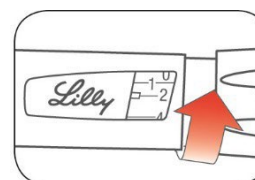


Regulando a sua Caneta**Regule antes de cada injeção.**

- Regular a sua Caneta significa remover o ar da agulha e do refil que pode ter sido coletado durante o uso normal e assegura que a sua Caneta está funcionando corretamente.
- Se você **não** regular antes de cada injeção, você poderá receber uma dose bem maior ou bem menor de insulina.

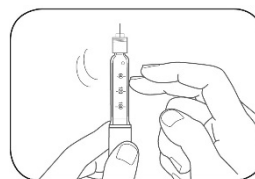
Passo 6:

- Para regular a sua Caneta, gire o botão de dose para selecionar 2 unidades.



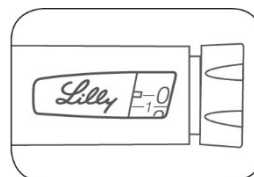
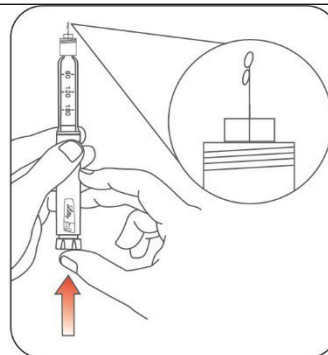
Passo 7:

- Segure sua Caneta com a agulha apontando para cima. Bata no suporte do refil com cuidado para levar as bolhas de ar ao topo.



Passo 8:

- Continue segurando sua Caneta com a agulha apontando para cima. Empurre o botão de dose até parar e até que o “0” apareça no visor de dose. Segure o botão de dose e **conte lentamente até 5**. Você deve ver insulina na ponta da agulha.
 - Se você **não** vir a insulina, repita os passos de regulagem, mas não mais do que 4 vezes.
 - Se você **ainda assim não** vir a insulina, troque a agulha e repita os passos de regulagem.



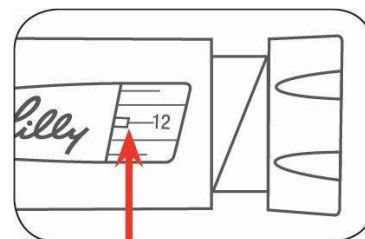
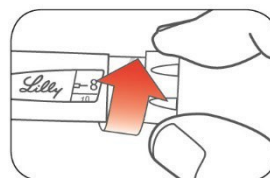
Pequenas bolhas de ar são normais e não irão afetar sua dose.

Selecionando a sua dose

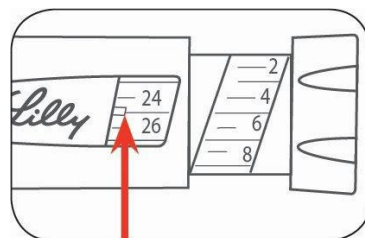
- Você pode aplicar de 1 a 60 unidades em uma única injeção.
- Se a sua dose for maior do que 60 unidades, você precisará aplicar mais de uma injeção.
 - Se você precisar de ajuda para decidir como dividir sua dose, pergunte ao seu médico.
 - Você deve usar uma nova agulha a cada injeção e repetir os passos de regulagem.

Passo 9:

- Gire o botão de dose para selecionar o número de unidades que você precisa injetar. O indicador de dose deve se alinhar com sua dose.
 - A caneta seleciona 1 unidade de cada vez.
 - O botão de dose faz um clique conforme você gira.
 - **NÃO** selecione a sua dose pela contagem de cliques, pois você pode selecionar a dose errada.
 - A dose pode ser corrigida girando o botão de dose em qualquer direção até que a dose correta esteja alinhada com o indicador de dose.
 - Os números pares são impressos no mostrador.
 - Os números ímpares, após o número 1, são mostrados como linhas completas.



(Exemplo: 12 unidades são mostradas no visor de dose)



(Exemplo: 25 unidades são mostradas no visor de dose)

- A Caneta não permitirá que você selecione mais do que o número de unidades restantes na Caneta.
- Se você precisar injetar mais do que o número de unidades restantes na Caneta, você pode:

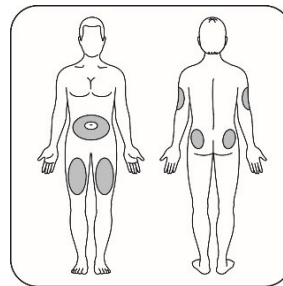
- Injetar a quantidade restante na sua Caneta e usar uma nova Caneta para aplicar o resto da sua dose, ou
- Adquirir uma Caneta nova e injetar a dose completa.
- É normal ver uma pequena quantidade de insulina restante na Caneta que você não consegue injetar.

Aplicando a sua injeção

- Injete sua insulina conforme demonstrado pelo seu médico.
- Mude (alterne) o local da injeção a cada injeção.
- **Não** tente mudar sua dose durante a injeção.

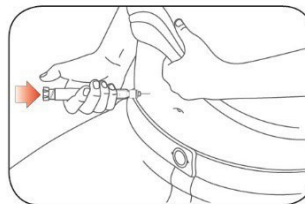
Passo 10:

- Escolha o local da sua injeção.
Sua insulina é injetada sob a pele, (subcutâneo) na região do estômago, nádegas, parte superior das pernas ou braços.
- Limpe a sua pele com um algodão embebido em álcool e deixe a pele secar antes de injetar a sua dose.



Passo 11:

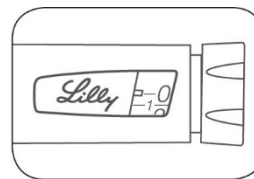
- Insira a agulha na sua pele.
- Empurre o botão de dose até o fim.
- Continue segurando o botão de dose e **conte lentamente até 5**, antes de remover a agulha.



Não tente injetar sua insulina girando o botão de dose. Você **NÃO** receberá a sua insulina ao girar o botão de dose.

Passo 12:

- Retire a agulha da sua pele.
 - Uma gota de insulina na ponta da agulha é normal. Isso não afetará sua dose.
- Verifique o número no visor de dose.
 - Se você vir “0” no visor de dose, você recebeu a dose completa selecionada.
 - Se você não vir “0” no visor de dose, não selecione novamente. Insira a agulha na sua pele e termine a sua injeção.
 - Se você **ainda** acha que não recebeu a dose completa selecionada para sua injeção, **não inicie novamente ou repita essa injeção**. Monitore sua glicemia conforme instruído pelo seu médico.
 - Se você normalmente precisa aplicar 2 injeções para sua dose completa, certifique-se de aplicar a sua segunda injeção.



