

VISULIN N
(insulina isofana)

EMS S/A

Suspensão injetável
100 UI/mL

I) IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

VISULIN N

insulina isofana

APRESENTAÇÃO

Suspensão injetável de insulina isofana (DNA recombinante).

Embalagem contendo 01 frascos-ampola contendo 10 mL de suspensão na concentração de 100 UI/mL.

USO SUBCUTÂNEO

USO ADULTO E PEDIÁTRICO

COMPOSIÇÃO

Cada mL de VISULIN N suspensão injetável contém:

Insulina isofana 100UI

Veículo: óxido de zinco, glicerol, metacresol, fenol, fosfato de sódio dibásico di-hidratado, hidróxido de sódio, ácido clorídrico, sulfato de protamina e água para injetáveis.

I) 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. (Estudo INSUGCT300509).

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

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 Actrapid® and Insulatard® in Patients with Type 1 Diabetes Mellitus (Study No: INSUGCT300509 – Date of Report: 13/08/13)

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 pelos receptores das células musculares e lipídicas. Simultaneamente inibe a liberação de glicose pelo fígado.

Propriedades farmacodinâmicas

VISULIN N é uma insulina humana recombinante com início de ação gradual e longa, similar à Insulatard® que possui um início de ação dentro de 1,5 hora, atingindo um efeito máximo dentro de 4-12 horas e todo o tempo de ação sendo de aproximadamente 24 horas.

O perfil farmacodinâmico de VISULIN N foi comparado ao do Insulatard® em um estudo de grampo euglicêmico, método para quantificar a secreção e a resistência da insulina, conduzido em indivíduos saudáveis ao longo de um período de 24 horas após a injeção s.c. de 0,4 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 2. A inspeção visual de duas curvas de TIG revela que o perfil de tempo-ação de INSUGEN® N é similar ao da Insulatard® (Figura 2).

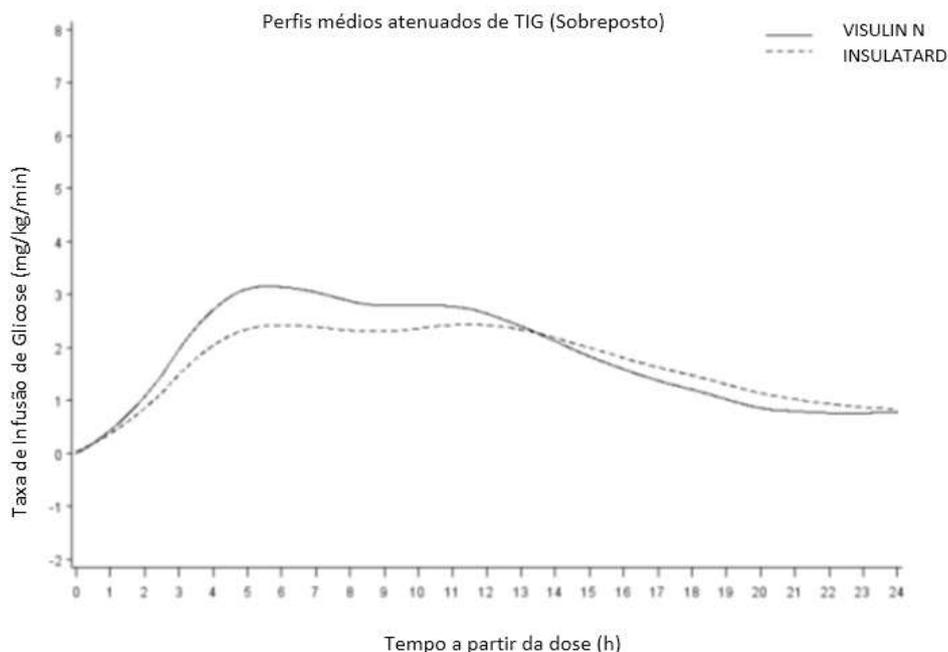


Figura 2: Perfis médios atenuados de TIG após administração s.c. de Visulin N e Insulatard®

Propriedades farmacocinéticas

A insulina na corrente sanguínea possui uma meia-vida de alguns minutos (4-6 min). Consequentemente, o perfil de tempo-ação de um preparado de insulina é determinado por suas características de absorção. Este processo é influenciado por vários fatores (por exemplo, dose de insulina, via e sítio de injeção, espessura da gordura subcutânea, tipo de diabetes). A farmacocinética de produtos medicinais de insulina são, portanto, afetados por uma variação intra e interindividual significativa.

