

CDS20ABR98

**HUMULIN[®]**

insulina humana

(derivada de ADN* Recombinante) - R, N, 70N/30R

D.C.B. 04918

FORMAS FARMACÊUTICAS, APRESENTAÇÕES E COMPOSIÇÃO

Solução ou suspensão injetável contendo 100 unidades (U-100) de insulina humana (ADN recombinante) por mL. É apresentado em frascos de vidro tipo 1, com 10 mL de solução ou suspensão.

Cada mL contém: Insulina humana derivada de ADN recombinante 100 unidades e os seguintes excipientes:

HUMULIN Regular: Metacresol, Glicerol, Água para Injeção.

HUMULIN NPH: Metacresol, Glicerol, Fenol, Sulfato de Protamina, Fosfato de Sódio Dibásico, Óxido de Zinco, Água para Injeção.

HUMULIN 70N/30R: Metacresol, Glicerol, Fenol, Sulfato de Protamina, Fosfato de Sódio Dibásico, Óxido de Zinco, Água para Injeção.

*ADN = Ácido Desoxirribonucléico

USO PEDIÁTRICO E ADULTO**INFORMAÇÕES AO PACIENTE****Como este medicamento funciona?**

A insulina é um hormônio produzido pelo pâncreas (glândula situada perto do estômago). Este hormônio é necessário para o aproveitamento do açúcar pelo organismo. O diabetes ocorre quando o pâncreas não produz insulina suficiente para suprir as necessidades do organismo.

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

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

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

Por que este medicamento foi indicado?

HUMULIN é indicado no tratamento de pacientes com diabetes melito para controle da taxa de glicose no organismo.

Quando não devo usar este medicamento?**Contra-indicações**

HUMULIN não é indicado nos casos de hipoglicemia (baixa taxa de glicose no sangue), e em pacientes alérgicos a qualquer um dos componentes da fórmula do medicamento (a menos que seja usado como parte de um programa de dessensibilização).

Advertências e Precauções

Pacientes que utilizam HUMULIN poderão requerer mudança da dose em relação às doses de outras insulinas usadas anteriormente. Qualquer mudança de insulina deve ser feita com cuidado e somente com orientação médica. Alterações na concentração, tipo (regular, NPH, etc.), espécie (animal, humana, análoga à insulina humana) e/ou método de fabricação (insulina derivada de ADN recombinante *versus* animal) podem resultar na necessidade de uma mudança na dose prescrita de HUMULIN.

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

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

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

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

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

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

Interações medicamentosas

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

Como devo usar este medicamento?

Aspecto físico

Você encontra HUMULIN em frascos de vidro, tipo 1, com 10 mL de solução (líquido) ou suspensão.

Características organolépticas

Solução ou suspensão injetável que contém 100 unidades (U-100) de insulina humana (ADN recombinante) por mL.

Dosagem

O médico determinará a dose de HUMULIN que você deve usar, de acordo com as suas necessidades. As alterações emocionais, na alimentação e na atividade ou esquema de trabalho podem afetar a dose usual de HUMULIN. Siga cuidadosamente as instruções médicas para adequar-se a essas mudanças. Outros fatores que podem afetar a dose de HUMULIN são:

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

Gravidez: O controle do diabetes é especialmente importante para você e seu bebê. A gravidez pode tornar o controle do diabetes mais difícil. Se você planeja ter um bebê, está grávida ou está amamentando, consulte seu médico. Caso você esteja amamentando, você pode necessitar fazer ajustes de doses de dieta ou ambos.

Uso em crianças: Não existem precauções especiais para o uso de HUMULIN em crianças.

Uso em pacientes com insuficiência renal (mau funcionamento dos rins): Pode-se reduzir a quantidade necessária de insulina para pacientes com insuficiência renal.

Uso em pacientes com insuficiência hepática (mau funcionamento do fígado): Deve-se fazer um controle cuidadoso dos níveis de glicose e ajustar a dose de insulina em pacientes com insuficiência hepática.

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

Exercícios: Exercícios podem diminuir a necessidade de insulina durante e depois de algum tempo após a prática de atividades físicas. Os exercícios podem acelerar também o efeito de uma dose de HUMULIN, especialmente se o exercício envolver a área do local da injeção. Converse com seu médico sobre o ajuste da dose para o período de exercícios.

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

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

Não interrompa o tratamento sem o conhecimento do seu médico.