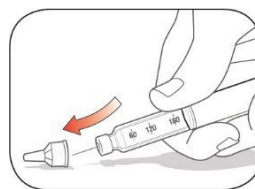
O êmbolo move apenas um pouco a cada injeção, e você pode não notar que ele se move.

Se você vir sangue depois de retirar a agulha da sua pele, pressione levemente o local da injeção com um pedaço de gaze ou algodão embebido em álcool. **Não** esfregue a área.

Após a sua injeção

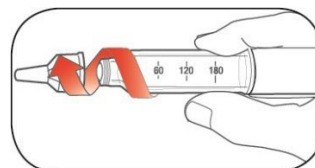
Passo 13:

- Cuidadosamente, recoloca a tampa externa na agulha.



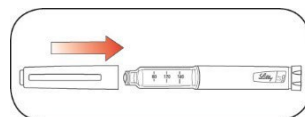
Passo 14:

- Desrosqueie a agulha tampada e descarte-a, conforme descrito abaixo (ver seção de **Descarte das Canetas e agulhas**).
- Não guarde a Caneta com a agulha acoplada para evitar vazamentos, entupimento da agulha e a entrada de ar na Caneta.



Passo 15:

- Recoloca a tampa da Caneta alinhando o clipe da tampa com o indicador de dose e a empurre em linha reta.



Descarte das Canetas e agulhas

- Coloque as agulhas usadas em um recipiente para objetos perfurocortantes ou em um recipiente de plástico rígido com uma tampa segura. **Não** jogue fora agulhas diretamente em seu lixo doméstico.
- A Caneta usada pode ser descartada em seu lixo doméstico após você ter removido a agulha.
- **Não** recicle o recipiente para objetos perfurocortantes cheio.
- Pergunte ao seu médico sobre as opções para descartar o recipiente para objetos perfurocortantes de forma adequada.
- As instruções sobre o manuseio da agulha não devem substituir as instruções locais, do médico ou as políticas institucionais.

Armazenando sua Caneta

Canetas não usadas

- Guarde as Canetas não usadas no refrigerador entre 2°C a 8°C.
- **Não** congele sua insulina. **Não** a use se tiver sido congelada.
- Canetas não usadas podem ser usadas até a data de validade impressa no rótulo, desde que a Caneta tenha sido armazenada no refrigerador.

Caneta em uso

- Guarde a Caneta que você está usando a temperatura ambiente (até 30°C) e longe de calor e luz.
- Descarte a Caneta que você está usando após o tempo especificado na bula, mesmo que ainda contenha insulina.

Informações gerais sobre o uso seguro e eficaz da sua Caneta

- **Mantenha sua Caneta e agulhas fora do alcance das crianças.**
- **Não** use sua Caneta se alguma parte parecer quebrada ou danificada.
- Tenha sempre uma Caneta extra caso a sua seja perdida ou danificada.

Solução de problemas

- Se você não conseguir remover a tampa da Caneta, gire-a levemente para frente e para trás para realinhá-la e, então, puxe a tampa da caneta.
- Se o botão de dose estiver difícil de empurrar:
 - Empurrar o botão de dose mais lentamente, fará com que seja mais fácil injetar.
 - Sua agulha pode estar entupida. Coloque uma nova agulha e regule a Caneta.
 - Você pode ter poeira, comida ou líquido dentro da Caneta. Jogue fora a Caneta e substitua por uma nova.

Se você tiver qualquer dúvida ou problemas com sua KwikPen, contate o Lilly SAC 0800 701 0444 ou consulte seu médico para ajuda. Para maiores informações a respeito da sua KwikPen e insulina, visite www.lilly.com.br.

REGISTRO MS - 1.1260.0008

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

Farm. Resp.: Felipe B. Z. da Silva – CRF-SP nº 76601
Fabricação, validade e número de lote, vide embalagem.

Fabricado por:

Lilly France S.A.S. – Fegersheim – França

Embalado por:

Eli Lilly and Company – Indianápolis – EUA

Ou

Fabricado por:

Eli Lilly Italia S.p.A. – Sesto Fiorentino – Itália

Embalado por:

Eli Lilly and Company – Indianápolis – EUA

Ou

Fabricado por:

Eli Lilly Italia S.p.A. – Sesto Fiorentino – Itália

Importado por:

Eli Lilly do Brasil Ltda.

Av. Morumbi, 8264 - São Paulo, SP

CNPJ 43.940.618/0001-44

Humalog® e KwikPen® são marcas registradas da Eli Lilly and Company.

Copyright © 2022, Eli Lilly and Company. Todos os direitos reservados.

Humalog® KwikPen® atende às normas da ISO 11608-1 para precisão de dose e funcionalidade.

Lilly SAC 0800 701 0444

sac_brasil@lilly.com

www.lilly.com.br



Humalog[®]

Eli Lilly do Brasil Ltda.

**Solução injetável
100 UI/mL**

Frasco-ampola 10 mL

CDS01JUN20



HUMALOG®
insulina lispro
(derivada de ADN* recombinante)

APRESENTAÇÕES

HUMALOG é uma solução injetável que contém 100 unidades de insulina lispro (ADN* recombinante) por mL (100 UI/mL).

Cada embalagem contém 1 frasco-ampola de vidro transparente com 10 mL de solução.

PREFERENCIALMENTE PARA USO SUBCUTÂNEO

USO ADULTO E PEDIÁTRICO ACIMA DE 3 ANOS

COMPOSIÇÃO

Cada mL contém:

insulina lispro derivada de ADN* recombinante100 unidades

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

q.s.p.

* ADN = Ácido Desoxirribonucleico

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

INDICAÇÕES

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

RESULTADOS DE EFICÁCIA

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

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

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

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

CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

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

Atividade antidiabética: a atividade primária da insulina, incluindo a insulina lispro, é a regulação do metabolismo de glicose. Além disso, todas as insulinas possuem diversas ações

anabólicas e anticatabólicas sobre muitos tecidos do organismo. No músculo e outros tecidos (exceto o cérebro), a insulina causa um rápido transporte intracelular de glicose e aminoácidos, promove o anabolismo e inibe o catabolismo de proteínas. No fígado, a insulina promove a captação e o armazenamento da glicose em forma de glicogênio, inibe a gliconeogênese e promove a conversão do excesso de glicose em gordura.