O perfil farmacocinético de **VISULIN N** foi comparado ao da Insulatard® em um estudo de grampo euglicêmico conduzido em indivíduos saudáveis ao longo de um período de 24 horas após a injeção s.c. de 0,4 UI/kg de insulina. A inspeção visual de duas curvas revela uma similaridade próxima de perfis do **VISULIN N** em relação à Insulatard® (Figura 3).

Absorção e Eliminação:

A concentração máxima plasmática de insulinas foi atingida dentro de 4-7 horas neste estudo e está em linha com a variação mencionada no SmPC do Insulatard.

A meia-vida relatada neste estudo foi de 7-9 horas, também estando em linha com a variação mencionada no SmPC do Insulatard.

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).

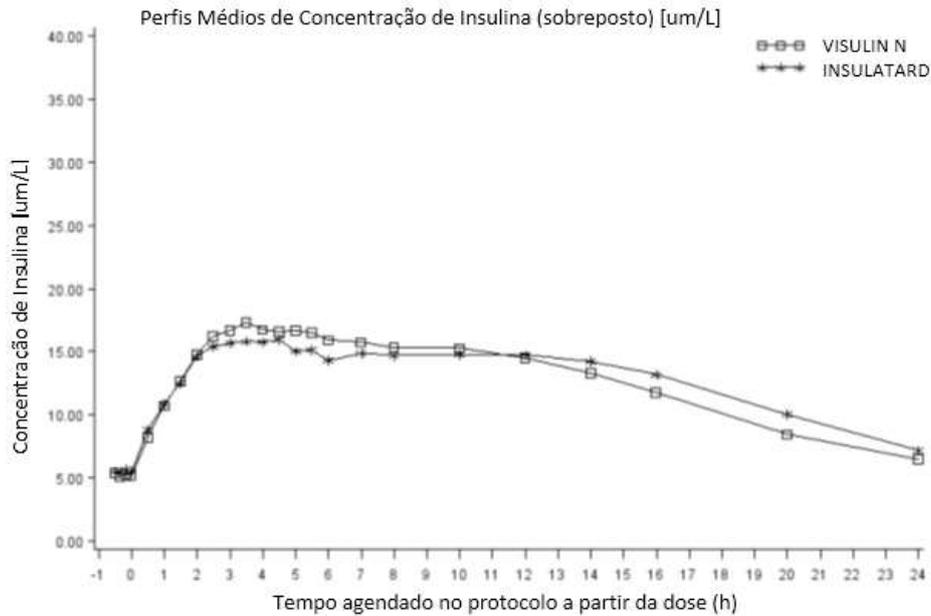


Figura 3: Perfis médios da insulina sérica após administração s.c. de 100 UI/ml de VISULIN N e 100 UI/ml de Insulatard®

Metabolismo e Distribuição:

Nenhum estudo em separado foi realizado com **VISULIN N** uma vez que foi desenvolvida como um biossimilar do Insulatard, portanto segue toda a farmacocinética deste.

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

A insulina humana foi relatada como sendo degradada pela protease da insulina ou enzimas degradando a insulina e, possivelmente, isomerase do dissulfídio na proteína. Propõe-se um número de sítios de clivagem (hidrólise) na molécula da insulina humana; nenhum dos metabólitos formados após a clivagem são conhecidos como sendo ativos.

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 acetona.

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 isofana, 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 **VISULIN N** podem requerer uma mudança da dosagem utilizada com suas insulinas habituais.

Se for necessário um ajuste quando os pacientes mudam para **VISULIN N**, 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 **VISULIN N**.

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.

Suspensões de insulina não devem ser usadas em bombas de infusão de insulina.

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.

Precauções especiais para manuseio e descarte

Preparações de insulina que foram congeladas não devem ser utilizadas.

Após retirar o frasco de **VISULIN N** do refrigerador, recomenda-se deixá-lo atingir a temperatura ambiente antes de ressuspender a insulina de acordo com as instruções para a primeira utilização.