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

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

Como usar

Deve-se usar HUMULIN por via subcutânea (debaixo da pele), incluindo o uso em bombas de infusão contínua. O uso subcutâneo deve ser na parte superior dos braços, coxas, nádegas ou no abdome. Alterne os locais de injeção, de maneira que o mesmo local não seja utilizado, aproximadamente, mais que uma vez por mês. Ao injetar HUMULIN, tome cuidado para não atingir nenhum vaso sanguíneo. Verifique sempre, na embalagem e o rótulo, o nome do produto e a letra que identifica a insulina para ter certeza de que é a mesma receitada pelo médico. Antes de retirar cada dose, examine sempre a aparência do frasco:

- O frasco de **HUMULIN R** contém um líquido claro e incolor (sem cor), de consistência e aparência semelhantes às da água. Não use a solução se estiver turva (não transparente), viscosa, levemente corada ou com partículas (pequenos pedaços) sólidas visíveis.
- Os frascos de **HUMULIN N e 70N/30R** devem ser cuidadosamente agitados com movimentos rotativos antes de cada aplicação, de maneira que o conteúdo seja uniformemente misturado. Após agitar suavemente, o conteúdo deve estar turvo ou leitoso. Não usar se, após a agitação, a insulina (material branco) permanecer no fundo do frasco (Fig. 1), se houver grumos (pequenos grãos) suspensos no líquido (Fig. 2), ou se partículas no fundo ou na parede derem ao frasco um aspecto fosco (embaçado - Fig. 3).

Verificar sempre o frasco de insulina antes de usar. Se você notar qualquer diferença na aparência ou alterações marcantes nas características da insulina, consulte o médico.



Fig. 1 - Não use este medicamento se o material permanecer no fundo do frasco após a agitação.



Fig. 2 - Não use este medicamento se houver grumos em suspensão (soltos) no líquido após a agitação.



Fig. 3 - Não use este medicamento se partículas no fundo ou na parede derem ao frasco um aspecto fosco (embaçado).

Uso de seringa adequada - As doses de insulina são medidas em **unidades**. O número de unidades em cada mililitro (mL) está claramente impresso na embalagem. Cada tipo de insulina está disponível na concentração de 100 unidades/mL. É importante entender as graduações na seringa porque o volume a ser injetado depende da concentração, que é o número de unidades por mL. Por esta razão, deve-se utilizar sempre uma seringa graduada para a concentração de insulina. Erro no uso da seringa pode levar a um erro na dose, causando sérios problemas, como variação na glicemia (taxa de glicose no sangue) que pode ser muito baixa ou muito alta.

IMPORTANTE: PARA EVITAR QUALQUER CONTAMINAÇÃO E CONSEQÜENTE INFECÇÃO, SIGA ESTRITAMENTE ESTAS INSTRUÇÕES.

Seringas descartáveis - As seringas e agulhas descartáveis dispensam esterilização, devem ser usadas somente uma vez e, em seguida, você deve jogá-las fora. **NÃO USE AGULHAS, REFIS E CANETAS PARA MAIS DE UMA PESSOA.**

Esterilização e montagem de seringas reutilizáveis – Você deve esterilizar (livrar dos germes) seringas e agulhas reutilizáveis antes de cada aplicação. Segue instruções para o uso correto da seringa. Ferva, conforme descrito abaixo. Este é o melhor método de esterilização.

1. Coloque a seringa, o êmbolo (cilindro ou disco que se move em vaivém no interior de seringas) e a agulha em um recipiente adequado, contendo água limpa. Ferva por 5 minutos.
2. Retire as peças da água. Quando estiverem frias, insira o êmbolo na seringa e adapte a agulha.
3. Movimento o êmbolo para frente e para trás, diversas vezes, até que você se certifique de que a seringa esteja completamente seca. (Se você não puder ferver a seringa, o êmbolo e a agulha, durante viagens, esterilize estas peças em imersão, durante 5 minutos, em álcool etílico a 95%. Depois seque bem as peças antes do uso).

Preparo da dose

1. Lave as mãos.
2. Verifique a insulina. **Não a use se você notar qualquer alteração na aparência.**
3. Ao usar um frasco novo, retire o plástico protetor, mas não remova a tampa de borracha. Limpe a superfície da rolha de borracha com álcool.
4. Ao misturar insulinas, veja as instruções abaixo (**MISTURA DE HUMULIN N COM HUMULIN R**).
5. Aspire uma quantidade de ar na seringa igual à dose de insulina a ser usada. Perfure a tampa de borracha do frasco de insulina e injete o ar.
6. Inverta o frasco e a seringa. Segure firme o frasco e a seringa com uma das mãos e agite suavemente.
7. Ao confirmar que a ponta da agulha está dentro da insulina, aspire a dose correta de insulina.

8. Antes de retirar a agulha do frasco, verifique se há formação de bolhas. Estas podem reduzir a quantidade de insulina. Se houver bolhas, segure a seringa com a ponta para cima. Depois toque os lados da seringa levemente com os dedos para que as bolhas atinjam a parte superior do líquido, para serem expulsas com o êmbolo. Retire a dose correta.
9. Retire a agulha do frasco e deite a seringa de maneira que a agulha não toque em nada.

Mistura de HUMULIN N com HUMULIN R

1. Deve-se misturar o HUMULIN N com o HUMULIN R somente com a orientação médica.
2. Aspire ar na seringa igual à quantidade de HUMULIN N que irá usar. Insira a agulha no frasco de HUMULIN N e injete o ar. Retire a agulha do frasco.
3. Injete ar dentro do frasco de HUMULIN R da mesma maneira, mas não retire a agulha do frasco.
4. Inverta o frasco e a seringa.
5. Ao confirmar que a ponta da agulha está dentro da insulina, aspire a dose correta de HUMULIN R.
6. Antes de retirar a agulha do frasco, verifique se há formação de bolhas. Estas podem reduzir a quantidade de insulina. Se houver bolhas, proceda como indicado no item 8 do preparo da dose.
7. Retire a agulha do frasco de HUMULIN R. Depois insira esta agulha no frasco de HUMULIN N. Inverta o frasco e a seringa. Segure firme o frasco e a seringa com uma das mãos e agite suavemente. Ao confirmar que a ponta da agulha está dentro da insulina, retire a dose de HUMULIN N.
8. Retire a agulha do frasco e deite a seringa de maneira que a agulha não toque em nada.