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

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

Propriedades farmacocinéticas

Absorção e biodisponibilidade: a insulina lispro é tão biodisponível quanto a insulina humana regular, com uma taxa absoluta de biodisponibilidade entre 55% a 77%, inclusive com doses entre 0,1 a 0,2 UI/Kg.

Estudos em voluntários sadios e em pacientes com diabetes tipo 1, demonstraram que a insulina lispro é absorvida mais rapidamente do que a insulina humana regular (UI-100). A insulina lispro foi absorvida em uma velocidade consistentemente mais rápida do que a insulina humana regular em voluntários sadios do sexo masculino, recebendo 0,2 UI/Kg de insulina humana regular ou insulina lispro nos tecidos subcutâneos abdominal, deltoide ou femoral, que são os três locais mais usados pelos pacientes com diabetes para aplicação de insulina. Após a administração abdominal de insulina lispro, os níveis séricos da droga são maiores e a duração da ação é levemente menor que quando aplicada na região deltoide ou na coxa.

Distribuição: quando administrado por via intravenosa como injeções em *bolus* de dose de 0,1 e 0,2 UI/Kg em dois grupos separados de indivíduos sadios, o volume de distribuição médio de insulina lispro pareceu diminuir com o aumento da dose (1,55 L/Kg e 0,72 L/Kg, respectivamente). Em contraste, para a insulina regular humana, o volume de distribuição é comparável entre os dois grupos de dose (1,37 L/Kg e 1,12 L/Kg, respectivamente).

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

Excreção: quando a insulina lispro é administrada por via subcutânea, sua meia-vida é mais curta, comparada à insulina humana regular (1 *versus* 1,5 horas, respectivamente). Quando administradas por via intravenosa, a insulina lispro e a insulina humana regular mostraram excreção dose-dependente idênticas, com uma meia-vida de 51 e 55 minutos em 0,1 UI/Kg e 0,2 UI/Kg, respectivamente.

CONTRAINDICAÇÕES

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

ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

HUMALOG difere das demais insulinas porque tem uma estrutura única, um início de ação muito rápido e atividade de curta duração. Pacientes recebendo HUMALOG poderão requerer alteração da dose em relação às outras insulinas usadas anteriormente.

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

A hipoglicemia grave pode causar convulsões, pode trazer risco à vida ou causar a morte. A hipoglicemia pode prejudicar a capacidade de concentração e o tempo de reação; isso pode colocar o paciente e outros indivíduos em risco, em situações nas quais essas habilidades são importantes (por exemplo, dirigir ou operar máquinas).

A hipoglicemia pode ocorrer de repente. Os sintomas podem ser diferentes em cada indivíduo e podem mudar ao longo do tempo no mesmo indivíduo. A consciência sintomática da hipoglicemia pode ser menos pronunciada em pacientes com diabetes há muitos anos, em pacientes com neuropatia diabética, que fazem uso de medicamentos que bloqueiam o sistema nervoso simpático (por exemplo, betabloqueadores) ou em pacientes que sofrem de hipoglicemia recorrente.

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 pacientes com diabetes tipo 1, pode levar à hiperglicemia e cetoacidose diabética, condições estas que são potencialmente letais.

Fatores de risco para a hipoglicemia: o risco de hipoglicemia após uma injeção está relacionado à duração da ação da insulina e, em geral, é maior quando o efeito de redução da glicose da insulina é máximo. Como com todas as preparações de insulina, o tempo de efeito de redução da glicose do HUMALOG pode variar em diferentes indivíduos ou em momentos diferentes no mesmo indivíduo, e depende de muitas condições, incluindo a área da injeção, bem como o fornecimento e a temperatura do sangue no local da injeção. Outros fatores que podem aumentar o risco de hipoglicemia incluem alterações no padrão de refeição (por exemplo, conteúdo de macronutrientes ou cronograma das refeições), mudanças no nível de atividade física ou mudanças na medicação (ver **INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS**). Pacientes com insuficiência renal ou hepática podem apresentar um maior risco de hipoglicemia.

Estratégias de mitigação de riscos para hipoglicemia: pacientes e cuidadores devem ser educados para reconhecer e gerenciar a hipoglicemia. O auto monitoramento da glicose tem um papel essencial na prevenção e manejo da hipoglicemia. Em pacientes com maior risco de hipoglicemia e pacientes que reduziram a sensibilidade sintomática da hipoglicemia, é recomendável aumentar a frequência do monitoramento da glicose sanguínea.

Hiperglicemia ou hipoglicemia devido à alterações na terapia com insulina: qualquer mudança no regime de insulina deverá ser feita cautelosamente e somente sob supervisão médica, com aumento da frequência do monitoramento da glicose. Alterações na concentração, tipo (regular, NPH, 70/30, etc.), espécie (bovina, suína, humana, mista e análoga), método de fabricação (insulina derivada de ADN* recombinante *versus* animal), fabricante ou método de administração podem afetar o controle glicêmico e predispor à hipoglicemia ou hiperglicemia. Essas mudanças podem resultar na necessidade de uma alteração na dose prescrita de HUMALOG.

Repetidas injeções de insulina em áreas com lipodistrofia ou amiloidose cutânea localizada foram relatadas por resultar em hiperglicemia; e uma mudança repentina no local da injeção (para uma área não afetada) foi relatada por resultar em hipoglicemia.

Hipoglicemia devido a erros de medicação: confusões acidentais entre os produtos contendo insulina basal e outras insulinas, particularmente insulinas de ação rápida, foram relatados. Para evitar erros de medicação entre HUMALOG e outras insulinas, instruir os pacientes a sempre verificar o rótulo da insulina antes de cada injeção.

Reações de hipersensibilidade: alergia severa, potencialmente fatal, generalizada, incluindo anafilaxia, pode ocorrer com produtos contendo insulina, incluindo HUMALOG. Se ocorrerem reações de hipersensibilidade, interromper o tratamento com HUMALOG; seguir tratamento padrão de cuidados e monitorar até que os sinais e sintomas se resolvam (ver **REAÇÕES ADVERSAS**).

