

INSULIV R[®]
(insulina humana)

EMS S/A

Solução injetável
100UI/mL

I) IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

INSULIV R®

insulina humana

APRESENTAÇÃO

Solução injetável de insulina humana (DNA recombinante).

Embalagem contendo 01 frasco-ampola contendo 10 mL de solução injetável na concentração de 100 UI/mL.

USO SUBCUTÂNEO, INTRAVENOSO OU INTRAMUSCULAR

USO ADULTO E PEDIÁTRICO

COMPOSIÇÃO

Cada mL de **INSULIV R®** solução injetável contém:

Insulina humana 100UI

Veículo: óxido de zinco, glicerol, metacresol, hidróxido de sódio, ácido clorídrico e água para injetáveis.

II) INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

Este medicamento é indicado para o tratamento de *diabetes mellitus*.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Foi realizado estudo clínico fase 3, de não-inferioridade, multicêntrico, randomizado, grupos paralelos, comparador ativo, em duas fases, para avaliar a eficácia e segurança do **INSULIV R®** + Visulin N em comparação ao Actaprid + Insulatard em pacientes com Diabetes tipo 1. Duzentos e setenta e seis (276) participantes concluíram o estudo e a conclusão do ensaio foi que a combinação de **INSULIV R®** + Visulin N foi eficaz e segura para o tratamento de diabetes do tipo 1 em comparação à combinação de Actaprid + Insulatard. O evento adverso mais comum em ambos os grupos foi a hipoglicemia. As insulinas estudadas tiveram seus resultados analisados em conjunto (pacientes que receberam tratamento com **INSULIV R®** e Visulin N) (Estudo INSUGCT 300509).

INSULIV R® é um medicamento biológico desenvolvido pela via de comparabilidade (biossimilar). O programa de desenvolvimento clínico do produto foi projetado para mostrar comparabilidade entre o **INSULIV R® e o medicamento comparador (Actaprid – Insulina regular fabricada pela NovoNordisk – registrada no Brasil com o nome NOVOLIN R®).**

Referência

1 Deodar S et al. A Randomized, Active Controlled, Parallel Group, Multicenter, Two-Phase, Open-Label Study Comparing the Safety and Immunogenicity of *Insugen R® and *Insugen N® with Actaprid® and Insulatard® in Patients with Type 1 Diabetes Mellitus (Study No: INSUGCT300509 – Date of Report: 13/08/13)

*Marca registrada de **INSULIV R®** e Visulin N no país de origem

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Mecanismo de ação

O efeito farmacológico é dado pela redução da glicemia (taxa de glicose) no sangue pela captação facilitada de glicose após a ligação da insulina aos seus receptores das células musculares e lipídicas e à inibição simultânea da liberação de glicose pelo fígado.

