

Humalog[®] Mix 25 KwikPen[®]

**Eli Lilly do Brasil Ltda.
Suspensão injetável
100 UI/mL**



HUMALOG® MIX 25 KWIKPEN®

insulina lispro

derivada de ADN* recombinante

(suspensão de 25% de insulina lispro e 75% de insulina lispro protamina)

APRESENTAÇÕES

HUMALOG MIX 25 KWIKPEN é uma suspensão injetável que contém 25% de insulina lispro e 75% de insulina lispro protamina, com concentração de 100 unidades por mL de insulina lispro (derivada de ADN* recombinante).

Cada embalagem contém 1 caneta aplicadora descartável acoplada a um refil de vidro transparente com 3 mL de suspensão.

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 25 KWIKPEN é indicado no tratamento de pacientes com *diabetes mellitus* para o 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 mensuradas. As doses médias das misturas de insulina lispro e de insulina humana foram inteiramente similares para os dois subgrupos de diabetes estudados. Porém, comparadas com as misturas de insulinas humanas, a administração da mistura de insulina lispro administrada 2 vezes ao dia resultou em: uma melhora do controle glicêmico pós-prandial, um controle glicêmico similar e hipoglicemia noturna menor; bem como a possibilidade da conveniência das aplicações de insulinas mais próximas dos horários das refeições.

Outro estudo realizado por Koivisto e equipe comparou a resposta da glicose após o café da manhã em 22 pacientes portadores de diabetes tipo 2 e em 10 indivíduos não portadores de diabetes, recebendo: uma baixa mistura (LM) de insulina na proporção de 25% de insulina lispro e 75% de insulina lispro protamina, uma mistura de insulina humana 70/30 na proporção de 70% de suspensão de insulina humana isofana NPH e 30% de insulina humana regular ou apenas recebendo a suspensão de insulina

humana isofana NPH. Após a administração da insulina LM, a área sob a curva da glicose sérica foi significativamente menor do que aquela após a administração da insulina humana 70/30 e NPH ($p=0,008$ e $0,003$; respectivamente). Além disso, um pequeno aumento no pico sérico da glicose aconteceu com a administração da insulina LM ($4,2 \pm 0,4$ mmol/L) do que com a insulina humana 70/30 ($52 \pm 0,3$ mmol/L) ou NPH ($6,3 \pm 0,2$ mmol/L). Os investigadores concluíram que a administração da insulina LM resulta em um melhor controle da glicose pós-prandial, que é mais próximo da resposta fisiológica, que as terapias com a insulina humana 70/30 ou NPH.

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 25 KWIKPEN consiste em cristais de insulina lispro dissolvidos em um líquido claro.

HUMALOG MIX 25 KWIKPEN é uma mistura 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 25 KWIKPEN 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 25 KWIKPEN, 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 equivalente 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 25 KWIKPEN 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 25 KWIKPEN administradas em 30 indivíduos sadios não-diabéticos, os picos de concentração sérica foram observados entre 30 e 240 minutos depois da dose (mediana de 60 minutos). Resultados idênticos foram encontrados em pacientes com diabetes tipo 1. A característica de absorção rápida da insulina lispro foi mantida para HUMALOG MIX 25 KWIKPEN.

Distribuição: estudos de distribuição radiomarcados de HUMALOG MIX 25 KWIKPEN 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 25 KWIKPEN não foram conduzidos. Estudos em animais indicam que o metabolismo de insulina lispro, o componente de ação rápida de HUMALOG MIX 25 KWIKPEN, é idêntico ao da insulina regular humana.

Eliminação: como com outras insulinas de ação intermediária, um tempo de meia-vida significativo da fase terminal não pode ser calculado depois da administração de HUMALOG MIX 25 KWIKPEN 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, conseqüentemente, 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 isofana de insulina

humana (NPH). Os perfis farmacocinéticos e farmacodinâmicos das misturas de insulina lispro/NPL foram investigados em outro estudo *clamp* da glicose. A atividade rápida da insulina lispro foi mantida em cada mistura. Além disso, cada mistura demonstrou um perfil farmacocinético e glicodinâmico diferente.

A principal atividade das insulinas, incluindo a 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 25 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 MIX 25 KWIKPEN difere das outras misturas de insulina porque a mistura contém insulina lispro, a qual tem um início rápido de ação. Pacientes recebendo HUMALOG MIX 25 KWIKPEN 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 25 KWIKPEN. 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: o uso de TZD em combinação com insulina está associado com o aumento do risco de edema e insuficiência cardíaca, especialmente em pacientes com doença cardíaca subjacente.

