

**ANEXO I**  
**RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO**

## 1. DENOMINAÇÃO DO MEDICAMENTO

Liprolog 100U/ml, solução injectável em frasco.

## 2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

### Substância Activa

### Quantidade por ml

|                                                                              |       |
|------------------------------------------------------------------------------|-------|
| Insulina lispro<br>(de origem DNA recombinante produzida na <i>E. coli</i> ) | 100 U |
|------------------------------------------------------------------------------|-------|

A concentração de insulina lispro ([Lys (B28), Pro (B29)] análogo de insulina humana) é de 3,5 mg por ml na apresentação de 100U/ml.

Para os excipientes, ver a secção 6.1.

## 3. FORMA FARMACÊUTICA

Solução injectável. Liprolog é uma solução aquosa estéril, límpida e incolor.

## 4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

### 4.1 Indicações terapêuticas

Para o tratamento de adultos e crianças com diabetes mellitus que necessitam de insulina para manter a homeostase normal da glucose. Liprolog também está indicado na estabilização inicial da diabetes mellitus.

### 4.2 Posologia e modo de administração

A posologia deve ser determinada pelo médico, de acordo com as necessidades do doente.

O Liprolog pode ser administrado pouco tempo antes das refeições. Quando necessário o Liprolog pode ser administrado logo após as refeições. Liprolog pode ser administrado conjuntamente com uma insulina de acção mais longa. As preparações de Liprolog devem ser administradas por meio de injeção subcutânea ou por via subcutânea por bomba de perfusão contínua (veja a secção 6.6 d), mas podem também, embora não seja recomendado, ser administradas por injeção intramuscular.

A administração subcutânea deve ser feita no braço, na coxa, na nádega ou no abdómen. Deve variar-se rotativamente o local de administração da injeção, de forma a que o mesmo sítio não seja utilizado mais do que, aproximadamente, uma vez por mês.

Deve ter-se o máximo cuidado ao injectar o Liprolog, a fim de assegurar que não seja perfurado nenhum vaso sanguíneo. Após a injeção, o local não deve ser massajado.

O Liprolog actua rapidamente e tem uma duração de actividade mais curta (2 a 5 horas), em comparação com a insulina regular. Este rápido início de actividade, permite que uma injeção de Liprolog (ou, no caso de administração por perfusão contínua, um bólus de Liprolog), seja administrado muito próximo da hora das refeições. O tempo de acção de qualquer insulina pode variar consideravelmente de indivíduo para indivíduo ou em ocasiões diferentes no mesmo indivíduo. Tal como acontece com todas as preparações de insulina, a duração de acção do Liprolog está dependente da dose, local da injeção, irrigação sanguínea, temperatura e actividade física.

A conselho do médico, o Liprolog pode ser administrado em combinação com uma insulina humana

de acção prolongada.

### **4.3 Contra-indicações**

Hipoglicémia.

Hipersensibilidade à insulina lispro ou a qualquer dos excipientes.

### **4.4 Advertências e precauções especiais de utilização**

A transferência de doentes para outro tipo ou marca de insulina deve ser feita sob rigorosa vigilância médica. Mudanças de dosagem, marca (fabricante), tipo (regular, NPH, lenta, etc), espécie (animal, humana, análogo de insulina humana) e/ou método de fabrico (DNA recombinante versus insulina de origem animal), pode resultar na necessidade de mudança da posologia.

O Liprolog de acção mais curta, deve ser introduzido primeiro na seringa, a fim de evitar a contaminação do frasco pela insulina de acção mais longa. A mistura de insulinas antecipada ou imediatamente antes da injeção deve fazer-se a conselho médico. No entanto, deve seguir-se uma rotina uniforme.

Os doentes que tomam Liprolog podem necessitar de uma mudança de dosagem comparativamente à da sua insulina habitual. No caso de ser necessário um ajuste, este pode ocorrer logo na primeira dose ou, durante as primeiras semanas ou meses.

Os doentes cuja glicémia tenha melhorado de forma acentuada, por exemplo, por terapêutica intensa com insulina, podem perder em parte, ou na totalidade, os sintomas de alerta de hipoglicémia, devendo ser informados deste facto.

Alguns doentes que sofreram reacções hipoglicémicas após mudança de insulina de origem animal para insulina humana relataram que os primeiros sintomas de alerta de hipoglicémia foram menos pronunciados ou diferentes dos sintomas que tinham ocorrido com a insulina anteriormente utilizada. As reacções de hipoglicémia ou hiperglicémia não corrigidas podem causar perda de consciência, coma ou morte.