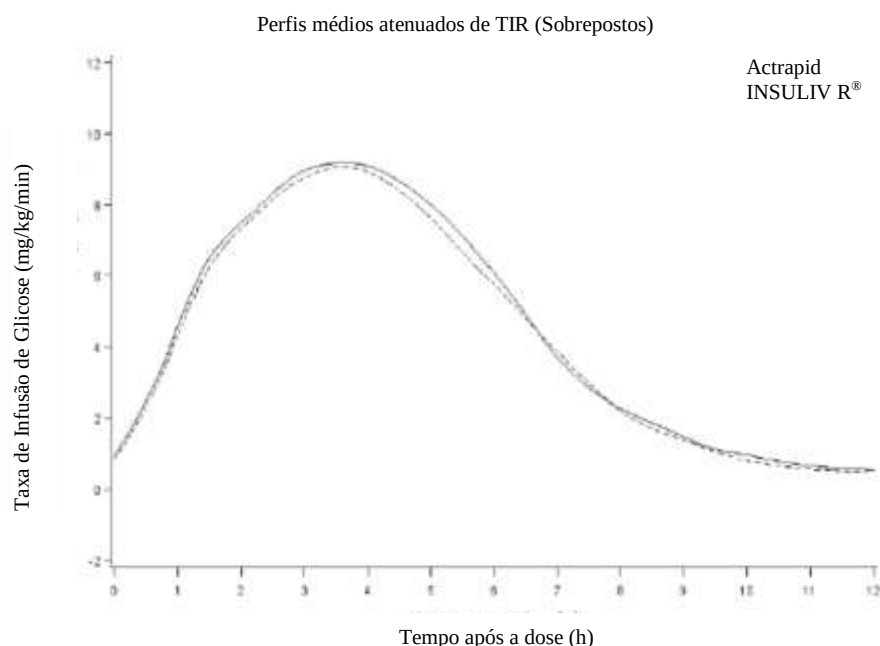
Propriedades farmacodinâmicas

INSULIV R® é uma insulina de ação rápida.

O início da ação ocorre dentro de meia hora, o efeito máximo é atingido dentro de 1,5 a 3,5 horas e a duração total da ação é de aproximadamente 7 – 8 horas.

O perfil farmacodinâmico de **INSULIV R®** foi comparado ao da Actaprid® em um estudo de grampo euglicêmico conduzido em indivíduos saudáveis ao longo de um período de 12 horas após a injeção s.c. de 0,3 UI/kg de insulina. As taxas de infusão de glicose (TIG) medidas neste estudo clínico refletem os perfis de tempo de ação das insulinas e são exibidas na Figura 1. A inspeção visual de duas curvas de TIG revela que o perfil de tempo-ação de **INSULIV R®** é similar ao da Actaprid®.

Figura 1: Perfis médios atenuados de TIG após administração s.c. de INSULIV R® e Actrapid®



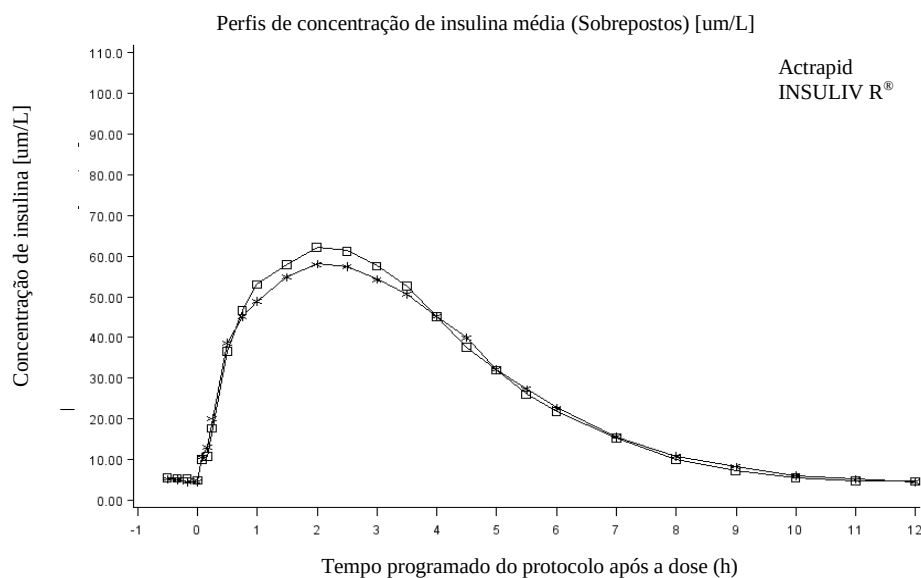
Propriedades farmacocinéticas

A insulina na corrente sanguínea tem uma meia-vida de alguns minutos (4-6 minutos). Consequentemente, o perfil do tempo de ação de uma preparação de insulina é determinado unicamente por suas características de absorção.

Este processo é influenciado por vários fatores (por exemplo, dose de insulina, via e local de administração, espessura da gordura subcutânea, tipo de diabetes). A farmacocinética dos produtos contendo insulina é, portanto, afetada por variações intra e interindividuais significativas.

