

CDS01JUN20



HUMALOG® MIX 50

insulina lispro

derivada de ADN* recombinante

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

APRESENTAÇÕES

HUMALOG MIX 50 é uma suspensão injetável que contém 50% de insulina lispro e 50% de insulina lispro protamina, com concentração de 100 unidades por mL de insulina lispro (derivada de ADN* recombinante).

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

USO SUBCUTÂNEO

USO ADULTO

COMPOSIÇÃO

Cada mL contém:

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

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

* ADN = Ácido Desoxirribonucleico

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

INDICAÇÃO

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

RESULTADOS DE EFICÁCIA

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

CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Descrição: a insulina lispro é um análogo da insulina humana derivada de ADN* recombinante, uma droga de ação rápida na redução da glicose no sangue. Foi criada pela inversão dos

aminoácidos nas posições 28 e 29 da cadeia B da insulina. HUMALOG MIX 50 consiste em cristais de insulina lispro dissolvidos em um líquido claro.

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

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

Absorção: estudos em indivíduos não-diabéticos e pacientes com diabetes tipo 1 demonstraram que a insulina lispro, o componente de ação rápida de HUMALOG MIX 50, é absorvida mais rápida do que a insulina regular humana. Em doses subcutâneas administradas a indivíduos não-diabéticos variando entre 0,1 e 0,4 UI/kg, os picos de concentração sérica foram de 30 e 90 minutos depois da dose. Quando indivíduos não-diabéticos receberam doses equivalentes de insulina regular humana, os picos das concentrações de insulina ocorreram entre 50 a 120 minutos depois da dose. Resultados similares foram vistos em pacientes com diabetes tipo 1.

HUMALOG MIX 50 tem duas fases de absorção. A fase inicial representa a insulina lispro e suas características distintas de ação rápida. A fase tardia representa a ação prolongada da suspensão de insulina lispro protamina. Em doses (0,3 UI/kg) subcutâneas de HUMALOG MIX 50 administradas em 30 indivíduos sadios não-diabéticos, os picos de concentração sérica foram observados entre 45 minutos e 13,5 horas depois da dose (mediana de 60 minutos). Em pacientes com diabetes tipo 1, os picos de concentração sérica foram observados entre 45 e 120 minutos depois da dose (mediana de 60 minutos). A característica de absorção rápida da insulina lispro foi mantida para HUMALOG MIX 50.

Distribuição: estudos de distribuição radiomarcados de HUMALOG MIX 50 não foram conduzidos. Entretanto, o volume de distribuição após injeção de insulina lispro é idêntico ao da insulina regular humana, variando entre 0,26 e 0,36 L/kg.

Metabolismo: estudos de metabolismo humano de HUMALOG MIX 50 não foram conduzidos. Estudos em animais indicam que o metabolismo de insulina lispro, o componente de ação rápida de HUMALOG MIX 50, é idêntico ao da insulina regular humana.

Eliminação: como outras insulinas de ação intermediária, um tempo de meia-vida significativo da fase terminal não pode ser calculado depois da administração de HUMALOG MIX 50 devido à absorção prolongada da suspensão de insulina lispro protamina.

Propriedades farmacodinâmicas: a insulina lispro tem mostrado ser equipotente à insulina humana em base molar. Estudos realizados em voluntários sadios e em pacientes com diabetes mostraram que a insulina lispro possui um início de ação, um pico mais rápido e uma duração mais curta da atividade hipoglicemiante que a insulina humana regular. O início mais rápido da atividade da insulina lispro, aproximadamente 15 minutos após a sua administração, está relacionado diretamente com a velocidade de absorção mais rápida. Isso permite que a insulina lispro seja administrada mais próxima a uma refeição (15 minutos antes) quando comparada com a insulina regular (30 a 45 minutos antes da refeição). A velocidade de absorção da insulina lispro, e consequentemente o início de atividade, podem ser afetados pelo local da injeção e por outras variáveis.

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

A principal atividade das insulinas, incluindo a insulina lispro protamina e a mistura de insulina lispro com uma suspensão de insulina lispro protamina, é a regulação do metabolismo da glicose. Além disso, todas as insulinas possuem diversas ações anabólicas e anticatabólicas sobre muitos tecidos do organismo. No músculo e outros tecidos (exceto o cérebro), a insulina causa um rápido transporte intracelular de glicose e aminoácidos, promove o anabolismo e inibe o catabolismo

proteico. No fígado, a insulina promove a captação e armazenagem da glicose na forma de glicogênio, inibe a gliconeogênese e promove a conversão do excesso de glicose em gordura.

CONTRAINDICAÇÕES

HUMALOG MIX 50 é contraindicado durante episódios de hipoglicemia e aos pacientes que apresentem hipersensibilidade à insulina lispro ou a qualquer componente da fórmula.

ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

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

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

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.

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

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.

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

Mudança nas atividades ou na dieta: pode ser necessário um ajuste de dose caso os pacientes alterem sua atividade física ou sua dieta habitual.

Uso de uma tiazolidinediona (TZD) em combinação com insulina: uso de TZD em combinação com insulina está associado com o aumento do risco de edema e insuficiência cardíaca, especialmente em pacientes com doença cardíaca subjacente.

Carcinogênese, mutagênese e danos à fertilidade: como ocorre com a insulina humana, estudos em animais com insulina lispro com um ano de duração não apresentaram efeitos proliferativos ou tumores em órgãos e tecidos, quando administradas doses subcutâneas muito altas nos testes de toxicidade crônica. A insulina lispro não foi mutagênica em uma série de testes *in vitro* e *in vivo*. Nos estudos em animais não houve evidência de danos à fertilidade induzidos pela insulina lispro.