A administração de doses inadequadas ou a descontinuação do tratamento, especialmente em diabéticos insulino-dependentes, pode conduzir a hiperglicémia e cetoacidose diabética; situações que são potencialmente fatais.

As necessidades de insulina podem estar diminuídas na presença de insuficiência renal. As necessidades de insulina podem estar diminuídas em doentes com insuficiência hepática devido a uma diminuição da neoglucogénese e do catabolismo da insulina, no entanto em doentes com insuficiência hepática crónica, um agravamento da insulino-resistência, pode levar a um aumento das necessidades de insulina.

As necessidades de insulina podem aumentar durante uma doença ou perturbações emocionais.

No caso dos doentes aumentarem a sua actividade física ou modificarem a dieta habitual, também pode ser necessário ajustar a dose de insulina. Fazer exercício físico imediatamente a seguir às refeições pode aumentar o risco de hipoglicémia. Uma consequência da farmacodinamia dos análogos de insulina de acção rápida é que, no caso de ocorrer hipoglicémia, esta pode ocorrer mais cedo após uma injeção, comparativamente com a insulina humana solúvel.

O Liprolog só deve ser utilizado em crianças como substituição da insulina solúvel quando uma rápida acção da insulina possa ser benéfica. Por exemplo o momento das injeções em relação às refeições.

#### **4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interacção**

As necessidades de insulina podem aumentar com a administração de medicamentos com actividade hiperglicemiante, tais como, contraceptivos orais, corticosteróides ou terapêutica de substituição da hormona da tiróide, danazol, estimulantes beta-2 (tais como, ritodrina, salbutamol, terbutalina).

As necessidades de insulina podem diminuir na presença de medicamentos com actividade hipoglicemiante, tais como hipoglicemiantes orais, salicilatos (por exemplo, ácido acetilsalicílico), antibióticos do grupo das sulfonamidas, certos antidepressivos, certos inibidores da enzima de conversão da angiotensina (captopril, enalapril), beta-bloqueantes, octreotido ou álcool.

O Liprolog não deve ser misturado com insulinas de origem animal.

O médico deve ser informado da utilização de outros medicamentos em simultâneo com o Liprolog.

#### **4.6 Gravidez e aleitamento**

Não existe experiência significativa de utilização de insulina lispro na gravidez

Durante a gravidez é essencial controlar bem as doentes tratadas com insulina, (insulino-dependentes ou diabetes gravídica). Geralmente as necessidades de insulina sofrem uma queda no decurso do primeiro trimestre e sobem durante o segundo e terceiro trimestres. As doentes diabéticas devem ser instruídas para informarem o médico no caso de estarem grávidas ou planearem uma gravidez. É essencial uma monitorização cuidadosa do controlo da glucose, bem como do estado geral de saúde nas doentes diabéticas grávidas.

Pode ser necessário ajustar a dose de insulina e/ou a dieta em diabéticas que estejam a amamentar.

#### **4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas**

A hipoglicémia poderá condicionar a capacidade de concentração e de reacção do doente. Este facto pode constituir um risco em situações nas quais estas capacidades se revistam de maior importância (como é o caso da condução de viaturas ou utilização de máquinas).

Os doentes devem ser avisados para tomarem precauções a fim de evitarem uma hipoglicémia enquanto conduzem. Isto reveste-se de particular importância nos doentes que têm pouca ou nenhuma consciência dos sinais de alarme de hipoglicémia ou que sofrem de frequentes episódios de hipoglicémia. Nestas circunstâncias a necessidade de conduzir deve ser ponderada.

#### **4.8 Efeitos indesejáveis**

A hipoglicémia é o efeito indesejável mais frequente da terapêutica com insulina que um doente com diabetes pode sofrer. A hipoglicémia grave pode levar à perda de consciência e em casos extremos à morte.

Ocasionalmente, pode ocorrer alergia no local da injeção, como por exemplo, vermelhidão, tumefacção e prurido. Estes sintomas desaparecem habitualmente nalguns dias ou semanas. Em certos casos, este facto pode estar relacionado com outros factores que não a insulina, tais como a presença de irritantes no desinfectante da pele ou má técnica de injeção. Alergia sistémica, menos comum, mas potencialmente mais grave, é uma alergia generalizada à insulina. Esta pode provocar *rash* no corpo todo, dispneia, pieira, diminuição da tensão arterial, taquicardia ou sudação. Casos graves de alergia generalizada podem pôr a vida em perigo.

Pode ocorrer lipodistrofia no local da injeção.