O perfil farmacocinético de **INSULIV R®** foi comparado ao da Actrapid® em um estudo de grampo euglicêmico conduzido em indivíduos saudáveis ao longo de um período de 12 horas após a injeção s.c. de 0,3 UI/kg de insulina. A inspeção visual de duas curvas revela uma similaridade próxima de perfis da **INSULIV R®** em relação à Actrapid® (Figura 2)

Figura 2: Perfis séricos médios após administração s.c. de INSULIV R® e Actrapid®



As amostras hemolisadas foram consideradas como ausentes

Absorção e Eliminação

O tempo para a concentração plasmática máxima de **INSULIV R®** foi similar ao da Actrapid® (mediana: 2,5 vs. 2,5h) neste estudo, e estava alinhado com o SmPC da Actrapid®.

A meia-vida terminal ($t_{1/2}$) média e mediana relatada neste estudo foi menor para **INSULIV R®** do que para Actrapid® mas baseado apenas em um conjunto pequeno de dados.

Observe que a meia-vida terminal para insulina é determinada pela taxa de absorção a partir do tecido subcutâneo e é, portanto, uma medição de absorção ao invés de eliminação per se da insulina a partir do plasma (insulina na corrente sanguínea possui uma meia-vida de alguns minutos).

Metabolismo e Distribuição

Nenhum estudo em separado foi realizado com a **INSULIV R®** uma vez que foi desenvolvida como um biossimilar da Actrapid®. Portanto, segue toda a farmacocinética deste.

Com base na informação relatada no SmPC da Actrapid® não foram observadas ligações profundas às proteínas plasmáticas, salvo aos anticorpos da insulina em circulação (se presente).

Relata-se que a insulina humana é degradada pela protease de insulina ou enzimas de degradação da insulina e possivelmente proteína dissulfeto isomerase. Uma série de sítios de clivagem (hidrólise) na molécula de insulina humana foi proposta; nenhum dos metabólitos formados após a clivagem é ativo.

Populações Especiais

Nenhum estudo em separado foi realizado com a **INSULIV R®** uma vez que foi desenvolvida como um biossimilar da Actrapid®. As seguintes informações têm como base o SmPC da Actrapid® e são consideradas aplicáveis para a **INSULIV R®**.

Idosos (≥ 65 anos de idade)

INSULIV R® pode ser utilizada em pacientes idosos. Nos pacientes idosos, o monitoramento da glicose deve ser intensificado e a dose de insulina ajustada individualmente.

Comprometimento renal e hepático

O comprometimento renal ou hepático pode reduzir os requisitos de insulina do paciente. Nos pacientes com comprometimento renal ou hepático, o monitoramento da glicose deve ser intensificado e a dose de insulina humana ajustada individualmente.

População pediátrica

INSULIV R® pode ser utilizada em crianças e adolescentes com a devida orientação médica.

4. CONTRAINDICAÇÕES

Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Uma dose inadequada ou a descontinuação do tratamento, especialmente no diabetes tipo 1, pode levar a hiperglicemia.

Geralmente, os primeiros sintomas de hiperglicemia começam de forma gradual, ao longo de um período de horas ou dias. Estes sintomas incluem sede, aumento da frequência urinária, náuseas, vômitos, sonolência, pele seca com rubor, boca seca, perda de apetite, bem como hálito com odor de cetona.

No diabetes tipo 1, episódios hiperglicêmicos não tratados eventualmente levam a cetoacidose diabética, que é potencialmente letal.

Pode ocorrer hipoglicemia se a dose de insulina for muito elevada em relação às necessidades de insulina do paciente.

A omissão planejada ou não de uma refeição ou o exercício físico extenuante pode levar a hipoglicemia.

Os pacientes cujo controle glicêmico é consideravelmente otimizado, por exemplo, pela intensificação da terapia com insulina, podem experimentar uma mudança nos seus sintomas habituais de aviso da hipoglicemia e devem ser aconselhados adequadamente.

Os sintomas habituais de aviso poderão desaparecer em pacientes com diabetes há muito tempo.