Siga as instruções médicas quando você for misturar as insulinas previamente ou na hora da injeção. É importante fazer os procedimentos de forma correta.

Seringas provenientes de diferentes fabricantes podem variar quanto ao espaço entre o fundo da seringa e a agulha. Por causa disto, não mude:

- a seqüência da mistura que o médico determinou;
- o modelo e a marca da seringa ou agulha, sem primeiro consultar o médico.

Aplicação da dose

1. Limpe a pele com álcool onde você for aplicar a injeção.
2. Estabilize a pele pressionando o local.
3. Insira a agulha de acordo com as instruções médicas.
4. Empurre o êmbolo até o fundo.
5. Retire a agulha e pressione o local da injeção suavemente por alguns segundos. Não esfregue a área.
6. Aplique HUMULIN N e 70N/30R somente por via subcutânea (debaixo da pele). Pode-se aplicar HUMULIN R por via subcutânea, na via intramuscular (no músculo) ou intravenosa (na veia). Um profissional de saúde experiente deve aplicar este medicamento quando for por via intramuscular ou intravenosa, conforme o consentimento do médico. Para evitar danos à pele, aplique a próxima injeção a uma distância de pelo menos um centímetro da anterior, alternando os locais de injeção, de maneira que o mesmo local não seja utilizado, aproximadamente, mais que uma vez por mês. Com uma das mãos, firme a pele pressionando ou segurando uma grande área.
7. Insira a agulha de acordo com as instruções médicas.
8. Retire a agulha e pressione suavemente o local da injeção por alguns segundos. **Não esfregue a área.**

Quais os males que este medicamento pode causar?

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

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

A utilização de uma dose muito alta do medicamento causa hipoglicemia, acompanhada por sintomas que incluem apatia, confusão, palpitações, sudorese, vômitos e cefaléia (dor de cabeça). A hipoglicemia pode

ocorrer como resultado de um excesso de HUMULIN em relação à ingestão de alimentos, ao gasto energético, ou ambos. Os casos de hipoglicemia leve podem ser tratados geralmente com glicose oral. Podem ser necessários ajustes na dose da medicação (insulina), na dieta alimentar ou nos exercícios físicos. Podem-se tratar episódios mais graves como convulsões e coma com glucagon via intramuscular/subcutânea ou com glicose concentrada via intravenosa. Pode ser necessária uma ingestão contínua de carboidratos (açúcares e amido) e observação, uma vez que a hipoglicemia pode recorrer após uma aparente recuperação clínica.

Onde e como devo guardar este medicamento?

Deve-se guardar o frasco de HUMULIN sob refrigeração (2 a 8°C). Não congele este medicamento. Não deixe o produto em local de calor excessivo. Nestas condições o prazo de validade é de 2 anos. Não use HUMULIN se tiver sido congelado. Se não for possível a refrigeração, você pode manter o frasco de HUMULIN **que está sendo usado**, em lugar o mais fresco possível (abaixo de 30°C), longe do calor e da luz solar direta. Após um período de **28 dias**, deve-se jogar fora o frasco, mesmo se ainda este contiver produto.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

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

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Descrição: A insulina humana derivada de ADN* recombinante é sintetizada por uma cepa especial não patogênica de *Escherichia coli*, bactéria que foi alterada pela adição do gene humano responsável pela produção de insulina.

Propriedades Farmacodinâmicas: A atividade primária da insulina é a regulação do metabolismo de glicose. Além disso, 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.

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

HUMULIN R

HUMULIN Regular - Consiste de cristais de insulina zíncica dissolvidos em um líquido claro. Não foi adicionado ao HUMULIN R nada que modifique a velocidade ou a duração de sua ação. Seu efeito é rápido e duração relativamente curta (4 a 12 horas), quando comparada com outras formulações de insulina. HUMULIN R é uma solução estéril para injeção subcutânea, intramuscular e intravenosa. A concentração de HUMULIN R é de 100 unidades/mL (U-100).

HUMULIN N

HUMULIN NPH - É uma suspensão cristalina isófana de insulina humana com protamina e zinco, fornecendo uma insulina de ação intermediária, com início de ação mais lento e uma duração mais longa (até 24 horas) do que a insulina regular. HUMULIN N é uma suspensão estéril somente para administração subcutânea. Não deve ser usada por via intravenosa ou intramuscular. A concentração de HUMULIN NPH é de 100 unidades/mL (U-100).