## **4.9 Sobredosagem**

As insulinas não têm uma definição específica de sobredosagem, dado que as concentrações de glucose no soro resultam de interações complexas entre os níveis de insulina, a disponibilidade de glucose e outros processos metabólicos. Pode ocorrer hipoglicémia, como resultado de um excesso de actividade de insulina, em função da ingestão de alimentos e dispêndio de energias.

A hipoglicémia pode ser acompanhada de indiferença, confusão, palpitações, cefaleias, sudação e vómitos.

Episódios ligeiros de hipoglicémia responderão à administração oral de glucose, de outro açúcar ou de produtos açucarados.

Pode conseguir-se a correcção da hipoglicémia de gravidade moderada através da administração de glucagina por via intramuscular ou subcutânea, seguida pela administração oral de hidratos de carbono, quando o doente se encontrar suficientemente recuperado. Deve ser administrada uma solução de glucose por via intravenosa aos doentes que não respondam à glucagina.

No caso de doentes em estado de coma, deve administrar-se uma solução de glucagina por via intramuscular ou subcutânea. No entanto, deve administrar-se uma solução de glucose por via intravenosa, se a glucagina não estiver disponível ou se o doente não responder à glucagina. Deve dar-se uma refeição ao doente, logo que este recupere a consciência.

## **5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS**

### **5.1 Propriedades farmacodinâmicas**

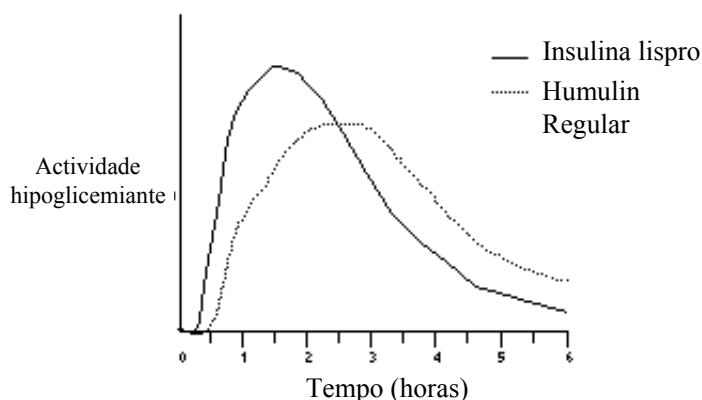
Grupo fármaco-terapêutico: análogo da insulina humana de acção rápida, classificação ATC A10A B04.

A actividade principal da insulina lispro é a regulação do metabolismo da glucose.

Para além desta, as insulinas têm várias acções anabólicas e anti-catabólicas numa variedade de diferentes tecidos. Dentro do tecido muscular, estas incluem, aumento do glicogénio, dos ácidos gordos, do glicerol, da síntese proteica e da captação de aminoácidos, enquanto que diminuem a glicogenólise, a gluconeogénese, a cetogénese, a lipólise, o catabolismo proteico e a libertação de aminoácidos.

A insulina lispro tem um rápido início de acção (aproximadamente 15 minutos), facto este que permite que seja administrada mais perto da refeição (0 a 15 minutos antes da refeição) quando comparada com a insulina regular (30 a 45 minutos antes). A insulina lispro actua rapidamente e tem uma duração de actividade mais curta (2 a 5 horas), quando comparado com a insulina regular.

Tal como todas as preparações de insulina, a duração da acção da insulina lispro pode variar de indivíduo para indivíduo ou em alturas diferentes no mesmo indivíduo e depende da dose, do local da injeção, irrigação sanguínea, temperatura e actividade física. O perfil de actividade típico após uma injeção subcutânea, está ilustrado abaixo.



A representação acima reflecte, a quantidade relativa de glucose no tempo (horas), necessária para manter as concentrações de glucose no sangue do indivíduo, perto dos níveis de jejum e é um indicador do efeito destas insulinas no metabolismo da glucose, ao longo do tempo.

Foram efectuados ensaios clínicos em crianças (61 doentes com idades compreendidas entre os 2 e os 11 anos) e em crianças e adolescentes (481 doentes com idades compreendidas entre os 9 e os 19 anos), comparando a insulina lispro com a insulina humana solúvel. O perfil farmacodinâmico da insulina lispro em crianças é semelhante ao verificado nos adultos.

Quando utilizada em bombas de perfusão subcutâneas, o tratamento com insulina lispro revelou originar uma redução dos níveis de hemoglobina glicosada comparada com a insulina solúvel. Num estudo de dupla ocultação cruzado, após 12 semanas de tratamento, a insulina lispro reduziu os níveis de hemoglobina glicosada em 0,37 pontos percentuais comparada com 0,03 pontos percentuais da insulina humana ( $p=0,004$ ).