A transferência de um paciente para outro tipo ou marca de insulina deve ser feita sob estrita supervisão médica. Mudanças na concentração, marca (fabricante), tipo, origem (insulina humana, análogo de insulina humana) e / ou método de fabricação podem resultar na necessidade de uma mudança de dose. Pacientes transferidos de um outro tipo de insulina para **INSULIV R®** podem requerer uma mudança da dosagem utilizada com suas insulinas habituais.

Se for necessário um ajuste quando os pacientes mudam para **INSULIV R®**, este pode ocorrer com a primeira dose ou durante as primeiras semanas ou meses.

Assim como para qualquer terapêutica insulínica, podem ocorrer reações no local da injeção que incluem dor, rubor, prurido, inflamação, equimose, edema e urticária. A rotação contínua do local de injeção dentro de uma determinada área pode ajudar a reduzir ou prevenir estas reações. As reações geralmente desaparecem em alguns dias ou algumas semanas. Em raras ocasiões, as reações no local da injeção podem requerer a descontinuação de **INSULIV R®**.

Antes de viajar para regiões com diferentes fusos horários, o paciente deve ser aconselhado a consultar o médico, uma vez que isso pode significar que ele terá que usar a insulina e fazer as refeições em horários diferentes.

Devido ao risco de precipitação nos cateteres de bomba, **INSULIV R®** não deve ser usado em bombas para infusão de insulina subcutânea contínua.

Combinação de tiazolidinedionas e insulinas: casos de insuficiência cardíaca congestiva foram relatados quando tiazolidinedionas foram usadas em combinação com insulina, especialmente em pacientes com fatores de risco para o desenvolvimento da insuficiência cardíaca congestiva. Deve-se ter isto em mente se o tratamento combinado de tiazolidinediona e insulinas for considerado. Se a combinação for utilizada, os pacientes devem ser observados quanto aos sinais e sintomas de insuficiência cardíaca congestiva, ganho de peso e edema. Tiazolidinedionas devem ser descontinuadas se ocorrer piora dos sintomas cardíacos.

Efeitos sobre a capacidade de dirigir ou operar máquinas

As habilidades do paciente para concentrar-se e reagir podem ser prejudicadas como resultado da hipoglicemia. Isto pode constituir um risco em situações nas quais estas habilidades sejam de especial importância (por exemplo, dirigir um carro ou operar máquinas).

Os pacientes devem ser aconselhados a tomar precauções para evitar a hipoglicemia enquanto dirigem. Isto é particularmente importante para aqueles pacientes que apresentam sinais de alerta da hipoglicemia reduzidos ou ausentes ou que apresentam episódios frequentes de hipoglicemia. A conveniência de dirigir deve ser considerada nestas circunstâncias.

Gravidez e lactação

Categoria de risco na gravidez: B.

Não existem restrições no tratamento do diabetes com insulina durante a gravidez, já que a insulina não atravessa a barreira placentária.

Tanto a hipoglicemia como a hiperglicemia, que podem ocorrer com o diabetes mal controlado, aumentam o risco de malformações e óbito intrauterino. Controle e monitoramento intensificados da glicemia de mulheres grávidas com diabetes são recomendados durante toda a gravidez e quando se deseja engravidar.

As necessidades de insulina diminuem geralmente no primeiro trimestre e, posteriormente, aumentam durante o segundo e o terceiro trimestres.

Após o parto, as necessidades de insulina normalmente voltam rapidamente aos valores pré-gravidez.

Não há restrição ao tratamento durante a amamentação com **INSULIV R®**.

O tratamento com insulina na mãe lactante não apresenta riscos para o bebê. No entanto, a dose de **INSULIV R®**, a dieta ou ambas podem precisar de ajustes.

Se você está grávida não pare de usar sua insulina e procure orientação médica ou do cirurgião-dentista.

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

Este medicamento pode causar doping.