Carcinogênese, mutagênese e danos à fertilidade: 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 25 KWIKPEN 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 25 KWIKPEN 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 25 KWIKPEN, 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 25 KWIKPEN, 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 do HUMALOG MIX 25 KWIKPEN.

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

Alterações na alimentação podem afetar a dose usual de HUMALOG MIX 25 KWIKPEN.

Nenhum estudo clínico foi conduzido com o propósito de investigar a possível interação entre HUMALOG MIX 25 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 MIX 25 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 MIX 25 KWIKPEN deve ser descartado, mesmo se ainda contiver insulina 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 MIX 25 KWIKPEN 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 25 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 de atividade da insulina lispro permite que a administração do HUMALOG MIX 25 KWIKPEN 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 25 KWIKPEN com outros tipos de insulina não foi estudada.

HUMALOG MIX 25 KWIKPEN deve ser administrado por via subcutânea.

Atenção: Sob nenhuma circunstância, HUMALOG MIX 25 KWIKPEN 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 se injetar HUMALOG MIX 25 KWIKPEN. Os pacientes devem ser orientados quanto às técnicas apropriadas de injeção.

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

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

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. Pode ocorrer alergia local 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 reação alérgica 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.

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

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
28/06/2013	0520550/13-6	Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	28/03/2013	N/A	Ofício nº 0236828135/2013	28/06/2013	- ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES	VPS	Caneta aplicadora descartável com suspensão injetável
27/11/2013	0994500/13-8	Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	30/11/2011	431683/11-5	Alteração de prazo de validade	21/10/2013	- CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO	VPS	Caneta aplicadora descartável com suspensão injetável
22/12/2015	1111689/15-7	Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	22/12/2015	1111689/15-7	Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	22/12/2015	- CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS - ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES - INTERAÇÕES - MEDICAMENTOSAS - CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO - POSOLOGIA E MODO DE USAR	VPS	Caneta aplicadora descartável com suspensão injetável
10/04/2018	0276186/18-6	Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	10/04/2018	0276186/18-6	Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	10/04/2018	- APRESENTAÇÕES	VPS	Caneta aplicadora descartável com suspensão injetável
05/05/2020	1398978/20-2	Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	31/10/2016	2447986/16-7	Inclusão do local de fabricação do produto a granel	05/02/2018	- APRESENTAÇÕES - VIA DE ADMINISTRAÇÃO - RESTRIÇÃO DE USO - COMPOSIÇÃO - CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO - POSOLOGIA E MODO DE USAR - REAÇÕES ADVERSAS - DIZERES LEGAIS	VPS	Caneta aplicadora descartável com suspensão injetável
30/09/2020	3354537/20-5	Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	30/09/2020	3354537/20-5	Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no	30/09/2020	-ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES -CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO	VPS	Caneta aplicadora descartável com suspensão injetável

					Bulário RDC 60/12		-POSOLOGIA E MODO DE USAR -REAÇÕES ADVERSAS		
27/01/2021	0354690/21-0	Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	27/01/2021	0354690/21-0	Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	27/01/2021	REAÇÕES ADVERSAS	VPS	Caneta aplicadora descartável com suspensão injetável
30/08/2021	3419693/21-4	Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	30/08/2021	3419693/21-4	Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	30/08/2021	- APRESENTAÇÕES	VPS	Caneta aplicadora descartável com suspensão injetável
17/11/2021	4554080/21-8	Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	17/11/2021	4554080/21-8	Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	17/11/2021	- APRESENTAÇÕES	VPS	Caneta aplicadora descartável com suspensão injetável
11/02/2022	-	Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	11/02/2022	-	Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	11/02/2022	- APRESENTAÇÕES - RESULTADOS DE EFICÁCIA - DIZERES LEGAIS	VPS	Caneta aplicadora descartável com suspensão injetável

Humalog[®] Mix 50 KwikPen[®]

**Eli Lilly do Brasil Ltda.
Suspensão injetável
100 UI/mL**



HUMALOG® MIX 50 KWIKPEN®

insulina lispro

derivada de ADN* recombinante

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

APRESENTAÇÕES

HUMALOG MIX 50 KWIKPEN 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 1 caneta aplicadora descartável acoplada a um refil de vidro transparente com 3 mL de suspensão.

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 KWIKPEN é indicado no tratamento de pacientes com *diabetes mellitus* para o 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 mensuradas. As doses médias das misturas de insulina lispro e de insulina humana foram inteiramente similares para os dois subgrupos de diabetes estudados. Porém, comparadas com as misturas de insulinas humanas, a administração da mistura de insulina lispro administrada 2 vezes ao dia resultou em: uma melhora do controle glicêmico pós-prandial, um controle glicêmico similar e hipoglicemia noturna menor; bem como a possibilidade da conveniência das aplicações de insulinas mais próximas dos horários das refeições.