A resposta glucodinâmica à insulina lispro não é afectada pela redução da função hepática ou renal. As diferenças glucodinâmicas entre a insulina lispro e a insulina humana solúvel, tal como avaliadas através de um “clamp” da glucose, permaneceram inalteráveis, mesmo perante acentuadas variações da função renal.

## 5.2 Propriedades farmacocinéticas

A farmacocinética da insulina lispro é a própria de um composto que é rapidamente absorvido e que atinge picos máximos no sangue, 30 a 70 minutos após injeção subcutânea. Quando se considera a relevância clínica destas cinéticas, o mais apropriado é examinar as curvas de utilização da glucose (tal como referido em 5.1).

Mesmo em doentes com insuficiência renal, a absorção da insulina lispro é mais rápida do que a da insulina humana solúvel. Em doentes com diabetes mellitus tipo II com diversos graus de insuficiência renal, as diferenças farmacocinéticas entre a insulina lispro e a insulina humana solúvel, geralmente mantiveram-se, mostrando serem independentes da função renal. Também em doentes com insuficiência hepática, a insulina lispro mantém uma absorção e eliminação mais rápida, comparativamente com a insulina humana solúvel.

## 5.3 Dados de segurança pré-clínica

Em testes *in vitro*, incluindo a ligação aos receptores da insulina e efeitos nas células em crescimento, a insulina lispro comportou-se de um modo muito semelhante à insulina humana. Os estudos demonstraram também que a dissociação da insulina lispro da ligação ao receptor da insulina é equivalente ao da insulina humana. Estudos toxicológicos agudos, de um mês e de doze meses, não revelaram efeitos toxicológicos significativos.

## **6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS**

### **6.1 Lista dos excipientes**

Cada frasco contém insulina lispro e os seguintes excipientes:

m-Cresol [3,15 mg/ml] glicerol, fosfato de sódio dibásico.7H<sub>2</sub>O, óxido de zinco, água para injectáveis. Pode utilizar-se ácido clorídrico e hidróxido de sódio para ajustar o pH a 7,0-7,8.

### **6.2 Incompatibilidades**

As preparações de Liprolog não devem ser misturadas com insulinas de origem animal. Este medicamento não deve ser misturado com outros fármacos, exceptuando os indicados em 6.6.

### **6.3 Prazo de validade**

2 anos.

Após a primeira utilização do frasco a solução deve ser utilizada no prazo de 28 dias quando conservado a uma temperatura inferior a 30°C.

### **6.4 Precauções especiais de conservação**

Conserve a 2°C - 8°C, (num frigorífico). Não congele. Não exponha ao calor excessivo ou à luz solar directa. Uma vez em uso os frascos podem ser utilizados até 28 dias.

### **6.5 Natureza e conteúdo do recipiente**

A solução é acondicionada em frascos de vidro Tipo I, fechados com rolhas de borracha butílica ou alobutílica e fixadas com selos de alumínio. Pode ser utilizada uma emulsão de dimeticone ou de silicone para vedar a rolha de borracha.

1 frasco de Liprolog de 10 ml.

### **6.6 Instruções de utilização, manipulação e eliminação**

O frasco deve ser utilizado com uma seringa apropriada (marcações de 100 U).

#### **a) Preparação da Dose**

Examine a solução de Liprolog. Esta deve estar límpida e incolor. Não utilize o Liprolog se tiver um aspecto turvo, opalescente ou ligeiramente corado ou se forem visíveis partículas sólidas.

#### **I) Liprolog**

1. Lave as mãos.
2. Se estiver a usar um novo frasco, retire a tampa metálica de protecção, mas **não** retire a rolha de borracha.
3. Se o regime terapêutico exigir a injeção de insulina basal e de Liprolog ao mesmo tempo, as duas podem ser misturadas na seringa. Se misturar insulinas, consulte as instruções para mistura de insulinas, que se seguem na Secção II).
4. Introduza ar na seringa em quantidade igual à dose de Liprolog prescrita. Limpe o topo do frasco com um algodão humedecido em álcool. Introduza a agulha através da rolha de borracha do frasco de Liprolog e injecte ar no frasco.
5. Volte o frasco e seringa de cabeça para baixo. Segure firmemente o frasco e seringa numa das

mãos.

6. Certifique-se que a ponta da agulha está mergulhada no Liprolog, retire a dose pretendida para a seringa.
7. Antes de retirar a agulha do frasco, verifique se a seringa contém bolhas de ar, as quais reduzem a quantidade de Liprolog na seringa . Se observar bolhas de ar, segure a seringa com o lado da agulha virado para cima e bata nos lados da seringa para que as bolhas se desloquem para o topo. Empurre-as com o êmbolo e retire a dose correcta.
8. Retire a agulha do frasco e pouse a seringa de modo a que a agulha não toque em nada.