Não foi demonstrado que a INSULIV R® combinada a outras insulinas de ação prolongada que não a Visulin N mantém a mesma segurança e eficácia.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Vários medicamentos são conhecidos por interagir com o metabolismo da glicose.

As seguintes substâncias podem reduzir as necessidades de insulina do paciente: antidiabéticos orais, inibidores da monoamina oxidase (IMAO), agentes betabloqueadores não seletivos, inibidores da enzima conversora de angiotensina (ECA), salicilatos, esteroides anabolizantes e sulfonamidas.

As seguintes substâncias podem aumentar as necessidades de insulina do paciente: contraceptivos orais, tiazidas, glicocorticoides, hormônios da tireoide, simpatomiméticos, hormônio do crescimento e danazol.

Agentes betabloqueadores podem mascarar os sintomas da hipoglicemia e retardar a sua recuperação.

A octreotida e a lanreotida podem tanto reduzir como aumentar as necessidades de insulina.

O álcool pode intensificar ou reduzir o efeito hipoglicemiante da insulina.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

INSULIV R® (insulina humana) deve ser conservado sob refrigeração (temperatura entre 2° e 8°C). Não congelar. Proteger da luz.

INSULIV R® (insulina humana) possui validade de 24 meses a partir da data de fabricação.

INSULIV R® frasco que estiver em uso ou carregado como reserva não deve ser conservado no refrigerador. Após retirar **INSULIV R®** frasco do refrigerador, recomenda-se deixá-lo atingir a temperatura ambiente de acordo com as instruções para a primeira utilização. Você pode carregá-lo com você e mantê-lo em temperatura ambiente (entre 15 °C e 30 °C) por até 6 semanas.

Mantenha sempre o frasco dentro da embalagem externa quando não estiver usando, a fim de protegê-lo da luz.

INSULIV R® deve ser protegido do calor excessivo e da luz.

Após o início do uso ou quando carregado como reserva: não refrigerar.

Após aberto, válido por 6 semanas, sendo armazenado à temperatura ambiente entre 15 °C e 30 °C.

Guarde-o em sua embalagem original.

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

Não use medicamento com o prazo de validade vencido.

Para sua segurança, mantenha o medicamento na embalagem original.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Características físicas e organolépticas:

INSULIV R® é uma solução límpida e incolor. Durante o armazenamento, vestígios muito pequenos de sedimento pode ser depositado.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Posologia

INSULIV R® é uma insulina de ação rápida e pode ser utilizada em combinação com insulinas de ação prolongada.

A dose é individual, sendo determinada de acordo com as necessidades do paciente. A dose total diária média de insulina necessária para manutenção da terapia do paciente com diabetes tipo 1, varia entre 0,5 e 1,0 UI/kg, dependendo do paciente. Entretanto, em pré-adolescentes, a média diária de insulina necessária geralmente varia entre 0,7 a 1,0 UI/kg. A dose inicial para portadores de diabetes do tipo 2 é frequentemente mais baixa, por exemplo, 0,3 a 0,6 UI/kg/dia.

Nos pacientes com diabetes mellitus, o controle glicêmico otimizado posterga o início de complicações diabéticas tardias. A monitorização da glicose no sangue é, portanto, recomendada.

Ajuste de dose

Doenças concomitantes, especialmente infecções e estados febris, normalmente aumentam as necessidades de insulina do paciente.

A insuficiência renal ou hepática pode reduzir as necessidades de insulina.

O ajuste da dose também pode ser necessário se os pacientes alteram sua atividade física ou dieta habitual.

Pode ser necessário o ajuste da dose quando se transferem pacientes de uma preparação de insulina para outra.

Administração

INSULIV R® é para uso subcutâneo ou intravenoso.

INSULIV R® é administrado por via subcutânea na parede abdominal. Se for conveniente, a coxa, a região glútea ou a região do deltoide também podem ser usadas.

A injeção subcutânea na parede abdominal assegura uma absorção mais rápida do que a partir de outros locais de injeção.