Uso durante a gravidez (categoria B) e amamentação: não foram realizados estudos clínicos com HUMALOG MIX 50 em mulheres grávidas. Dados de um grande número de gestantes expostas à insulina lispro não indicam qualquer evento adverso na gravidez ou na saúde de fetos/recém-nascidos. As necessidades de insulina geralmente diminuem durante o primeiro trimestre e aumentam durante o segundo e terceiro trimestres. As pacientes com diabetes devem ser aconselhadas a informar ao médico se estão grávidas ou se pretendem engravidar. O

monitoramento cauteloso do controle da glicose, assim como da saúde geral, é essencial em pacientes grávidas com diabetes.

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

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

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

As pacientes diabéticas que estejam 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: não foram estabelecidas a segurança e a eficácia em pacientes com menos de 18 anos de idade.

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

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

Pacientes com insuficiência renal: os efeitos da insuficiência renal sobre a farmacocinética e a glicodinâmica da mistura de insulina lispro com uma suspensão de insulina lispro protamina não foram estudados. Em um estudo de 25 pacientes com diabetes tipo 2 e uma ampla variação da função renal as diferenças farmacocinéticas entre a insulina lispro e a insulina humana regular foram geralmente mantidas. Entretanto, a sensibilidade dos pacientes à insulina mudou com uma resposta aumentada à insulina com a diminuição da função renal. Monitoramento cauteloso da glicose e ajustes de dose de insulina, incluindo HUMALOG MIX 50, 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. Os efeitos da insuficiência hepática sobre a farmacocinética e a glicodinâmica da mistura de insulina lispro com uma suspensão de insulina lispro protamina não foram estudados. Entretanto, em um estudo de 22 pacientes com diabetes tipo 2, a função hepática prejudicada não afetou a absorção subcutânea ou a disposição geral de insulina lispro quando comparado a pacientes sem história de disfunção hepática. Naquele estudo, a insulina lispro manteve sua absorção e eliminação mais rápidas quando comparado à insulina humana regular. Monitoramento cauteloso da glicose e ajustes de dose de insulina, incluindo HUMALOG MIX 50, 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 em que essas habilidades são de especial importância (por exemplo, dirigir automóvel ou operar máquinas). Os pacientes devem ser avisados para tomarem cuidado e evitar a hipoglicemia enquanto dirigem. Isso é particularmente importante para aqueles que possuem sinais alarmantes de hipoglicemia reduzidos ou ausentes, ou tenham episódios frequentes de hipoglicemia. Nessas circunstâncias, deve-se considerar a possibilidade de não dirigir.

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, octreotida) e álcool.

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

O médico deve ser consultado quando utilizar outros medicamentos além de HUMALOG MIX 50.

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

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

Nenhum estudo clínico foi conduzido com o propósito de investigar a possível interação entre HUMALOG MIX 50 e fitoterápicos, nicotina, exames laboratoriais e não laboratoriais (ver **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 MIX 50 é uma suspensão injetável estéril de cor branca. Portanto, deve apresentar-se uniformemente turva ou leitosa.

Antes de cada dose, examine a aparência da suspensão. **Não usar** se a insulina (material branco) permanecer visivelmente separada do líquido ou se apresentar partículas brancas sólidas presas ao fundo ou nas paredes do refil, dando uma aparência de congelado.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

POSOLOGIA E MODO DE USAR

Posologia

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

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

HUMALOG MIX 50 deve ser administrado por via subcutânea.

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

A administração subcutânea deve ser na parte superior dos braços, coxas, nádegas ou no abdome. Alternar os locais de injeção, de maneira que o mesmo local não seja utilizado, aproximadamente, mais que uma vez por mês, 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 MIX 50. Os pacientes devem ser orientados quanto às técnicas apropriadas de injeção. 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 regular humana não demonstraram diferenças na frequência de eventos adversos entre ambos os tratamentos.

Reação comum (> 1/100 e < 1/10):

Organismo como um todo: reações alérgicas.

Pele e estruturas: reação no local da injeção, lipodistrofia, prurido e erupção cutânea. A alergia local pode ocorrer como vermelhidão, inchaço ou prurido no local da injeção. Estas reações menores geralmente desaparecem em poucos dias ou semanas. Em alguns casos, estas reações podem estar relacionadas a outros fatores, tais como irritação causada por substâncias para limpeza da pele ou técnicas inadequadas na aplicação da injeção.

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

Outros: a hipoglicemia é uma das reações adversas mais frequentes da terapia com insulinas, experimentadas pelos pacientes com diabetes. A hipoglicemia grave pode levar à perda da consciência e, em casos extremos, à morte (ver **ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES**).

Dados espontâneos:

Casos de edema foram relatados com terapia de insulina, especialmente em pacientes com controle metabólico previamente ruim e que melhoraram através da intensificação da terapia com insulina (ver **ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES**).

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 nos exercícios físicos. Os episódios mais graves com dano neurológico, convulsões ou coma podem ser tratados com glucagon por via subcutânea/intramuscular ou com glicose concentrada por via intravenosa. Pode ser necessária uma ingestão controlada de carboidratos e observação, 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 – 1.1260.0179

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 – Brasil

CNPJ 43.940.618/0001-44

Venda sob prescrição médica.

Lilly SAC 0800 701 0444

sac_brasil@lilly.com

www.lilly.com.br



Esta bula foi aprovada pela ANVISA em 11/02/2022.