## II) Mistura de Liprolog com Insulinas Humanas de acção mais longa

1. O Liprolog só deve ser misturado com insulinas humanas de acção mais longa, por conselho do médico.
2. Introduza ar na seringa em quantidade igual à quantidade da dose de insulina de acção mais longa que vai utilizar. Introduza a agulha no frasco de insulina de acção mais longa e injecte o ar. Retire a agulha.
3. Injecte agora ar no frasco de Liprolog da mesma maneira, mas **não** retire a agulha.
4. Inverta o frasco e a seringa ficando a rolha para baixo.
5. Certificando-se de que a ponta da agulha está mergulhada no Liprolog, retire a dose pretendida de Liprolog para dentro da seringa.
6. Antes de retirar a agulha do frasco, verifique se a seringa tem bolhas de ar, as quais reduzem a quantidade de Liprolog. Se observar bolhas de ar, segure a seringa com o lado da agulha virado para cima e bata nos lados da seringa para que as bolhas se desloquem para o topo. Empurre-as com o êmbolo e retire a dose correcta.
7. Retire a agulha do frasco de Liprolog e introduza-a no frasco de insulina de acção mais longa. Inverta o frasco e a seringa de insulina ficando a rolha para baixo. Segure o frasco e a seringa firmemente numa mão e abane cuidadosamente. Certificando-se que a ponta da agulha está mergulhada na insulina, retire a dose de insulina de acção mais longa.
8. Retire a agulha do frasco e pouse a seringa de modo a que a agulha não toque em nada.

## b) Administração da dose

1. Escolha o local para a injeção.
2. Desinfecte a pele com um algodão embebido em álcool.
3. Estabilize a pele, esticando-a ou fazendo uma grande prega cutânea . Espete a agulha e injecte de acordo com as instruções.
4. Retire a agulha e aplique uma leve pressão no ponto da injeção, durante alguns segundos. Não esfregue a área.
5. Deite fora a seringa e a agulha em condições de segurança.
6. Os locais da injeção devem ser mudados de modo a que o mesmo local não seja utilizado mais do que, aproximadamente uma vez por mês.



**c) Mistura de insulinas**

Não misture insulina em frascos com insulina em cartuchos.

**d) Utilização do Liprolog numa bomba de perfusão de insulina**

Podem utilizar-se as bombas de perfusão de insulina Minimed e Disetronic, para administrar a insulina lispro por perfusão. Leia e siga as instruções que acompanham a bomba de perfusão. Utilize o reservatório e o catéter correctos para a bomba. Mude o conjunto de perfusão cada 48 horas. Use a técnica asséptica quando introduzir o conjunto de perfusão. Na eventualidade de um episódio de hipoglicémia, a perfusão deve ser interrompida até que o episódio esteja resolvido. No caso de ocorrerem repetidos ou graves baixos níveis de glucose no sangue, informe o seu médico e considere a necessidade de reduzir ou interromper a sua perfusão de insulina. Um mau funcionamento ou obstrução do conjunto de perfusão pode resultar numa rápida subida dos níveis de glucose. No caso de suspeita de interrupção do fluxo de insulina, siga as instruções na literatura do produto e, se apropriado, informe o seu médico.

Quando utilizado com uma bomba de perfusão de insulina, Liprolog não deve ser misturado com qualquer outra insulina.

**7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Eli Lilly Nederland B.V., Grootslag 1-5, 3991 RA Houten, Holanda

**8. NÚMERO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

**9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

**10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO**

## 1. DENOMINAÇÃO DO MEDICAMENTO

Liprolog 100 U/ml, solução injectável em cartucho.

## 2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

| <u>Substância Activa</u>                                                     | <u>Quantidade por ml</u> |
|------------------------------------------------------------------------------|--------------------------|
| Insulina lispro<br>(de origem DNA recombinante produzida na <i>E. coli</i> ) | 100 U                    |

A concentração de insulina lispro ([Lys (B28), Pro (B29)] análogo de insulina humana) é de 3,5 mg por ml na apresentação de 100U/ml.

Para os excipientes, ver a secção 6.1.

## 3. FORMA FARMACÊUTICA

Solução injectável. Liprolog é uma solução aquosa estéril, límpida e incolor.