A injeção numa prega da pele minimiza o risco de injeção intramuscular não intencional. A agulha deve permanecer sob a pele durante 6 segundos pelo menos para garantir que a dose completa foi aplicada.

Os locais de injeção deverão ser sempre alternados dentro de uma mesma região a fim de diminuir o risco de lipodistrofia.

Uma injeção deve ser seguida, dentro de 30 minutos, de uma refeição ou lanche que contenha carboidratos.

A administração intramuscular é possível sob orientação de um médico.

INSULIV R® também pode ser administrado por via intravenosa, o que somente deve ser realizado por profissionais de saúde.

INSULIV R® é acompanhado por uma bula contendo instruções detalhadas para utilização que devem ser seguidas.

Os frascos foram desenvolvidos para serem usados com seringas de insulina com a escala de unidades correspondente.

Incompatibilidades

Produtos contendo insulina somente devem ser adicionados aos compostos com os quais é conhecida sua compatibilidade. Os medicamentos adicionados à solução de insulina podem causar a sua degradação, por exemplo, medicamentos contendo tiois ou sulfetos.

Precauções especiais de manuseio e descarte

Para o uso intravenoso, os sistemas de infusão com **INSULIV R®** em concentrações de 0,05UI/mL de insulina humana, em fluidos de infusão de cloreto de sódio 0,9%, dextrose 5% e dextrose 10%, inclusive cloreto de potássio 40mmol/L, utilizando bolsas de infusão de polipropileno, são estáveis à temperatura ambiente por 24 horas. Embora seja estável ao longo do tempo, certa quantidade de insulina será inicialmente adsorvida no material da bolsa de infusão. A monitorização da glicemia é necessária durante a infusão.

Preparações de insulina que já foram congeladas não devem ser utilizadas.

As soluções de insulina não devem ser utilizadas se não tiverem um aspecto límpido e incolor.

INSULIV R® não deve ser usado em bombas para infusão de insulina subcutânea contínua.

9. REAÇÕES ADVERSAS

A reação adversa mais frequentemente relatada durante o tratamento é hipoglicemia. A frequência de hipoglicemia varia com a população de pacientes, regime posológico e nível de controle glicêmico.

No início do tratamento com insulina, anomalias de refração, edema e reações no local de aplicação (dor, rubor, prurido, inflamação, equimose, edema e urticária) podem ocorrer.

Estas reações são, geralmente, transitórias. Melhora rápida do controle glicêmico pode estar associada com neuropatia dolorosa aguda, que é, geralmente, reversível. A intensificação da terapia com insulina com melhora intensa e repentina do controle glicêmico pode estar associada com a piora temporária da retinopatia diabética, enquanto o controle glicêmico melhorado a longo prazo diminui o risco de progressão da retinopatia diabética.

As reações adversas listadas abaixo são baseadas em dados de estudos clínicos e classificadas de acordo com a frequência e sistemas do organismo do MedDRA. As categorias de frequência são definidas de acordo com a convenção: “muito comum” ($> 1/10$), “comum” ($> 1/100$ e $< 1/10$), “incomum” ($> 1/1.000$ a $< 1/100$), “rara” ($> 1/10.000$ e $< 1/1.000$), “muito rara” ($< 1/10.000$) e não conhecida (não pode ser determinada a partir dos dados disponíveis).

Distúrbios do sistema imune:

Incomum: urticária, erupções cutâneas.

Muito rara: reações anafiláticas *(Vide “Descrição das principais reações adversas”)

Distúrbios do metabolismo e nutrição:

Muito comum: hipoglicemia *(Vide “Descrição das principais reações adversas”)

Distúrbios do sistema nervoso:

Muito rara: neuropatia periférica (neuropatia dolorosa)

Distúrbios da visão:

Muito rara: distúrbios de refração

Incomum: retinopatia diabética

Distúrbios da pele e do tecido subcutâneo:

Incomum: lipodistrofia *(Vide “Descrição das principais reações adversas”)

Distúrbios gerais e condições do local de administração:

Incomum: reações no local de administração

Incomum: edema

• Descrição das principais reações adversas:

*Reações anafiláticas

A ocorrência de reações de hipersensibilidade generalizada (incluindo erupção cutânea generalizada, prurido, sudorese, transtorno gastrointestinal, edema angioneurótico, dificuldade de respiração, palpitação, redução na pressão e desmaio/inconsciência) é muito rara mas pode ser potencialmente uma ameaça à vida.