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 KWIKPEN consiste em cristais de insulina lispro dissolvidos em um líquido claro.

HUMALOG MIX 50 KWIKPEN é uma mistura 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 KWIKPEN 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 KWIKPEN, 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 equivalente 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 KWIKPEN 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 KWIKPEN 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 KWIKPEN.

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

Eliminação: como com 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 KWIKPEN 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* da glicose. A atividade rápida da insulina lispro foi mantida em cada mistura. Além disso, cada mistura demonstrou um perfil farmacocinético e glicodinâmico diferente.

A principal atividade das insulinas, incluindo a 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 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 MIX 50 KWIKPEN 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 KWIKPEN 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 KWIKPEN. 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 pode 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: o uso de TZD em combinação com insulina está associado com o aumento do risco de edema e insuficiência cardíaca, especialmente em pacientes com doença cardíaca subjacente.

Carcinogênese, mutagênese e danos à fertilidade: 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 KWIKPEN 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 KWIKPEN 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 KWIKPEN, 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 KWIKPEN, 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 do HUMALOG MIX 50 KWIKPEN.

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

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

Nenhum estudo clínico foi conduzido com o propósito de investigar a possível interação entre HUMALOG MIX 50 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 MIX 50 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 MIX 50 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 MIX 50 KWIKPEN 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 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 de atividade da insulina lispro permite que a administração do HUMALOG MIX 50 KWIKPEN 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 KWIKPEN com outros tipos de insulina não foi estudada.

HUMALOG MIX 50 KWIKPEN deve ser administrado por via subcutânea.

Atenção: Sob nenhuma circunstância, HUMALOG MIX 50 KWIKPEN 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 se injetar HUMALOG MIX 50 KWIKPEN. Os pacientes devem ser orientados quanto às técnicas apropriadas de injeção.

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

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

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.

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. Pode ocorrer alergia local 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 reação alérgica 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.

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

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
28/06/2013	0520550/13-6	Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	28/03/2013	N/A	Ofício nº 0236828135/2013	28/06/2013	- ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES	VPS	Caneta aplicadora descartável com suspensão injetável
27/11/2013	0994500/13-8	Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	30/11/2011	431683/11-5	Alteração de prazo de validade	21/10/2013	- CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO	VPS	Caneta aplicadora descartável com suspensão injetável
22/12/2015	1111689/15-7	Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	22/12/2015	1111689/15-7	Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	22/12/2015	- CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS - ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES - INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS - CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO - POSOLOGIA E MODO DE USAR	VPS	Caneta aplicadora descartável com suspensão injetável
10/04/2018	0276186/18-6	Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	10/04/2018	0276186/18-6	Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	10/04/2018	- APRESENTAÇÕES	VPS	Caneta aplicadora descartável com suspensão injetável
05/05/2020	1398978/20-2	Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	31/10/2016	2447986/16-7	Inclusão do local de fabricação do produto a granel	05/02/2018	- APRESENTAÇÕES - VIA DE ADMINISTRAÇÃO - RESTRIÇÃO DE USO - COMPOSIÇÃO - CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO - POSOLOGIA E MODO DE USAR	VPS	Caneta aplicadora descartável com suspensão injetável

							- REAÇÕES ADVERSAS -DIZERES LEGAIS		
30/09/2020	3354537/20-5	Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	30/09/2020	3354537/20-5	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 suspensão injetável
27/01/2021	0354690/21-0	Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário	27/01/2021	0354690/21-0	Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário	27/01/2021	-REAÇÕES ADVERSAS	VPS	Caneta aplicadora descartável com suspensão injetável com suspensão injetável
30/08/2021	3419693/21-4	Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário	30/08/2021	3419693/21-4	Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário	30/08/2021	-APRESENTAÇÕES	VPS	Caneta aplicadora descartável com suspensão injetável com suspensão injetável
17/11/2021	4554080/21-8	Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário	17/11/2021	4554080/21-8	Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário	17/11/2021	- APRESENTAÇÕES	VPS	Caneta aplicadora descartável com suspensão injetável com suspensão injetável
11/02/2022	-	Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário	11/02/2022	-	Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário	11/02/2022	- APRESENTAÇÕES - RESULTADOS DE EFICÁCIA - DIZERES LEGAIS	VPS	Caneta aplicadora descartável com suspensão injetável com suspensão injetável