HUMULIN 70N/30R

HUMULIN 70N/30R - É uma mistura de 70% de suspensão isófana de insulina humana e 30% de solução neutra de insulina humana. É uma combinação de insulina de ação intermediária com insulina regular de início de ação mais rápido. A atividade pode durar até 24 horas após a injeção. HUMULIN 70N/30R é uma suspensão estéril somente para administração subcutânea. Não deve ser usada por via intravenosa ou intramuscular. A concentração de HUMULIN 70N/30R é de 100 unidades/mL (U-100).

RESULTADOS DE EFICÁCIA

Noventa e quatro pacientes diabéticos participaram de um tratamento tomando insulina suína (N=47) ou bovina (N=47). Em um estudo cruzado duplo cego, num período de 6 semanas foi realizado um comparativo com um tratamento feito com a insulina humana biossintética (IHB). Nos pacientes tratados com insulina bovina, o nível de glicose média, o índice M modificado, e a necessidade diária total de insulina foram iguais no tratamento com IHB e a insulina bovina. Nos pacientes tratados com a insulina suína, o nível de glicose média e o índice M modificado foram levemente maiores no tratamento com IHB do que no tratamento com insulina suína (9,7 vs 9,0 mmol/l e 79,6 vs 65,0 p<0,05, respectivamente). Episódios hipoglicêmicos não foram tão frequentes no grupo da IHB e em qualquer um dos grupos de

pacientes. Em ambos os grupos, o nível de glicose no sangue em jejum foi maior durante o tratamento com IHB do que durante o tratamento com a insulina animal (14,2 vs 12,8 mmol/l $p<0,05$ [grupo da insulina bovina]; 12,1 vs 9,6 mmol/l $p<0,01$ [grupo da insulina suína]. Nos pacientes tratados com insulina bovina que receberam insulina antes do anoitecer, o nível de glicose no sangue foi maior no grupo tratado com IHB do que no grupo tratado com insulina bovina (11,6 vs 10,0 mmol/l $p<0,05$). IHB parece ser uma alternativa segura em relação às insulinas suína e bovina. Diferenças na farmacocinética da IHB pode ser a responsável por diferenças observadas na resposta da glicose sanguínea.

Um estudo sobre os efeitos imunológicos da transferência de pacientes tratados com insulina animal para a insulina humana (derivada de ADN recombinante) foi realizado em mais de 300 pacientes. Após a manutenção da insulina suína ou da mistura de insulina bovina-suína (IS ou MBS) no mínimo por 6 meses, 116 pacientes foram transferidos para o tratamento com insulina humana ou mantiveram a insulina anteriormente usada. Os níveis de anticorpos foram avaliados e em indivíduos que mantiveram o tratamento com IS, bem como aqueles transferidos para o tratamento com a insulina humana, apresentaram uma diminuição significativa na ligação qualitativa de anticorpo. Em pacientes transferidos para a insulina humana, a ligação quantitativa diminuiu muito, indicada pelos níveis de insulina ligada (52% vs 31%, $p<0,005$).

Em pacientes mantidos na MBS, houve diminuição na insulina ligada (- 36% em 6 meses, $p<0,002$). Quando houve a transferência do tratamento com MBS para insulina humana, houve uma redução marcante em todos os parâmetros de ligação, tanto qualitativa, quanto quantitativa. Portanto, em pacientes previamente tratados com insulina não homóloga, a transferência para a insulina humana pode resultar em uma melhora imunológica significativa nos níveis de anticorpos anti-insulina.

INDICAÇÕES

HUMULIN é indicado para o tratamento de pacientes com diabetes melito que necessitam de insulina para manutenção da homeostase de glicose.

CONTRA-INDICAÇÕES

HUMULIN É CONTRA-INDICADO DURANTE EPISÓDIOS DE HIPOGLICEMIA E A PACIENTES COM HIPERSENSIBILIDADE A QUALQUER UM DOS COMPONENTES DA FÓRMULA (A MENOS QUE SEJA USADO COMO PARTE DE UM PROGRAMA DE DESSENSIBILIZAÇÃO).

MODO DE USAR E CUIDADOS DE CONSERVAÇÃO DEPOIS DE ABERTO

HUMULIN deve ser administrado por via subcutânea incluindo o uso em bombas de infusão subcutânea contínua. A administração subcutânea deve ser na parte superior dos braços, coxas, nádegas ou no abdome. Alternar os locais de injeção, de maneira que o mesmo local não seja utilizado aproximadamente, mais que uma vez por mês. Tomar cuidado para que não seja atingido nenhum vaso sanguíneo ao se injetar HUMULIN. Os pacientes devem ser orientados quanto às técnicas apropriadas de injeção. **AGULHAS E SERINGAS NÃO DEVEM SER USADAS POR MAIS DE UMA PESSOA.**

O frasco de HUMULIN deve ser armazenado sob refrigeração (2 a 8°C). Não congelar. Não expor o produto ao calor excessivo ou à luz solar. Não usar HUMULIN se tiver sido congelado. Se não for possível a refrigeração, o frasco de HUMULIN **em uso** poderá ser mantido em lugar o mais fresco possível (abaixo de 30°C), longe de fonte de calor e da luz solar direta, **por até 28 dias**. Após esse período o frasco deve ser **descartado**, mesmo se ainda contiver produto.