* Hipoglicemia

A reação adversa mais frequentemente relatada é a hipoglicemia. Ela pode ocorrer se a dose de insulina for muito alta em relação à necessidade. Geralmente, os sintomas de hipoglicemia podem ocorrer repentinamente. Eles incluem suor frio, pele fria e pálida, fadiga, nervosismo ou tremor, ansiedade, cansaço e fraqueza incomuns, confusão, dificuldade de concentração, sonolência, fome excessiva, alterações na visão, cefaléia, náusea e palpitações. A hipoglicemia grave pode levar à inconsciência e/ou convulsões e pode resultar em dano temporário ou permanente da função cerebral ou até a morte.

* Lipodistrofia

Lipodistrofia é relatada com frequência incomum e pode ocorrer no local de aplicação.

INSULIV R® é um medicamento biológico desenvolvido pela via de comparabilidade. O programa de desenvolvimento clínico do produto foi projetado para mostrar comparabilidade entre o **INSULIV R®** e o medicamento comparador ACTAPRID – Insulina regular fabricada pela NovoNordisk – registrada no Brasil com o nome NOVOLIN R®.

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

10. SUPERDOSE

Não é possível determinar uma superdose específica para insulina. Entretanto, a hipoglicemia pode evoluir em etapas sequenciais se doses muito altas em relação à necessidade do paciente forem administradas:

- Episódios de hipoglicemia leve podem ser tratados pela administração oral de glicose ou produtos açucarados. Portanto, recomenda-se que o portador de diabetes carregue sempre consigo produtos contendo açúcar.

- Episódios de hipoglicemia grave, no qual o paciente fica inconsciente, podem ser tratados com glucagon (0,5 a 1 mg), administrado via intramuscular ou subcutânea por uma pessoa treinada, ou com glicose administrada via intravenosa por um profissional de saúde. A glicose deve ser administrada via intravenosa se o paciente não responder à injeção de glucagon dentro de 10 a 15 minutos.

Uma vez recuperada a consciência, recomenda-se a administração oral de carboidratos para prevenir a reincidência.

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

III) DIZERES LEGAIS

Registro no M.S. Nº: 1.0235.1253.

Farm. Resp.: Dra. Telma Elaine Spina – CRF-SP nº: 22.234

Importado por: EMS S/A

Rodovia Jomalista Francisco Aguirre Proença, Km 08 - Chácara Assay

Hortolândia – SP – CEP: 13186-901

CNPJ: 57.507.378/0003-65

Fabricado por: Biocon Limited – Bangalore/Índia

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

SAC 0800-191914

KR/DRUGS/KTK/28D/7/2006

Esta bula foi aprovada em 01/08/2019.



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. expediente	Assunto	Data do expediente	Nº. expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
03/10/2018	0958044/18-1	10463 - PRODUTO BIOLÓGICO - Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	10/03/2014	0172961/14-6	10369 - PRODUTO BIOLÓGICO - Registro de Produto pela Via de Desenvolvimento por Comparabilidade	5/03/2018	Submissão eletrônica para disponibilização inicial do texto de bula no Bulário eletrônico da ANVISA.	VP/VPS	100 UI/ML SOL INJ CT FA X 10 ML
01/08/2019	1923959/19-9	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	10/03/2014	0172961/14-6	10369 - PRODUTO BIOLÓGICO - Registro de Produto pela Via de Desenvolvimento por Comparabilidade	5/03/2018	Dizeres legais	VP/VPS	100 UI/ML SOL INJ CT FA X 10 ML