As suspensões de insulina não devem ser utilizadas se não apresentarem um aspecto uniformemente branco e leitoso após a ressuspensão

Incompatibilidades

Suspensões de insulina não devem ser adicionadas aos fluidos de infusão.

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 intra-uterino. 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 **VISULIN N**.

O tratamento com insulina na mãe lactante não apresenta riscos para o bebê. No entanto, a dose de **VISULIN N**, 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.

Populações Especiais

Nenhum estudo em separado foi realizado com a Visulin- N uma vez que foi desenvolvida como um biossimilar da Insulatard.

As seguintes informações têm como base o SmPC da Insulatard e são consideradas aplicáveis para a Visulin- N.

Idosos (≥ 65 anos de idade)

Visulin- N pode ser utilizado 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

Visulin- N pode ser utilizado em crianças e adolescentes com a devida orientação médica.

Este medicamento pode causar doping.

Não foi demonstrado que a VISULIN N combinada a outras insulinas rápidas que não a Insuliv R 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 (MAO), agentes beta-bloqueadores 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 tireóide, simpatomiméticos, hormônio do crescimento e danazol.

Agentes beta-bloqueadores 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

VISULIN N (insulina isofana) deve ser conservado sob refrigeração (temperatura entre 2° e 8°C). Não congelar.

VISULIN N (insulina isofana) possui validade de 24 meses a partir da data de fabricação.

VISULIN N frasco que estiver em uso ou carregado como reserva não deve ser conservado no refrigerador. Após retirar **VISULIN N** frasco do refrigerador, recomenda-se deixá-lo atingir a temperatura ambiente antes de ressuspender a insulina 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 4 semanas.

Após aberto, válido por 4 semanas, sendo armazenado à temperatura ambiente entre 15 °C e 30 °C.

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

VISULIN N deve ser protegido do calor excessivo e da luz.

VISULIN N é uma suspensão branca que, ao se depositar um sedimento branco deixa um líquido sobrenadante incolor ou quase incolor, o sedimento é prontamente ressuspensão por agitação suave.

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

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.

Caso ele esteja no prazo de validade e você observe alguma mudança no aspecto, consulte o farmacêutico para saber se poderá utilizá-lo.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Posologia

VISULIN N é uma insulina 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.

A exigência diária de insulina pode ser maior em pacientes com resistência à insulina (por exemplo, durante a puberdade ou devido à obesidade) e menor nos pacientes com produção endógena residual de insulina.

O médico determina se uma ou várias injeções diárias são necessárias. **VISULIN N** pode ser usado isoladamente ou misturado com uma insulina de ação rápida ou ultra-rápida. Na insulino terapia intensiva a suspensão pode ser utilizada como insulina basal (injeção à noite e/ou pela manhã) com uma insulina de ação rápida ou ultra-rápida administrada às refeições.

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.

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

VISULIN N é para uso subcutâneo. Suspensões de insulina nunca devem ser administradas intravenosamente.

VISULIN N é geralmente administrado subcutaneamente na coxa. Se for conveniente, a parede abdominal, a região glútea ou a região do deltoide também podem ser usadas.

A injeção subcutânea na coxa resulta em uma absorção mais lenta e menos variável em comparação com os 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.

As suspensões de insulina nunca devem ser administradas intravenosamente.

VISULIN N 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.

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 e < 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.

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: 1.0235.1237.

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

Importado por: EMS S/A

Rodovia Jornalista Francisco Aguirre Proença, Km 08 - Bairro 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
15/10/2018	0994782/18-5	10463 - PRODUTO BIOLÓGICO - Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	31/01/2014	0080024/14-4	10369 - PRODUTO BIOLÓGICO - Registro de Produto pela Via de Desenvolvimento por Comparabilidade	30/10/2017	Submissão inicial eletrônica para disponibilização do texto de bula no Bulário eletrônico da ANVISA.	VP/VPS	100 UI/ML SUS INJ CT FA X 10 ML
01/08/2019	1923961/19-1	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	31/01/2014	0080024/14-4	10369 - PRODUTO BIOLÓGICO - Registro de Produto pela Via de Desenvolvimento por Comparabilidade	30/10/2017	Dizeres legais	VP/VPS	100 UI/ML SUS INJ CT FA X 10 ML