## 4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

### 4.1 Indicações terapêuticas

Para o tratamento de adultos e crianças com diabetes mellitus que necessitam de insulina para manter a homeostase normal da glucose. Liprolog também está indicado na estabilização inicial da diabetes mellitus.

### 4.2 Posologia e modo de administração

A posologia deve ser determinada pelo médico, de acordo com as necessidades do doente.

O Liprolog pode ser administrado pouco tempo antes das refeições. Quando necessário o Liprolog pode ser administrado logo após as refeições. Liprolog pode ser administrado conjuntamente com uma insulina de acção mais longa. As preparações de Liprolog devem ser administradas por meio de injeção subcutânea ou por via subcutânea por bomba de perfusão contínua (veja a secção 6.6 d), mas podem também, embora não seja recomendado, ser administradas por injeção intramuscular.

A administração subcutânea deve ser feita no braço, na coxa, na nádega ou no abdómen. Deve variar-se rotativamente o local de administração da injeção, de forma a que o mesmo sítio não seja utilizado mais do que, aproximadamente, uma vez por mês.

Deve ter-se o máximo cuidado ao injectar o Liprolog, a fim de assegurar que não seja perfurado nenhum vaso sanguíneo. Após a injeção, o local não deve ser massajado.

O Liprolog actua rapidamente e tem uma duração de actividade mais curta (2 a 5 horas), em comparação com a insulina regular. Este rápido início de actividade, permite que uma injeção de Liprolog (ou, no caso de administração por perfusão contínua, um bólus de Liprolog), seja administrado muito próximo da hora das refeições. O tempo de acção de qualquer insulina pode variar consideravelmente de indivíduo para indivíduo ou em ocasiões diferentes no mesmo indivíduo.

Tal como acontece com todas as preparações de insulina, a duração de acção do Liprolog está dependente da dose, local da injeção, irrigação sanguínea, temperatura e actividade física.

A conselho do médico, o Liprolog pode ser administrado em combinação com uma insulina humana de acção prolongada.

### **4.3 Contra-indicações**

Hipoglicémia.

Hipersensibilidade à insulina lispro ou a qualquer dos excipientes.

### **4.4 Advertências e precauções especiais de utilização**

A transferência de doentes para outro tipo ou marca de insulina deve ser feita sob rigorosa vigilância médica. Mudanças de dosagem, marca (fabricante), tipo (regular, NPH, lenta, etc), espécie (animal, humana, análogo de insulina humana) e/ou método de fabrico (DNA recombinante versus insulina de origem animal), pode resultar na necessidade de mudança da posologia.

Os doentes que tomam Liprolog podem necessitar de uma mudança de dosagem comparativamente à da sua insulina habitual. No caso de ser necessário um ajuste, este pode ocorrer logo na primeira dose ou, durante as primeiras semanas ou meses.

Os doentes cuja glicémia tenha melhorado de forma acentuada, por exemplo, por terapêutica intensa com insulina, podem perder em parte, ou na totalidade, os sintomas de alerta de hipoglicémia, devendo ser informados deste facto.

Alguns doentes que sofreram reacções hipoglicémicas após mudança de insulina de origem animal para insulina humana relataram que os primeiros sintomas de alerta de hipoglicémia foram menos pronunciados ou diferentes dos sintomas que tinham ocorrido com a insulina anteriormente utilizada. As reacções de hipoglicémia ou hiperglicémia não corrigidas podem causar perda de consciência, coma ou morte.

A administração de doses inadequadas ou a descontinuação do tratamento, especialmente em diabéticos insulino-dependentes, pode conduzir a hiperglicémia e cetoacidose diabética; situações que são potencialmente fatais.

As necessidades de insulina podem estar diminuídas na presença de insuficiência renal. As necessidades de insulina podem estar diminuídas em doentes com insuficiência hepática devido a uma diminuição da neoglucogénese e do catabolismo da insulina, no entanto em doentes com insuficiência hepática crónica, um agravamento da insulino-resistência, pode levar a um aumento das necessidades de insulina.

As necessidades de insulina podem aumentar durante uma doença ou perturbações emocionais.

No caso dos doentes aumentarem a sua actividade física ou modificarem a dieta habitual, também pode ser necessário ajustar a dose de insulina. Fazer exercício físico imediatamente a seguir às refeições pode aumentar o risco de hipoglicémia. Uma consequência da farmacodinamia dos análogos de insulina de acção rápida é que, no caso de ocorrer hipoglicémia, esta pode ocorrer mais cedo após uma injeção, comparativamente com a insulina humana solúvel.

Se o frasco-ampola de 40 U/ml é a apresentação usualmente prescrita, não retire insulina de um cartucho de 100 U/ml utilizando uma seringa de 40 U/ml.

