



NOVOLIN N

FRASCO-AMPOLA 10 ML

SUSPENSÃO INJETÁVEL

100 UI/ML

Novolin® N insulina humana

IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

Novolin® N
insulina humana

APRESENTAÇÕES

Suspensão injetável de insulina humana em um frasco-ampola.
100 UI/mL
Embalagem contendo 1 frasco-ampola, com 10 mL de suspensão.
O frasco-ampola possui uma tampa e um lacre plástico protetor inviolável.

VIA SUBCUTÂNEA

USO ADULTO E PEDIÁTRICO

COMPOSIÇÃO

A substância ativa é a insulina humana rDNA (produzida pela tecnologia de DNA recombinante em *Saccharomyces cerevisiae*).
Novolin® N é uma suspensão injetável de insulina isofana (NPH)
1 mL contém 100 UI de insulina humana.
Um frasco contém 10 mL equivalente a 1000 UI.
Uma Unidade Internacional (UI) corresponde a 0,035 mg de insulina humana anidra.

Excipientes: cloreto de zinco, glicerol, metacresol, fenol, fosfato de sódio dibásico di-hidratado, hidróxido de sódio / ácido clorídrico (ajuste de pH), sulfato de protamina e água para injetáveis.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

Novolin® N é indicado para o tratamento de diabetes *mellitus*.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Em estudo clínico realizado com pacientes com diabetes tipo 2, verificou-se que a insulina humana de ação intermediária (Novolin® N), quando administrada antes de dormir, reduz a hipoglicemia e leva a um maior controle glicêmico.

CUSI, K.; CUNNINGHAM, G.R.; COMSTOCK, J.P. Safety and efficacy of normalizing fasting glucose with bedtime NPH insulin alone in NIDDM. *Diabetes Care*, v. 18, n. 6, p. 843-51, 1995.

Dados de segurança pré-clínicos

Nenhuma informação clínica revela risco para seres humanos, baseado em estudos convencionais de farmacologia de segurança, toxicidade de repetição de dose, genotoxicidade, potencial carcinogênico, toxicidade na reprodução.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Propriedades farmacodinâmicas

O efeito de redução da glicemia ocorre devido à absorção facilitada de glicose após a ligação da insulina aos seus receptores das células musculares e adiposas e à inibição simultânea da produção de glicose pelo fígado.

Novolin® N é uma insulina de ação prolongada.

O início da ação ocorre dentro de 1 hora e 30 minutos, o efeito máximo é atingido dentro de 4 a 12 horas e a duração total da ação é de aproximadamente 24 horas.

Propriedades farmacocinéticas

A insulina na corrente sanguínea tem uma meia-vida de alguns 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.

Absorção

A concentração plasmática máxima da insulina é alcançada dentro de 2 - 18 horas após a administração subcutânea.

Distribuição

Não foi observada nenhuma ligação intensa às proteínas plasmáticas, exceto anticorpos de insulina circulantes (quando presentes).

Metabolismo

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 foram propostos e nenhum dos metabólitos formados após a clivagem é ativo.

Eliminação

A meia-vida terminal é determinada pela taxa de absorção a partir do tecido subcutâneo. A meia-vida terminal ($t_{1/2}$) é, portanto, uma medida da absorção e não da eliminação propriamente dita da insulina do plasma (a insulina na corrente sanguínea tem uma $t_{1/2}$ de alguns minutos). Estudos indicam uma $t_{1/2}$ de cerca de 5 - 10 horas.

4. CONTRAINDICAÇÕES

Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes (vide “Composição”).

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

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.

Hiperglicemia

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.

Hipoglicemia

Pode ocorrer hipoglicemia se a dose de insulina for muito elevada em relação às necessidades de insulina do paciente (vide itens “9. Reações Adversas” e “10. Superdose”). 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.

Transferência para outras insulinas

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 Novolin® N podem requerer um número maior de aplicações diárias ou uma mudança da dosagem utilizada com suas insulinas habituais.

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

Alguns pacientes que apresentaram reações de hipoglicemia após transferir de insulinas de origem animal, reportaram que os sintomas de aviso de hipoglicemia foram menos intensos ou diferentes daqueles obtidos com o uso da insulina anterior.

Reações no local de injeção

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 Novolin® N.

Afecções dos tecidos cutâneos e subcutâneos

Os pacientes devem ser orientados a realizar a rotação contínua do local da injeção para reduzir o risco de desenvolver lipodistrofia e amiloidose cutânea. Existe um risco potencial de absorção retardada de insulina e pior controle glicêmico após injeções de insulina nos locais com essas reações. Foi relatado que uma mudança repentina no local da injeção para uma área não afetada resulta em hipoglicemia. O monitoramento da glicemia é recomendado após a alteração no local de injeção de uma área afetada para uma não afetada, e o ajuste de dose de medicamentos antidiabéticos pode ser considerado.