Hipocalemia: todos os produtos contendo insulina, incluindo HUMALOG, levam à troca de potássio do espaço extracelular para o espaço intracelular, possivelmente levando a hipocalemia. A hipocalemia não tratada pode causar paralisia respiratória, arritmia ventricular e morte. Monitorar os níveis de potássio em pacientes com risco de hipocalemia, se indicado (por exemplo, pacientes que usam medicamentos para baixar o potássio, pacientes que tomam medicamentos sensíveis a concentrações séricas de potássio).

Hiperglicemia e cetoacidose devido ao mau funcionamento do dispositivo de bomba: o mau funcionamento da bomba de insulina ou do conjunto de infusão de insulina, ou a degradação da insulina podem levar rapidamente à hiperglicemia e à cetoacidose. É necessária uma rápida identificação e correção da causa da hiperglicemia ou da cetoacidose. Podem ser necessárias injeções subcutâneas provisórias de HUMALOG. Pacientes que usam a terapia contínua de bomba de infusão de insulina subcutânea devem ser treinados a administrar a insulina por injeção e ter uma terapia de insulina alternativa disponível em caso de falha na bomba.

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

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

Retenção de fluido e insuficiência cardíaca devido ao 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.

Tiazolidinedionas (TZDs) são agonistas dos receptores de peroxissoma ativado por proliferador (PPAR)-gama, e podem causar retenção de líquidos relacionados com a dose, particularmente quando usado em combinação com insulina. A retenção de líquidos pode levar ou exacerbar a insuficiência cardíaca. Pacientes tratados com insulina, incluindo HUMALOG e um agonista de PPAR-gama devem ser observados para sinais e sintomas de insuficiência cardíaca. Caso seja desenvolvida a insuficiência cardíaca, esta deve ser gerenciada de acordo com os padrões de cuidado atuais e a descontinuação ou a redução da dose do agonista PPAR-gama deve ser considerada.

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

Uso durante a gravidez (categoria B) e amamentação: a experiência de estudos clínicos em pacientes gestantes é limitada. Dados de um grande número de gestantes expostas à insulina lispro não indicam qualquer evento adverso na gravidez ou na saúde de fetos/recém-nascidos. É fundamental manter um controle adequado da paciente tratada com HUMALOG (*diabetes mellitus* tipo 1 ou gestacional) durante toda gravidez. As necessidades de insulina geralmente diminuem durante o primeiro trimestre e aumentam durante o segundo e terceiro trimestres. As pacientes devem informar o médico se estiverem grávidas ou se pretendem engravidar. O monitoramento cauteloso do controle da glicose, assim como da saúde geral é essencial em pacientes grávidas com diabetes. Aquelas que estiverem amamentando, podem necessitar de ajustes de doses, de dieta ou ambos. Muitas drogas, incluindo a insulina humana, são excretadas no leite humano; porém, não se sabe se a insulina lispro é excretada no leite humano em quantidades significativas.

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

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

As pacientes com diabetes que estiverem grávidas ou amamentando podem necessitar de um ajuste de dose de insulina ou na dieta.

Informe imediatamente seu médico em caso de suspeita de gravidez.

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

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

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

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

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

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 podem estar prejudicadas por decorrência de uma hipoglicemia. Isso pode constituir um risco em situações onde essas habilidades são de especial importância (por exemplo, dirigir automóvel ou operar máquinas). Os pacientes devem ser avisados para tomar 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.

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 se estiverem sob terapia de reposição de hormônio tireoidiano. 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 exemplo, octreotideo) e álcool.

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

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

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

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

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

Alterações na alimentação podem afetar a dose usual de HUMALOG.

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

CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Produto lacrado: armazenar sob refrigeração (de 2°C a 8°C). **NÃO CONGELAR.** Proteger da luz. Nestas condições o prazo de validade é de 36 meses. Não usar se tiver sido congelado.

Produto em uso: após aberto, válido por 28 dias. Armazenar o frasco em uso (após a rolha ter sido perfurada) sob refrigeração (de 2°C a 8°C). Se a refrigeração não for possível, armazenar o frasco em uso fora de refrigeração a uma temperatura máxima de 30°C. Proteger do congelamento, do calor direto e da luz direta ou da luz solar. Após 28 dias, o frasco deve ser descartado, mesmo se ainda contiver insulina no seu interior.

Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.

Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.

Aspecto físico

HUMALOG é uma solução estéril, transparente e incolor.

Antes de cada dose, examine a aparência da solução. **Não usar** se a solução estiver turva, viscosa, levemente corada ou com partículas visíveis.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

POSOLOGIA E MODO DE USAR

Posologia

O médico determinará qual a dose de HUMALOG a ser usada, de acordo com as necessidades metabólicas de cada paciente, hábitos alimentares e outras variáveis de estilo de vida. Durante alterações no regime de insulina de um paciente, aumente a frequência do monitoramento da glicose.

Modo de usar

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

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

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

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

A administração subcutânea deve ser na parte superior dos braços, coxas, nádegas ou no abdome. Alternar os locais de injeção, de maneira que o mesmo local não seja utilizado, aproximadamente, mais que uma vez por mês, de modo a reduzir o risco de lipodistrofia e amiloidose cutânea localizada. Não injetar em áreas com lipodistrofia ou amiloidose cutânea localizada. Tomar cuidado para que não seja atingido nenhum vaso sanguíneo ao injetar HUMALOG. Os pacientes devem ser orientados quanto às técnicas apropriadas de injeção.

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

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

REAÇÕES ADVERSAS

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

Eventos adversos emergentes do tratamento durante os estudos clínicos de HUMALOG em pacientes com *diabetes mellitus* tipo 1 (eventos adversos com frequência $\geq 5\%$): síndrome da gripe, faringite, rinite, dor de cabeça, dor, tosse aumentada, infecção, náusea, lesão acidental, procedimento cirúrgico, febre, dor abdominal, astenia, bronquite, diarreia, disminorréia, mialgia e infecção do trato urinário.

Eventos adversos emergentes do tratamento durante os estudos clínicos de HUMALOG em pacientes com *diabetes mellitus* tipo 2 (eventos adversos com frequência $\geq 5\%$): dor de cabeça, dor, infecção, faringite, rinite, síndrome da gripe e procedimento cirúrgico.

Reação Comum ($> 1/100$ e $< 1/10$) associados com o uso de insulina:

Organismo como um todo: reações alérgicas.

Pele e estruturas: reação no local da injeção, lipodistrofia, prurido e erupção cutânea.

Outros: hipoglicemia.

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**).