O Liprolog só deve ser utilizado em crianças como substituição da insulina solúvel quando uma rápida acção da insulina possa ser benéfica. Por exemplo o momento das injeções em relação às refeições.

### **4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interacção**

As necessidades de insulina podem aumentar com a administração de medicamentos com actividade

hiperglicemiante, tais como, contraceptivos orais, corticosteróides ou terapêutica de substituição da hormona da tiróide, danazol, estimulantes beta-2 (tais como, ritodrina, salbutamol, terbutalina).

As necessidades de insulina podem diminuir na presença de medicamentos com actividade hipoglicemiante, tais como hipoglicemiantes orais, salicilatos (por exemplo o ácido acetilsalicílico), antibióticos do grupo das sulfonamidas, certos antidepressivos, certos inibidores da enzima de conversão da angiotensina (captopril, enalapril), beta-bloqueantes, octreotido ou álcool.

O Liprolog não deve ser misturado com insulinas de origem animal.

O médico deve ser informado da utilização de outros medicamentos em simultâneo com o Liprolog.

#### **4.6 Gravidez e aleitamento**

Não existe experiência significativa de utilização da insulina lispro em doentes grávidas.

Durante a gravidez é essencial controlar bem as doentes tratadas com insulina, (insulino-dependentes ou diabetes gravídica). Geralmente as necessidades de insulina sofrem uma queda no decurso do primeiro trimestre e sobem durante o segundo e terceiro trimestres. As doentes diabéticas devem ser instruídas para informarem o médico no caso de estarem grávidas ou planearem uma gravidez. É essencial uma monitorização cuidadosa do controlo da glucose, bem como do estado geral de saúde nas doentes diabéticas grávidas.

Pode ser necessário ajustar a dose de insulina e/ou a dieta em diabéticas que estejam a amamentar.

#### **4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas**

A hipoglicémia poderá condicionar a capacidade de concentração e de reacção do doente. Este facto pode constituir um risco em situações nas quais estas capacidades se revistam de maior importância (como é o caso da condução de viaturas ou utilização de máquinas).

Os doentes devem ser avisados para tomarem precauções a fim de evitarem uma hipoglicémia enquanto conduzem. Isto reveste-se de particular importância nos doentes que têm pouca ou nenhuma consciência dos sinais de alarme de hipoglicémia ou que sofrem de frequentes episódios de hipoglicémia. Nestas circunstâncias a necessidade de conduzir deve ser ponderada.

#### **4.8 Efeitos indesejáveis**

A hipoglicémia é o efeito indesejável mais frequente da terapêutica com insulina que um doente com diabetes pode sofrer. A hipoglicémia grave pode levar à perda de consciência e, em casos extremos, à morte.

Ocasionalmente, pode ocorrer alergia no local da injeção, como por exemplo, vermelhidão, tumefacção e prurido. Estes sintomas desaparecem habitualmente nalguns dias ou semanas. Em certos casos, este facto pode estar relacionado com outros factores que não a insulina, tais como a presença de irritantes no desinfectante da pele ou má técnica de injeção. Alergia sistémica, menos comum, mas potencialmente mais grave, é uma alergia generalizada à insulina. Esta pode provocar *rash* no corpo todo, dispneia, pieira, diminuição da tensão arterial, taquicardia ou sudação. Casos graves de alergia generalizada podem pôr a vida em perigo.

Pode ocorrer lipodistrofia no local da injeção.

#### **4.9 Sobredosagem**

As insulinas não têm uma definição específica de sobredosagem, dado que as concentrações de glucose no soro resultam de interações complexas entre os níveis de insulina, a disponibilidade de glucose e outros processos metabólicos. Pode ocorrer hipoglicémia, como resultado de um excesso de

actividade de insulina, em função da ingestão de alimentos e dispêndio de energia.

A hipoglicémia pode ser acompanhada de indiferença, confusão, palpitações, cefaleias, sudção e vômitos.

Episódios ligeiros de hipoglicémia responderão à administração oral de glucose, de outro açúcar ou de produtos açucarados.

Pode conseguir-se a correcção da hipoglicémia de gravidade moderada através da administração de glucagina por via intramuscular ou subcutânea, seguida pela administração oral de hidratos de carbono, quando o doente se encontrar suficientemente recuperado. Deve ser administrada uma solução de glucose por via intravenosa aos doentes que não respondam à glucagina.