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.

Evitar misturas acidentais e erros de medicação

Os pacientes devem ser instruídos a sempre verificar o rótulo da insulina antes de cada aplicação, para evitar misturas acidentais entre Novolin® N e outras insulinas.

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

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 quando se deseja engravidar.

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

Lactação

Após o parto, as necessidades de insulina normalmente voltam rapidamente aos valores pré-gravidez. Não há restrição ao tratamento com Novolin® N durante a amamentação.

O tratamento com insulina na mãe lactante não apresenta riscos para o bebê. No entanto, a dose de Novolin® 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. Este medicamento

pode causar doping.

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 monoaminoxidase (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 tireóide, 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

Este medicamento tem validade de 30 meses.

Armazenar em refrigerador (temperatura entre 2 °C e 8 °C). Manter longe do compartimento do congelador. Não congelar. Manter o frasco dentro da embalagem externa para protegê-lo da luz.

Novolin® N 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 4 semanas, sendo armazenado à temperatura ambiente entre 15 °C e 30 °C.

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.

Novolin® N é uma suspensão aquosa branca e leitosa.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Novolin® N é uma insulina de ação prolongada.

Posologia

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 pacientes com 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.

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. Novolin® 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.

Ajuste de dose

Doenças concomitantes, especialmente infecções e estados febris, normalmente aumentam as necessidades de insulina do paciente. Doenças concomitantes nos rins, fígado, ou que afetem as glândulas suprarrenais, hipófise ou tireóide podem necessitar de ajuste de dose. 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. (vide item "5. Advertências e Precauções").

Administração

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

Novolin® N é administrado através de injeção subcutânea na coxa. Se conveniente, a parede abdominal, a região glútea ou a região do deltoide também podem ser usadas. Os locais de aplicação deverão ser sempre alternados dentro da mesma região para reduzir o risco de lipodistrofia e amiloidose cutânea (vide itens “5. Advertências e Precauções” e “9. Reações Adversas”).

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.

Novolin® 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.

Incompatibilidades

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

Precauções especiais para manuseio e descarte

Preparações de insulina que foram congeladas não devem ser utilizadas.

Após retirar o frasco de Novolin® 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

9. REAÇÕES ADVERSAS

As reações adversas listadas nesta seção são esperadas para este medicamento.

a. Resumo do Perfil de Segurança

A reação adversa mais frequentemente relatada durante o tratamento é hipoglicemia. Em estudos clínicos e durante o uso comercial, a frequência de hipoglicemia varia com a população de pacientes, regime posológico e nível de controle glicêmico (vide seção c).

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.

b. Lista de Reações Adversas

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*
Distúrbios do metabolismo e nutrição	Muito comum: hipoglicemia*
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*
Distúrbios gerais e condições do local de aplicação	Incomum: reações no local de aplicação Incomum: edema

* vide seção “c. Descrição das principais reações adversas”

As reações adversas listadas a seguir são baseadas em dados de pós-comercialização e são classificadas de acordo com a Classe de Sistemas de Órgãos MedDRA.

Afecções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	Desconhecido - Amiloidose cutânea*
---	------------------------------------

*vide seção “c. Descrição das principais reações adversas”

c. 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 de insulina. 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. 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, cefaleia, náusea e palpitações.

• Afecções dos tecidos cutâneos e subcutâneos

Lipodistrofia (incluindo lipohipertrofia e lipoatrofia) e amiloidose cutânea podem ocorrer no local de aplicação e retardar a absorção local de insulina. A rotação contínua do local de administração dentro de uma determinada região pode ajudar a reduzir ou prevenir estas reações (vide item “5. Advertências e Precauções”).

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 paciente com 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 reincidência.

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

DIZERES LEGAIS

Registro MS 1.1766.0004

Farmacêutica responsável

Laura F. O. Azevedo - CRF/SP nº 100487

Fabricado por:

Novo Nordisk A/S

Bagsvaerd, Dinamarca ou

Novo Nordisk Production SAS

Chartres, França ou

Novo Nordisk Pharm. Industries LP.

Clayton, Estados Unidos da América (vide cartucho)

Importado por:

Novo Nordisk Farmacêutica do Brasil Ltda.

Rua Francisco Munõz Madrid, 625

São José dos Pinhais/PR

Registrado por:

Novo Nordisk Farmacêutica do Brasil Ltda.

Avenida Francisco Matarazzo, 1350

São Paulo/SP

CNPJ: 82.277.955/0001-55

SAC: 0800 0144488

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

Esta bula foi aprovada pela Anvisa em 15/12/2021.



Novolin® é uma marca registrada de propriedade da Novo Nordisk A/S, Dinamarca.

© 2021

Novo Nordisk