Iniciação do uso de insulina e intensificação do controle da glicose: a intensificação ou a melhora rápida no controle da glicose tem sido associada ao distúrbio de refração oftalmológica reversível transitório, a piora da retinopatia diabética e a dor neuropática periférica aguda. No entanto, o controle da glicose a longo prazo diminui o risco de retinopatia diabética e de neuropatia.

Lipodistrofia: o uso prolongado da insulina, incluindo HUMALOG, pode causar lipodistrofia no local da injeção ou da infusão da insulina. A lipodistrofia inclui lipohipertrofia (espessamento do tecido adiposo) e lipoatrofia (estreitamento do tecido adiposo) e pode afetar a absorção da insulina. Alternar os locais da injeção de insulina ou de infusão dentro da mesma região para reduzir o risco de lipodistrofia.

Ganho de peso: o ganho de peso pode ocorrer com a terapia de insulina, incluindo HUMALOG, e foi atribuído aos efeitos anabolizantes da insulina e à diminuição da glucosúria.

Edema periférico: a insulina, incluindo HUMALOG, pode causar retenção de sódio e edema, especialmente em pacientes com controle metabólico previamente ruim e que melhoraram através da intensificação da terapia com insulina.

Reações adversas com infusão subcutânea contínua de insulina (CSII): os eventos adversos no local da infusão mais frequentemente relatados foram eritema e reação no local da infusão.

Reações alérgicas:

Alergia local - como com qualquer terapia com insulina, os pacientes que usam HUMALOG podem apresentar vermelhidão, inchaço ou prurido no local da injeção. Estas reações menores geralmente desaparecem em poucos dias ou semanas, mas em alguns casos, pode levar a descontinuação do HUMALOG. 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.

Alergia sistêmica - alergia severa, potencialmente fatal, generalizada, incluindo anafilaxia, pode ocorrer com qualquer insulina, incluindo HUMALOG. A alergia generalizada à insulina pode causar erupção cutânea em todo o corpo (incluindo prurido), dispnéia, chiado, queda na pressão sanguínea, pulso acelerado e sudorese. Reações localizadas e mialgias generalizadas foram relatadas com metacresol injetado, que é um excipiente em HUMALOG (ver **CONTRAINDICAÇÕES**).

Dados espontâneos:

Lipodistrofia e amiloidose cutânea localizada ocorreram no local da injeção. Repetidas injeções de insulina em áreas com lipodistrofia ou amiloidose cutânea localizada foram relatadas por resultar em hiperglicemia; e uma mudança repentina para um local de injeção não afetado foi relatada por resultar em hipoglicemia (ver **ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES**).

Em casos de eventos adversos, notifique pelo Sistema VigiMed, disponível no Portal da Anvisa.

SUPERDOSE

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

A hipoglicemia pode ocorrer como resultado de um excesso de insulina em relação à ingestão de alimentos, ao dispêndio de energia ou ambos. Os episódios leves de hipoglicemia geralmente podem ser tratados com glicose oral. Podem ser necessários ajustes na dose, dieta alimentar ou exercícios físicos. Episódios mais graves 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 controlada de carboidratos e observação, uma vez que a hipoglicemia pode recorrer após uma aparente recuperação clínica.

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

Registro MS – 1.1260.0008

Farm. Resp.: Felipe B. Z. da Silva – CRF-SP nº 76601

Fabricado por:

Eli Lilly and Company - Indianápolis – EUA

Importado por:

Eli Lilly do Brasil Ltda.

Av. Morumbi, 8264 – São Paulo, SP

CNPJ 43.940.618/0001-44

Venda sob prescrição médica.

Lilly SAC 0800 701 0444

sac_brasil@lilly.com

www.lilly.com.br



Histórico de Alterações da Bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
15/04/2013	0286802/13-4	Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	15/04/2013	0286802/13-4	Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	15/04/2013	- APRESENTAÇÕES -CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS - ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES - INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS - CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO - POSOLOGIA E MODO DE USAR - REAÇÕES ADVERSAS - SUPERDOSE - DIZERES LEGAIS	VPS	Frasco 10 mL
21/08/2014	0690767/14-9	Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	21/08/2014	0690767/14-9	Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	21/08/2014	- APRESENTAÇÕES - CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO - POSOLOGIA E MODO DE USAR - DIZERES LEGAIS	VPS	Frasco 10 mL
22/05/2015	0453109/15-4	Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	22/05/2015	0453109/15-4	Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	22/05/2015	N/A	VPS	Frasco 10 mL
16/10/2017	2115971/17-8	Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	16/10/2017	2115971/17-8	Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	16/10/2017	-ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES -REAÇÕES ADVERSAS	VPS	Frasco 10 mL
31/07/2019	1910046/19-9	Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	31/07/2019	1910046/19-9	Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	31/07/2019	- DIZERES LEGAIS - APRESENTAÇÕES - COMPOSIÇÃO - ADVERTÊNCIAS E	VPS	Frasco 10 mL

							PRECAUÇÕES - REAÇÕES ADVERSAS		
30/09/2020	3354286/20-4	Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	30/09/2020	3354286/20-4	Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	30/09/2020	-VIAS DE ADMINISTRAÇÃO -ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES -CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO -POSOLOGIA E MODO DE USAR -REAÇÕES ADVERSAS	VPS	Frasco 10 mL
27/01/2021	0354410/21-9	Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	27/01/2021	0354410/21-9	Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	27/01/2021	REAÇÕES ADVERSAS	VPS	Frasco 10 mL
11/02/2022	0518592/22-7	Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC	11/02/2022	0518592/22-7	Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	11/02/2022	DIZERES LEGAIS	VPS	Frasco 10 mL

Humalog[®]

Eli Lilly do Brasil Ltda.

**Solução injetável
100 UI/mL**

Refil 3 mL

CDS01JUN20



HUMALOG®
insulina lispro
(derivada de ADN* recombinante)

APRESENTAÇÕES

HUMALOG é uma solução injetável que contém 100 unidades de insulina lispro (ADN* recombinante) por mL (100 UI/mL).

Cada embalagem contém 2 ou 5 refis de vidro transparente com 3 mL de solução, para uso em canetas compatíveis para administração de insulina.