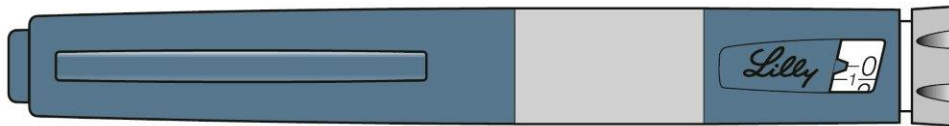
Instruções de Uso

Humalog[®] Mix KwikPen[®]

**Eli Lilly do Brasil Ltda.
Suspensão injetável
100 UI/mL**

Instruções de Uso

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



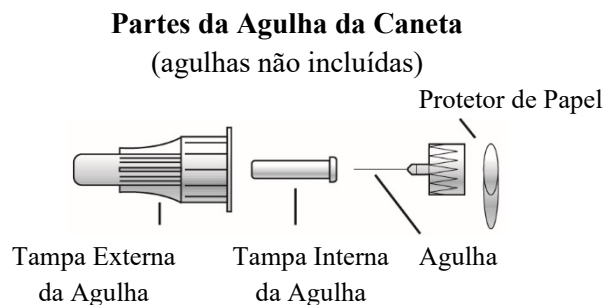
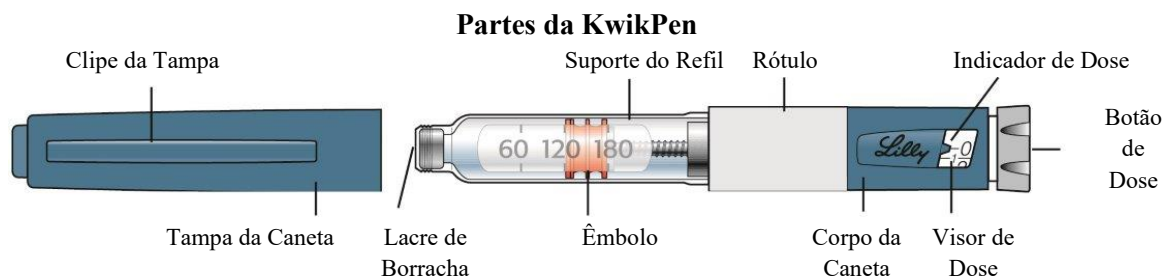
POR FAVOR, LEIA AS INSTRUÇÕES ANTES DE USAR

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 Mix 25	Humalog Mix 50
Cor da Caneta:	Azul	Azul
Botão de Dose:	 Amarelo	 Vermelho
Rótulos:	Branco com uma faixa Amarela	Branco com uma faixa Vermelha

Itens necessários para aplicar a sua injeção:

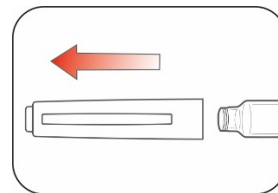
- KwikPen contendo sua insulina.
- Agulha compatível com a KwikPen (Agulhas para caneta da marca BD [Becton, Dickinson and Company] são recomendadas).
- Algodão embebido em álcool.

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.

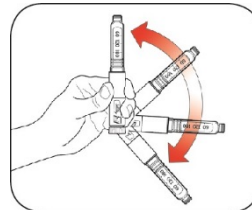
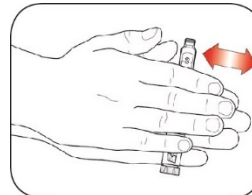
Passo 1:

- 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:

- Role levemente a Caneta 10 vezes.



E

- Inverta a Caneta 10 vezes.

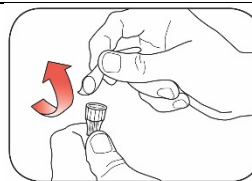
Misturar é importante para ter certeza que você injetou a dose certa. A insulina deve estar uniformemente misturada.

Passo 3:

- Verifique a aparência da insulina.
- HUMALOG MIX deve ser branca e turva após mistura. **Não** use se estiver límpida ou se possuir grumos ou partículas.

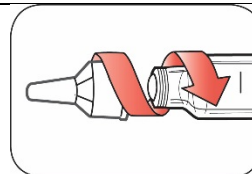
Passo 4:

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



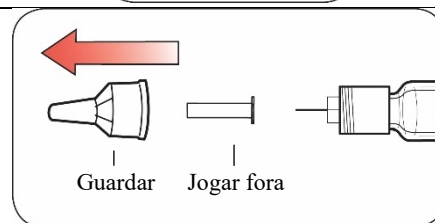
Passo 5:

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



Passo 6:

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

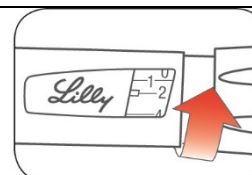


Regulando a sua Caneta**Regule antes de cada injeção.**

- 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 7:

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



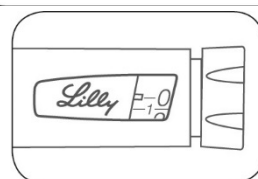
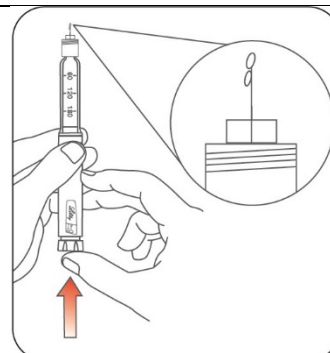
Passo 8:

- 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 9:

- 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.



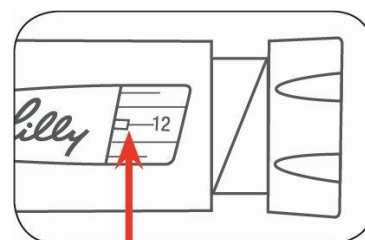
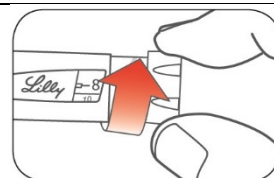
Pequenas bolhas de ar são normais e não irão afetar sua dose.

Selecionando a sua dose

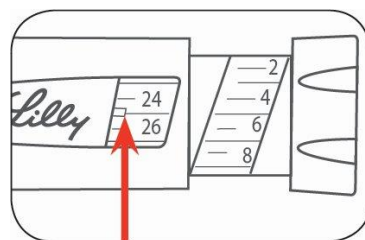
- Você pode aplicar de 1 a 60 unidades em uma única injeção.
- Se a sua dose for maior do que 60 unidades, você precisará aplicar mais de uma injeção.
 - Se você precisar de ajuda para decidir como dividir sua dose, pergunte ao seu médico.
 - Você deve usar uma nova agulha a cada injeção e repetir os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

Passo 10:

- 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.
- **Sempre verifique o número no visor de dose para certificar-se de ter selecionado a dose correta.**



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



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

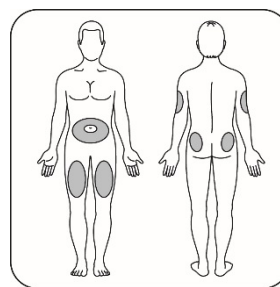
- A Caneta não permitirá que você selecione mais do que o número de unidades restantes na Caneta.
- Se você precisar injetar mais do que o número de unidades restantes na Caneta, você pode:
 - Injetar a quantidade restante na sua Caneta e usar uma nova Caneta para aplicar o resto da sua dose, ou
 - Adquirir 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.

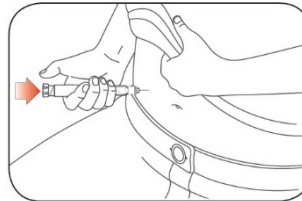
Passo 11:

- 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 12:

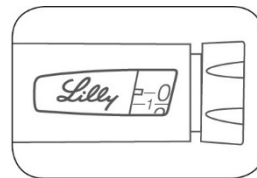
- Insira a agulha na sua pele.
- Empurre o botão de dose até o fim.
- Continue segurando o botão de dose e **conte lentamente até 5**, antes de remover a agulha.



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

Passo 13:

- 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.



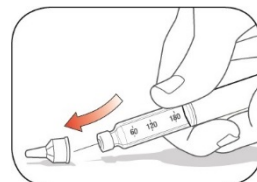
O êmbolo move apenas um pouco a cada injeção, e você pode não notar que ele se move.

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

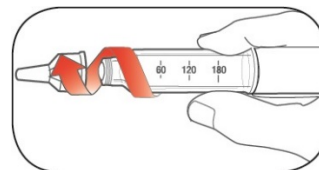
Passo 14:

- Cuidadosamente, recoloque a tampa externa na agulha.



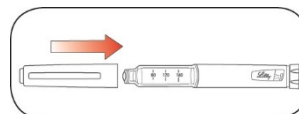
Passo 15:

- 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 16:

- Recoloque 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 - 1.1260.0179

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 – Indianapolis – EUA

Ou

Fabricado por:

Eli Lilly Itália 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® Mix 25 KwikPen® e Humalog® Mix 50 KwikPen® são marcas registradas da Eli Lilly and Company.

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

Humalog® Mix 25 KwikPen® e Humalog® Mix 50 KwikPen® atendem 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

The Lilly logo, featuring the word "Lilly" in a red, cursive script font.