POSOLOGIA

A dose será determinada de acordo com as necessidades do paciente.

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. Após a injeção de qualquer insulina o local da aplicação não deve ser massageado. Os pacientes devem ser orientados quanto às técnicas apropriadas de injeção.

HUMULIN R deve ser administrado por via subcutânea, intramuscular ou intravenosa.

HUMULIN N e a mistura 70N/30R, devem ser administrados **apenas** por via subcutânea.

HUMULIN N pode ser administrada em combinação com HUMULIN R. A formulação em mistura é uma mistura de insulinas NPH e Regular pré-definida desenvolvida para evitar que o paciente precise preparar as misturas. Um esquema de tratamento do paciente deve ser baseado nas necessidades metabólicas individuais.

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

Doenças

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

Exercícios

Os exercícios podem diminuir as necessidades orgânicas de insulina, durante e algum tempo após a atividade. Os exercícios podem também acelerar o efeito de uma dose de insulina, especialmente se o exercício envolver a área do local da injeção (por ex.: as pernas não devem ser usadas para injeção logo antes de correr).

Viagem

Pacientes viajando a locais com mais de duas horas de diferença de fuso horário devem ter sua dose ajustada.

ADVERTÊNCIAS

A INSULINA HUMANA DIFERE DAS DEMAIS INSULINAS PROVENIENTES DE ANIMAIS, POR SER ESTRUTURALMENTE IDÊNTICA À INSULINA PRODUZIDA PELO PÂNCREAS HUMANO E PELO PROCESSO DE FABRICAÇÃO QUE É ESPECÍFICO.

QUALQUER MUDANÇA DE INSULINA DEVE SER FEITA CAUTELOSAMENTE E SOMENTE SOB ORIENTAÇÃO MÉDICA. ALTERAÇÕES NA PUREZA, CONCENTRAÇÃO, MARCA (FABRICANTE), TIPO (REGULAR, NPH, ETC.), ESPÉCIE (BOVINA, SUÍNA, BOVINA-SUÍNA, HUMANA) E/OU MÉTODO DE FABRICAÇÃO (ADN RECOMBINANTE OU ORIGEM ANIMAL) PODEM RESULTAR NA NECESSIDADE DE UMA ALTERAÇÃO NA DOSE.

ALGUNS PACIENTES QUE VENHAM A USAR HUMULIN (INSULINA HUMANA, DERIVADA DE ADN RECOMBINANTE) PODERÃO NECESSITAR DE UM AJUSTE DE DOSE, EM RELAÇÃO À INSULINA DE ORIGEM ANIMAL QUE VINHAM RECEBENDO. ESTE AJUSTE PODERÁ OCORRER NA PRIMEIRA DOSE OU DURANTE AS PRIMEIRAS SEMANAS OU MESES.

ALGUNS PACIENTES QUE TIVERAM REAÇÕES HIPOGLICÊMICAS APÓS SEREM TRANSFERIDOS DA INSULINA DE ORIGEM ANIMAL PARA INSULINA HUMANA RELATARAM QUE OS PRIMEIROS SINTOMAS DE ALERTA DE HIPOGLICEMIA FORAM MENOS PRONUNCIADOS OU DIFERENTES DAQUELES EXPERIMENTADOS COM A INSULINA DE ORIGEM ANIMAL.

HIPOGLICEMIA (REAÇÃO INSULÍNICA) - A HIPOGLICEMIA É UMA DAS MAIS FREQUENTES REAÇÕES ADVERSAS EXPERIMENTADAS PELOS USUÁRIOS DE INSULINA E PODE SER CAUSADA POR:

1. ADMINISTRAÇÃO DE EXCESSO DE INSULINA;
2. PERDA OU ATRASO DAS REFEIÇÕES;
3. EXERCÍCIO OU TRABALHO ACIMA DO NORMAL;
4. DOENÇAS INFECCIOSAS (PRINCIPALMENTE COM DIARRÉIA OU VÔMITO);
5. ALTERAÇÕES NA NECESSIDADE DE INSULINA POR PARTE DO ORGANISMO;
6. DOENÇAS DAS GLÂNDULAS SUPRA-RENAIS, HIPÓFISE OU TIRÓIDE OU EVOLUÇÃO DE DOENÇA RENAL OU HEPÁTICA;
7. INTERAÇÕES COM OUTRAS DROGAS QUE DIMINUEM A GLICOSE NO SANGUE, TAIS COMO HIPOGLICEMIANTE ORAIS, SALICILATOS (POR EX.: ASPIRINA), SULFAS E ALGUNS ANTIDEPRESSIVOS
8. CONSUMO EXCESSIVO DE BEBIDAS ALCOÓLICAS.