USO SUBCUTÂNEO

USO ADULTO E PEDIÁTRICO ACIMA DE 3 ANOS

COMPOSIÇÃO

Cada mL contém:

insulina lispro derivada de ADN* recombinante100 unidades

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

* ADN = Ácido Desoxirribonucleico

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

INDICAÇÕES

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

RESULTADOS DE EFICÁCIA

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

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

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

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

CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

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

Atividade antidiabética: a atividade primária da insulina, incluindo a insulina lispro, é a regulação do metabolismo de glicose. Além disso, todas as insulinas possuem diversas ações

anabólicas e anticatabólicas sobre muitos tecidos do organismo. No músculo e outros tecidos (exceto o cérebro), a insulina causa um rápido transporte intracelular de glicose e aminoácidos, promove o anabolismo e inibe o catabolismo de proteínas. No fígado, a insulina promove a captação e o armazenamento da glicose em forma de glicogênio, inibe a gliconeogênese e promove a conversão do excesso de glicose em gordura.

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

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

Propriedades farmacocinéticas

Absorção e biodisponibilidade: a insulina lispro é tão biodisponível quanto a insulina humana regular, com uma taxa absoluta de biodisponibilidade entre 55% a 77%, inclusive com doses entre 0,1 a 0,2 UI/Kg.

Estudos em voluntários sadios e em pacientes com diabetes tipo 1, demonstraram que a insulina lispro é absorvida mais rapidamente do que a insulina humana regular (UI-100). A insulina lispro foi absorvida em uma velocidade consistentemente mais rápida do que a insulina humana regular em voluntários sadios do sexo masculino, recebendo 0,2 UI/Kg de insulina humana regular ou insulina lispro nos tecidos subcutâneos abdominal, deltoide ou femoral, que são os três locais mais usados pelos pacientes com diabetes para aplicação de insulina. Após a administração abdominal de insulina lispro, os níveis séricos da droga são maiores e a duração da ação é levemente menor que quando aplicada na região deltoide ou na coxa.

Distribuição: quando administrado por via intravenosa como injeções em *bolus* de dose de 0,1 e 0,2 UI/Kg em dois grupos separados de indivíduos sadios, o volume de distribuição médio de insulina lispro pareceu diminuir com o aumento da dose (1,55 L/Kg e 0,72 L/Kg, respectivamente). Em contraste, para a insulina regular humana, o volume de distribuição é comparável entre os dois grupos de dose (1,37 L/Kg e 1,12 L/Kg, respectivamente).

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

Excreção: quando a insulina lispro é administrada por via subcutânea, sua meia-vida é mais curta, comparada à insulina humana regular (1 *versus* 1,5 horas, respectivamente). Quando administradas por via intravenosa, a insulina lispro e a insulina humana regular mostraram excreção dose-dependente idênticas, com uma meia-vida de 51 e 55 minutos em 0,1 UI/Kg e 0,2 UI/Kg, respectivamente.

CONTRAINDICAÇÕES

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

ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

HUMALOG difere das demais insulinas porque tem uma estrutura única, um início de ação muito rápido e atividade de curta duração. Pacientes recebendo HUMALOG poderão requerer alteração da dose em relação às outras insulinas usadas anteriormente.

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

A hipoglicemia grave pode causar convulsões, pode trazer risco à vida ou causar a morte. A hipoglicemia pode prejudicar a capacidade de concentração e o tempo de reação; isso pode colocar o paciente e outros indivíduos em risco, em situações nas quais essas habilidades são importantes (por exemplo, dirigir ou operar máquinas).

A hipoglicemia pode ocorrer de repente. Os sintomas podem ser diferentes em cada indivíduo e podem mudar ao longo do tempo no mesmo indivíduo. A consciência sintomática da hipoglicemia pode ser menos pronunciada em pacientes com diabetes há muitos anos, em pacientes com neuropatia diabética, que fazem uso de medicamentos que bloqueiam o sistema nervoso simpático (por exemplo, betabloqueadores) ou em pacientes que sofrem de hipoglicemia recorrente.

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 pacientes com diabetes tipo 1, pode levar à hiperglicemia e cetoacidose diabética, condições estas que são potencialmente letais.

Fatores de risco para a hipoglicemia: o risco de hipoglicemia após uma injeção está relacionado à duração da ação da insulina e, em geral, é maior quando o efeito de redução da glicose da insulina é máximo. Como com todas as preparações de insulina, o tempo de efeito de redução da glicose do HUMALOG pode variar em diferentes indivíduos ou em momentos diferentes no mesmo indivíduo, e depende de muitas condições, incluindo a área da injeção, bem como o fornecimento e a temperatura do sangue no local da injeção. Outros fatores que podem aumentar o risco de hipoglicemia incluem alterações no padrão de refeição (por exemplo, conteúdo de macronutrientes ou cronograma das refeições), mudanças no nível de atividade física ou mudanças na medicação (ver **INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS**). Pacientes com insuficiência renal ou hepática podem apresentar um maior risco de hipoglicemia.

Estratégias de mitigação de riscos para hipoglicemia: pacientes e cuidadores devem ser educados para reconhecer e gerenciar a hipoglicemia. O auto monitoramento da glicose tem um papel essencial na prevenção e manejo da hipoglicemia. Em pacientes com maior risco de hipoglicemia e pacientes que reduziram a sensibilidade sintomática da hipoglicemia, é recomendável aumentar a frequência do monitoramento da glicose sanguínea.

Hiperglicemia ou hipoglicemia devido à alterações na terapia com insulina: qualquer mudança no regime de insulina deverá ser feita cautelosamente e somente sob supervisão médica, com aumento da frequência do monitoramento da glicose. Alterações na concentração, tipo (regular, NPH, 70/30, etc.), espécie (bovina, suína, humana, mista e análoga), método de fabricação (insulina derivada de ADN* recombinante *versus* animal), fabricante ou método de administração podem afetar o controle glicêmico e predispor à hipoglicemia ou hiperglicemia. Essas mudanças podem resultar na necessidade de uma alteração na dose prescrita de HUMALOG.

Repetidas injeções de insulina em áreas com lipodistrofia ou amiloidose cutânea localizada foram relatadas por resultar em hiperglicemia; e uma mudança repentina no local da injeção (para uma área não afetada) foi relatada por resultar em hipoglicemia.

Hipoglicemia devido a erros de medicação: confusões acidentais entre os produtos contendo insulina basal e outras insulinas, particularmente insulinas de ação rápida, foram relatados. Para evitar erros de medicação entre HUMALOG e outras insulinas, instruir os pacientes a sempre verificar o rótulo da insulina antes de cada injeção.