OS SINTOMAS DE HIPOGLICEMIA DE LEVE A MODERADA GRAVIDADE PODEM OCORRER SUBITAMENTE E INCLUEM: SUDORESE, TONTURA, PALPITAÇÃO, TREMOR, FOME, INQUIETAÇÃO, SONOLÊNCIA, DISTÚRBIOS DO SONO, ANSIEDADE, VISÃO EMBAÇADA, DIFICULDADE DE FALA, HUMOR DEPRIMIDO, TREMOR (MÃOS, PÉS, LÁBIOS OU LÍNGUA), SENSÇÃO DE CABEÇA LEVE, INCAPACIDADE DE CONCENTRAÇÃO, CEFALÉIA, IRRITABILIDADE, COMPORTAMENTO ANORMAL, MOVIMENTO INSTÁVEL, ALTERAÇÕES DA PERSONALIDADE.

OS SINTOMAS DE HIPOGLICEMIA GRAVE INCLUEM: DESORIENTAÇÃO, INCONSCIÊNCIA, CONVULSÕES E MORTE. PORTANTO, É IMPORTANTE QUE SEJA OBTIDA ASSISTÊNCIA MÉDICA IMEDIATAMENTE.

OS PRIMEIROS SINTOMAS DE ALERTA DE HIPOGLICEMIA PODEM SER DIFERENTES OU MENOS PRONUNCIADOS SOB CERTAS CONDIÇÕES, TAIS COMO LONGA DURAÇÃO DO DIABETES, PRESENÇA DE NEUROPATIA DIABÉTICA, MEDICAÇÕES TAIS COMO BETA-BLOQUEADORES, ALTERAÇÕES NA FORMULAÇÃO DE INSULINA OU INTENSIFICAÇÃO NO

CONTROLE DO DIABETES (TRÊS OU MAIS INJEÇÕES DE INSULINA POR DIA). OS PACIENTES DEVEM SER ALERTADOS SOBRE ESSAS POSSIBILIDADES.

SEM O RECONHECIMENTO DOS PRIMEIROS SINTOMAS DE ALERTA, O PACIENTE PODE NÃO SER CAPAZ DE TOMAR AS PROVIDÊNCIAS PARA EVITAR UMA HIPOGLICEMIA MAIS GRAVE. PORTANTO, DEVE ESTAR ALERTA PARA OS VÁRIOS TIPOS DE SINTOMAS QUE PODEM INDICAR HIPOGLICEMIA. OS PACIENTES QUE APRESENTARAM HIPOGLICEMIA SEM OS PRIMEIROS SINTOMAS DE ALERTA, DEVEM MONITORAR A TAXA DE GLICOSE NO SANGUE FREQUENTEMENTE, ESPECIALMENTE ANTES DE ATIVIDADES, TAIS COMO DIRIGIR. SE A TAXA DE GLICOSE NO SANGUE ESTIVER ABAIXO DA GLICEMIA NORMAL EM JEJUM, O PACIENTE DEVE COMER OU BEBER ALIMENTOS CONTENDO AÇÚCAR PARA CORRIGIR A HIPOGLICEMIA.

A HIPOGLICEMIA DE LEVE A MODERADA GRAVIDADE PODE SER TRATADA COM INGESTÃO DE ALIMENTOS OU BEBIDAS CONTENDO AÇÚCAR. OS PACIENTES DEVEM TER SEMPRE À MÃO UMA FONTE RÁPIDA DE AÇÚCAR, TAIS COMO BALAS/DROPS AÇUCARADOS OU TABLETES DE GLICOSE. A HIPOGLICEMIA MAIS GRAVE PODE REQUERER ASSISTÊNCIA MÉDICA. PACIENTES INCAPAZES DE INGERIR AÇÚCAR POR VIA ORAL OU QUE ESTEJAM INCONSCIENTES, NECESSITAM DE INJEÇÃO DE GLUCAGON OU DEVEM SER TRATADOS COM A ADMINISTRAÇÃO INTRAVENOSA DE GLICOSE EM LOCAIS MÉDICOS APROPRIADOS.

OS PACIENTES DEVEM APRENDER A RECONHECER OS SINTOMAS PRÓPRIOS DE HIPOGLICEMIA. SE NÃO HÁ SEGURANÇA COM RELAÇÃO AOS SINTOMAS, MONITORAR A GLICOSE NO SANGUE COM FREQUÊNCIA PARA AJUDAR A RECONHECÊ-LOS.

SE HOVER EPISÓDIOS FREQUENTES DE HIPOGLICEMIA OU DIFICULDADE EM RECONHECER OS SINTOMAS, CONSULTAR O MÉDICO PARA DISCUTIR POSSÍVEIS ALTERAÇÕES NA TERAPIA, PLANOS DE ALIMENTAÇÃO E/OU PROGRAMAS DE EXERCÍCIOS PARA AJUDAR A EVITAR A HIPOGLICEMIA.

HIPERGLICEMIA E CETOACIDOSE DIABÉTICA - A HIPERGLICEMIA PODE OCORRER SE O ORGANISMO TIVER POUCA INSULINA. A HIPERGLICEMIA PODE SER CAUSADA POR:

1. NÃO TOMAR OU TOMAR MENOS INSULINA DO QUE A PRESCRITA PELO MÉDICO.
2. COMER ACIMA DO REGIME ALIMENTAR ESTABELECIDO.
3. DESENVOLVIMENTO DE FEBRE OU INFECÇÃO OU OUTRA SITUAÇÃO DE ESTRESSE.