Reações de hipersensibilidade: alergia severa, potencialmente fatal, generalizada, incluindo anafilaxia, pode ocorrer com produtos contendo insulina, incluindo HUMALOG. Se ocorrerem reações de hipersensibilidade, interromper o tratamento com HUMALOG; seguir tratamento padrão de cuidados e monitorar até que os sinais e sintomas se resolvam (ver **REAÇÕES ADVERSAS**).

Hipocalemia: todos os produtos contendo insulina, incluindo HUMALOG, levam à troca de potássio do espaço extracelular para o espaço intracelular, possivelmente levando a hipocalemia. A hipocalemia não tratada pode causar paralisia respiratória, arritmia ventricular e morte. Monitorar os níveis de potássio em pacientes com risco de hipocalemia, se indicado (por exemplo, pacientes que usam medicamentos para baixar o potássio, pacientes que tomam medicamentos sensíveis a concentrações séricas de potássio).

Hiperglicemia e cetoacidose devido ao mau funcionamento do dispositivo de bomba: o mau funcionamento da bomba de insulina ou do conjunto de infusão de insulina, ou a degradação da insulina podem levar rapidamente à hiperglicemia e à cetoacidose. É necessária uma rápida identificação e correção da causa da hiperglicemia ou da cetoacidose. Podem ser necessárias injeções subcutâneas provisórias de HUMALOG. Pacientes que usam a terapia contínua de bomba de infusão de insulina subcutânea devem ser treinados a administrar a insulina por injeção e ter uma terapia de insulina alternativa disponível em caso de falha na bomba.

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

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

Retenção de fluido e insuficiência cardíaca devido ao 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.

Tiazolidinedionas (TZDs) são agonistas dos receptores de peroxissoma ativado por proliferador (PPAR)-gama, e podem causar retenção de líquidos relacionados com a dose, particularmente quando usado em combinação com insulina. A retenção de líquidos pode levar ou exacerbar a insuficiência cardíaca. Pacientes tratados com insulina, incluindo HUMALOG e um agonista de PPAR-gama devem ser observados para sinais e sintomas de insuficiência cardíaca. Caso seja desenvolvida a insuficiência cardíaca, esta deve ser gerenciada de acordo com os padrões de cuidado atuais e a descontinuação ou a redução da dose do agonista PPAR-gama deve ser considerada.

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

Uso durante a gravidez (categoria B) e amamentação: a experiência de estudos clínicos em pacientes gestantes é limitada. Dados de um grande número de gestantes expostas à insulina lispro não indicam qualquer evento adverso na gravidez ou na saúde de fetos/recém-nascidos. É fundamental manter um controle adequado da paciente tratada com HUMALOG (*diabetes mellitus* tipo 1 ou gestacional) durante toda gravidez. As necessidades de insulina geralmente diminuem durante o primeiro trimestre e aumentam durante o segundo e terceiro trimestres. As pacientes devem informar o médico se estiverem grávidas ou se pretendem engravidar. O monitoramento cauteloso do controle da glicose, assim como da saúde geral é essencial em pacientes grávidas com diabetes. Aquelas que estiverem amamentando, podem necessitar de ajustes de doses, de dieta ou ambos. Muitas drogas, incluindo a insulina humana, são excretadas no leite humano; porém, não se sabe se a insulina lispro é excretada no leite humano em quantidades significativas.

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

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

As pacientes com diabetes que estiverem grávidas ou amamentando podem necessitar de um ajuste de dose de insulina ou na dieta.

Informe imediatamente seu médico em caso de suspeita de gravidez.

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

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

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

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

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

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 podem estar prejudicadas por decorrência de uma hipoglicemia. Isso pode constituir um risco em situações onde essas habilidades são de especial importância (por exemplo, dirigir automóvel ou operar máquinas). Os pacientes devem ser avisados para tomar 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.

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 se estiverem sob terapia de reposição de hormônio tireoidiano. 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 exemplo, octreotideo) e álcool.

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

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

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

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

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

Alterações na alimentação podem afetar a dose usual de HUMALOG.

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

CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Produto lacrado: armazenar sob refrigeração (de 2°C a 8°C). **NÃO CONGELAR.** Proteger da luz. Nestas condições o prazo de validade é de 36 meses. Não usar se tiver sido congelado.

Produto em uso: após aberto, válido por 28 dias. Armazenar o refil em uso (após o disco de vedação ter sido perfurado) fora de refrigeração a uma temperatura máxima de 30°C. Proteger do congelamento, do calor direto e da luz direta ou da luz solar. Após 28 dias, o refil deve ser descartado, mesmo se ainda contiver insulina no seu interior.

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

Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.

Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.

Aspecto físico

HUMALOG é uma solução injetável estéril, transparente e incolor.

Antes de cada dose, examine a aparência da solução. **Não usar** se a solução estiver turva, viscosa, levemente corada ou com partículas visíveis.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

POSOLOGIA E MODO DE USAR

Posologia

O médico determinará qual a dose de HUMALOG a ser usada, de acordo com as necessidades metabólicas de cada paciente, hábitos alimentares e outras variáveis de estilo de vida. Durante alterações no regime de insulina de um paciente, aumente a frequência do monitoramento da glicose.

Modo de usar

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

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

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

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

A administração subcutânea deve ser na parte superior dos braços, coxas, nádegas ou no abdome. Alternar os locais de injeção, de maneira que o mesmo local não seja utilizado, aproximadamente, mais que uma vez por mês, de modo a reduzir o risco de lipodistrofia e amiloidose cutânea localizada. Não injetar em áreas com lipodistrofia ou amiloidose cutânea localizada. Tomar cuidado para que não seja atingido nenhum vaso sanguíneo ao injetar HUMALOG. Os pacientes devem ser orientados quanto às técnicas apropriadas de injeção.

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

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

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

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

Eventos adversos emergentes do tratamento durante os estudos clínicos de HUMALOG em pacientes com *diabetes mellitus* tipo 1 (eventos adversos com frequência $\geq 5\%$): síndrome da gripe, faringite, rinite, dor de cabeça, dor, tosse aumentada, infecção, náusea, lesão acidental, procedimento cirúrgico, febre, dor abdominal, astenia, bronquite, diarreia, disminorréia, mialgia e infecção do trato urinário.

Eventos adversos emergentes do tratamento durante os estudos clínicos de HUMALOG em pacientes com *diabetes mellitus* tipo 2 (eventos adversos com frequência $\geq 5\%$): dor de cabeça, dor, infecção, faringite, rinite, síndrome da gripe e procedimento cirúrgico.