EM PACIENTES COM DIABETES TIPO 1, A HIPERGLICEMIA PROLONGADA PODE RESULTAR EM CETOACIDOSE DIABÉTICA. OS PRIMEIROS SINTOMAS DE CETOACIDOSE DIABÉTICA APARECEM GRADATIVAMENTE, APÓS UM PERÍODO DE HORAS OU DIAS, E INCLUEM SENSAÇÃO DE FADIGA, FACES CORADAS, SEDE, PERDA DE APETITE E HÁLITO COM ODOR DE FRUTA. NA ACIDOSE, OS TESTES DE URINA MOSTRAM GRANDE QUANTIDADE DE GLICOSE E CORPOS CETÔNICOS. OS SINTOMAS MAIS GRAVES SÃO RESPIRAÇÃO DIFÍCIL E PULSO ACELERADO. SE NÃO TRATADA, A CETOACIDOSE DIABÉTICA PODE LEVAR A NÁUSEA, VÔMITO, DESIDRATAÇÃO, PERDA DE CONSCIÊNCIA E MORTE. PORTANTO, É IMPORTANTE RECEBER ASSISTÊNCIA MÉDICA IMEDIATAMENTE.

USO DURANTE A GRAVIDEZ E AMAMENTAÇÃO (CATEGORIA B) – É FUNDAMENTAL MANTER UM CONTROLE ADEQUADO DA PACIENTE TRATADA COM INSULINA (DIABETES INSULINO-DEPENDENTE 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 AO MÉDICO SE ESTIVEREM GRÁVIDAS OU SE PRETENDEM ENGRAVIDAR. PACIENTES DIABÉTICAS QUE ESTIVEREM AMAMENTANDO, PODEM NECESSITAR AJUSTES DE DOSES, DE DIETA OU AMBOS.

CARCINOGENESE, MUTAGÊNESE E DANOS À FERTILIDADE – A INSULINA HUMANA É PRODUZIDA POR TECNOLOGIA RECOMBINANTE. NENHUM EVENTO SÉRIO FOI REPORTADO NOS ESTUDOS TOXICOLÓGICOS SUBCRÔNICOS. A INSULINA HUMANA NÃO FOI MUTAGÊNICA NUMA BATERIA DE ENSAIOS DE TOXICIDADE GENÉTICA *IN VITRO* E *IN VIVO*.

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

DOENÇAS CONCOMITANTES - AS NECESSIDADES DE INSULINA PODEM MUDAR SIGNIFICATIVAMENTE EM DOENÇAS DAS GLÂNDULAS ADRENAL, PITUITÁRIA OU TIROÍDE E NA PRESENÇA DE INSUFICIÊNCIA RENAL OU HEPÁTICA.

MUDANÇA NAS ATIVIDADES OU NA DIETA - PODERÁ SER NECESSÁRIO UM AJUSTE DA DOSE SE OS PACIENTES AUMENTAREM SUA ATIVIDADE FÍSICA OU MUDAREM A DIETA USUAL.

EFEITOS SOBRE A CAPACIDADE DE DIRIGIR E OPERAR MAQUINÁRIO – A CAPACIDADE DE CONCENTRAÇÃO E REAÇÃO DO PACIENTE PODE SER PREJUDICADA COMO RESULTADO DE HIPOGLICEMIA. ISTO PODE CONSTITUIR UM RISCO EM SITUAÇÕES ONDE ESTAS HABILIDADES SEJAM DE ESPECIAL IMPORTÂNCIA (POR EXEMPLO, DIRIGIR CARRO E OPERAR MAQUINÁRIO).

OS PACIENTES DEVEM SER ALERTADOS PARA TOMAR PRECAUÇÕES PARA EVITAR A HIPOGLICEMIA ENQUANTO ESTIVEREM DIRIGINDO, ISTO É PARTICULARMENTE IMPORTANTE PARA OS PACIENTES QUE TENHAM AUSÊNCIA OU BAIXA PERCEPÇÃO DOS SINTOMAS DE ALERTA DE HIPOGLICEMIA OU EPISÓDIOS FREQUENTES DE HIPOGLICEMIA. A CAPACIDADE DE DIRIGIR NESTAS CIRCUNSTÂNCIAS DEVE SER CONSIDERADA.

USO EM IDOSOS, CRIANÇAS E OUTROS GRUPOS DE RISCO

USO EM CRIANÇAS – NÃO EXISTEM PRECAUÇÕES ESPECIAIS PARA O USO DE HUMULIN EM CRIANÇAS.

USO EM PACIENTES COM INSUFICIÊNCIA RENAL – A QUANTIDADE NECESSÁRIA DE INSULINA PARA PACIENTES COM INSUFICIÊNCIA RENAL PODE SER REDUZIDA.

USO EM PACIENTES COM INSUFICIÊNCIA HEPÁTICA – UM CONTROLE CUIDADOSO DOS NÍVEIS DE GLICOSE E O AJUSTE NA DOSE DE INSULINA DEVEM SER NECESSÁRIOS EM PACIENTES COM INSUFICIÊNCIA HEPÁTICA.

INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

AS NECESSIDADES DE INSULINA PODEM AUMENTAR SE O PACIENTE ESTIVER TOMANDO OUTRAS DROGAS HIPERGLICEMIANTE, TAIS COMO CONTRACEPTIVOS ORAIS, CORTICOSTERÓIDES OU HORMÔNIOS DA TIRÓIDE. AS NECESSIDADES DE INSULINA PODEM SER REDUZIDAS NA PRESENÇA DE DROGAS HIPOGLICEMIANTE, TAIS COMO HIPOGLICEMIANTE ORAIS, SALICILATOS (POR EX. ASPIRINA), SULFAS E ALGUNS ANTIDEPRESSIVOS (INIBIDORES DA MAO).

NÃO FORAM ESTUDADOS OS EFEITOS DA MISTURA DE HUMULIN COM INSULINAS DE ORIGEM ANIMAL OU INSULINA HUMANA DE OUTROS FABRICANTES.

REAÇÕES ADVERSAS A MEDICAMENTOS

LIPODISTROFIA - RARAMENTE, A ADMINISTRAÇÃO SUBCUTÂNEA DE INSULINA PODE RESULTAR EM LIPOATROFIA (DEPRESSÃO NA PELE) OU LIPOHIPERTROFIA (AUMENTO OU ESPESSAMENTO DO TECIDO). UMA MUDANÇA NA TÉCNICA DE INJEÇÃO PODE AJUDAR A ALIVIAR O PROBLEMA.

METABÓLICAS - HIPOGLICEMIA (*VER PRECAUÇÕES*), RESISTÊNCIA À INSULINA.

ALERGIA À INSULINA

ALERGIA LOCAL - OCASIONALMENTE, OS PACIENTES APRESENTAM VERMELHIDÃO, INCHAÇO E COCEIRA NO LOCAL DA INJEÇÃO DE INSULINA. ESTA CONDIÇÃO, CHAMADA DE ALERGIA LOCAL, USUALMENTE DESAPARECE EM POUCOS DIAS OU EM POUCAS SEMANAS. EM ALGUNS CASOS, ESTA CONDIÇÃO PODE ESTAR RELACIONADA A OUTROS FATORES, TAIS COMO IRRITAÇÃO CAUSADA POR DROGAS PARA LIMPEZA DA PELE OU TÉCNICAS INADEQUADAS DE INJEÇÃO.

ALERGIA SISTÊMICA - MENOS COMUM, MAS POTENCIALMENTE MAIS GRAVE, É A ALERGIA GENERALIZADA À INSULINA, QUE PODE CAUSAR ERUPÇÃO EM TODO O CORPO, FALTA DE AR, CHIADO, QUEDA NA PRESSÃO SANGUÍNEA, PULSO ACELERADO OU SUDORESE. CASOS GRAVES DE ALERGIA GENERALIZADA PODEM CAUSAR RISCO DE MORTE.

SUPERDOSE

Sinais e sintomas: A superdose ocasiona hipoglicemia, acompanhada por sintomas que incluem apatia, confusão, palpitações, sudorese, vômitos e cefaléia.

Tratamento: A hipoglicemia pode ocorrer como resultado de um excesso de HUMULIN em relação à ingestão de alimentos, ao gasto energético, ou ambos. Os episódios leves de hipoglicemia geralmente podem ser tratados com glicose oral.

Podem ser necessários ajustes na dose da droga, dieta alimentar ou exercícios físicos. Episódios mais graves com coma, convulsões ou dano neurológico podem ser tratados com glucagon via intramuscular/subcutânea ou com glicose concentrada via intravenosa. Pode ser necessária uma ingestão contínua de carboidratos e observação, uma vez que a hipoglicemia pode recorrer após uma aparente recuperação clínica.

ARMAZENAGEM

O frasco de HUMULIN deve ser armazenado sob refrigeração (2 a 8°C). Não congelar. Não expor o produto ao calor excessivo ou à luz solar.

REFERÊNCIAS

- 1- Clark AJ, et al. *Biosynthetic human insulin in the treatment of diabetes. A double-blind crossover trial in established diabetic patients.* Lancet. 1982 Aug 14;2(8294):354-7.
- 2- Fineberg SE, et al. *Immunologic improvement resulting from the transfer of animal insulin-treated diabetic subjects to human insulin (recombinant DNA).* Diabetes Care. 1982 Nov-Dec;5 Suppl 2:107-13.

REGISTRO MS - 1.1260.0057
VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA
FARM. RESPONSÁVEL:
DALTON NIVOLONI - CRF-SP Nº 11422
DATA DE FABRICAÇÃO, VALIDADE E NÚMERO DE LOTE,
VIDE CARTUCHO E RÓTULO.

Fabricado por: Eli Lilly y Compañía de México S.A. de C.V. , México – DF, México
Embalado e distribuído por: Eli Lilly do Brasil Ltda., Av. Morumbi, 8264 – São Paulo – SP, Indústria Brasileira – CNPJ 43.940.618/0001-44