Reação Comum ($\geq 1/100$ e $< 1/10$) associados com o uso de insulina:

Organismo como um todo: reações alérgicas.

Pele e estruturas: reação no local da injeção, lipodistrofia, prurido e erupção cutânea.

Outros: hipoglicemia.

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**).

Iniciação do uso de insulina e intensificação do controle da glicose: a intensificação ou a melhora rápida no controle da glicose tem sido associada ao distúrbio de refração oftalmológica reversível transitório, a piora da retinopatia diabética e a dor neuropática periférica aguda. No entanto, o controle da glicose a longo prazo diminui o risco de retinopatia diabética e de neuropatia.

Lipodistrofia: o uso prolongado da insulina, incluindo HUMALOG, pode causar lipodistrofia no local da injeção ou da infusão da insulina. A lipodistrofia inclui lipohipertrofia (espessamento do tecido adiposo) e lipoatrofia (estreitamento do tecido adiposo) e pode afetar a absorção da insulina. Alternar os locais da injeção de insulina ou de infusão dentro da mesma região para reduzir o risco de lipodistrofia.

Ganho de peso: o ganho de peso pode ocorrer com a terapia de insulina, incluindo HUMALOG, e foi atribuído aos efeitos anabolizantes da insulina e à diminuição da glicosúria.

Edema periférico: a insulina, incluindo HUMALOG, pode causar retenção de sódio e edema, especialmente em pacientes com controle metabólico previamente ruim e que melhoraram através da intensificação da terapia com insulina.

Reações adversas com infusão subcutânea contínua de insulina (CSII): os eventos adversos no local da infusão mais frequentemente relatados foram eritema e reação no local da infusão.

Reações alérgicas:

Alergia local - como com qualquer terapia com insulina, os pacientes que usam HUMALOG podem apresentar vermelhidão, inchaço ou prurido no local da injeção. Estas reações menores geralmente desaparecem em poucos dias ou semanas, mas em alguns casos, pode levar a descontinuação do HUMALOG. 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.

Alergia sistêmica - alergia severa, potencialmente fatal, generalizada, incluindo anafilaxia, pode ocorrer com qualquer insulina, incluindo o HUMALOG. A alergia generalizada à insulina pode causar erupção cutânea em todo o corpo (incluindo prurido), dispneia, chiado, queda na pressão sanguínea, pulso acelerado e sudorese. Reações localizadas e mialgias generalizadas foram

relatadas com metacresol injetado, que é um excipiente em HUMALOG (ver **CONTRAINDICAÇÕES**).

Dados espontâneos:

Lipodistrofia e amiloidose cutânea localizada ocorreram no local da injeção. Repetidas injeções de insulina em áreas com lipodistrofia ou amiloidose cutânea localizada foram relatadas por resultar em hiperglicemia; e uma mudança repentina para um local de injeção não afetado foi relatada por resultar em hipoglicemia (ver **ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES**).

Em casos de eventos adversos, notifique pelo Sistema VigiMed, disponível no Portal da Anvisa.

SUPERDOSE

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

A hipoglicemia pode ocorrer como resultado de um excesso de insulina em relação à ingestão de alimentos, ao dispêndio de energia ou ambos. Os episódios leves de hipoglicemia geralmente podem ser tratados com glicose oral. Podem ser necessários ajustes na dose, dieta alimentar ou exercícios físicos. Episódios mais graves 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 controlada de carboidratos e observação, uma vez que a hipoglicemia pode recorrer após uma aparente recuperação clínica.

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

Registro MS – 1.1260.0008

Farm. Resp.: Felipe B. Z. da Silva – CRF-SP nº 76601

Fabricado por:

Lilly France S.A.S.– Fegersheim – França

ou

Eli Lilly Italia S.p.A. – Sesto Fiorentino – Itália

Embalado por:

Lilly France S.A.S. – Fegersheim – França

Importado por:

Eli Lilly do Brasil Ltda.

Av. Morumbi, 8264 – São Paulo, SP

CNPJ 43.940.618/0001-44

Venda sob prescrição médica.

Lilly SAC 0800 701 0444

sac_brasil@lilly.com

www.lilly.com.br



Histórico de Alteração da Bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
15/04/2013	0286802/13-4	Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	15/04/2013	0286802/13-4	Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	15/04/2013	- APRESENTAÇÕES - CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS - ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES - INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS - CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO - POSOLOGIA E MODO DE USAR - REAÇÕES ADVERSAS - SUPERDOSE - DIZERES LEGAIS	VPs	Refil 3 mL
21/08/2014	0690767/14-9	Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	21/08/2014	0690767/14-9	Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	21/08/2014	- APRESENTAÇÕES - CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO - POSOLOGIA E MODO DE USAR - DIZERES LEGAIS	VPS	Refil 3mL
22/05/2015	0453109/15-4	Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	22/05/2015	0453109/15-4	Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	22/05/2015	N/A	VPS	Refil 3mL
22/12/2015	1111573/15-4	Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	22/12/2015	1111573/15-4	Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	22/12/2015	- CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS - CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO - POSOLOGIA E MODO DE USAR	VPS	Refil 3mL

27/04/2017	0728550/17-7	Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	27/04/2017	0728550/17-7	Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	27/04/2017	- CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO	VPS	Refil 3mL
16/10/2017	2115971/17-8	Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	16/10/2017	2115971/17-8	Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	16/10/2017	- ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES - REAÇÕES ADVERSAS	VPS	Refil 3mL
29/11/2018	1128486/18-2	Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	31/10/2016	2449919/16-5	Inclusão do Local de Fabricação do Produto a Granel	05/02/2018	- DIZERES LEGAIS	VPS	Refil 3mL
30/09/2020	3354286/20-4	Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	30/09/2020	3354286/20-4	Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	30/09/2020	-APRESENTAÇÕES -VIAS DE ADMINISTRAÇÃO -ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES -CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO -POSOLOGIA E MODO DE USAR -REAÇÕES ADVERSAS -DIZERES LEGAIS	VPS	Refil 3 mL
27/01/2021	0354410/21-9	Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	27/01/2021	0354410/21-9	Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	27/01/2021	REAÇÕES ADVERSAS	VPS	Refil 3 mL

11/02/2022	0518592/22-7	Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	11/02/2022	0518592/22-7	Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	11/02/2022	DIZERES LEGAIS	VPS	Refil 3 mL
------------	--------------	---	------------	--------------	---	------------	----------------	-----	------------