No caso de doentes em estado de coma, deve administrar-se uma solução de glucagina por via intramuscular ou subcutânea. No entanto, deve administrar-se uma solução de glucose por via intravenosa, se a glucagina não estiver disponível ou se o doente não responder à glucagina. Deve dar-se uma refeição ao doente, logo que este recupere a consciência.

## 5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

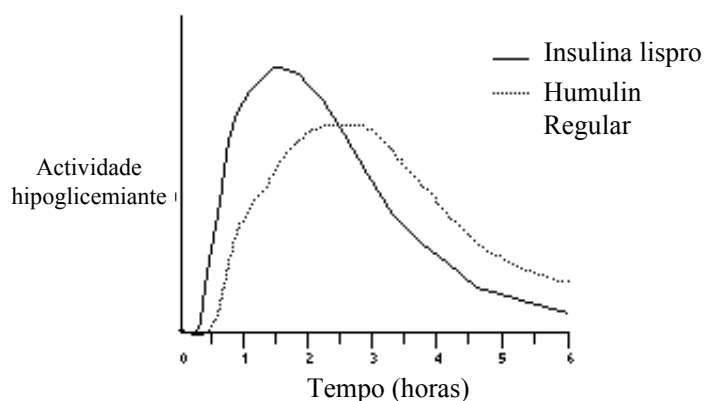
### 5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo fármaco-terapêutico: análogo da insulina humana de acção rápida, código ATC A10A B04.

A actividade principal da insulina lispro é a regulação do metabolismo da glucose.

Para além desta, as insulinas têm várias acções anabólicas e anti-catabólicas numa variedade de diferentes tecidos. Dentro do tecido muscular, estas incluem, aumento do glicogénio, dos ácidos gordos, do glicerol, da síntese proteica e da captação de aminoácidos, enquanto que diminuem a glicogenólise, a gluconeogénese, a cetogénese, a lipólise, o catabolismo proteico e a libertação de aminoácidos.

A insulina lispro tem um rápido início de acção (aproximadamente 15 minutos), facto este que permite que seja administrada mais perto da refeição (0 a 15 minutos antes da refeição) quando comparada com a insulina regular (30 a 45 minutos antes). A insulina lispro actua rapidamente e tem uma duração de actividade mais curta (2 a 5 horas), quando comparado com a insulina regular. Tal como todas as preparações de insulina, a duração da acção da insulina lispro pode variar de indivíduo para indivíduo ou em alturas diferentes no mesmo indivíduo e depende da dose, do local da injeção, irrigação sanguínea, temperatura e actividade física. O perfil de actividade típico após uma injeção subcutânea, está ilustrado abaixo.



A representação acima reflecte, a quantidade relativa de glucose no tempo (horas), necessária para manter as concentrações de glucose no sangue do indivíduo, perto dos níveis de jejum e é um indicador do efeito destas insulinas no metabolismo da glucose, ao longo do tempo.

Foram efectuados ensaios clínicos em crianças (61 doentes com idades compreendidas entre os 2 e os 11 anos) e em crianças e adolescentes (481 doentes com idades compreendidas entre os 9 e os 19 anos), comparando a insulina lispro com a insulina humana solúvel. O perfil farmacodinâmico da insulina lispro em crianças é semelhante ao verificado nos adultos.

Quando utilizada em bombas de perfusão subcutâneas, o tratamento com insulina lispro revelou originar uma redução dos níveis de hemoglobina glicosada comparada com a insulina solúvel. Num estudo de dupla ocultação cruzado, após 12 semanas de tratamento, a insulina lispro reduziu os níveis de hemoglobina glicosada em 0,37 pontos percentuais comparada com 0,03 pontos percentuais da insulina humana ( $p=0,004$ ).

A resposta glucodinâmica à insulina lispro não é afectada pela redução da função hepática ou renal. As diferenças glucodinâmicas entre a insulina lispro e a insulina humana solúvel, tal como avaliadas através de um “clamp” da glucose, permaneceram inalteráveis, mesmo perante acentuadas variações da função renal.

## **5.2 Propriedades farmacocinéticas**

A farmacocinética da insulina lispro é a própria de um composto que é rapidamente absorvido e que atinge picos máximos no sangue, 30 a 70 minutos após injeção subcutânea. Quando se considera a relevância clínica destas cinéticas, o mais apropriado é examinar as curvas de utilização da glucose (tal como referido em 5.1).

Mesmo em doentes com insuficiência renal, a absorção da insulina lispro é mais rápida do que a da insulina humana solúvel. Em doentes com diabetes mellitus tipo II com diversos graus de insuficiência renal, as diferenças farmacocinéticas entre a insulina lispro e a insulina humana solúvel, geralmente mantiveram-se, mostrando serem independentes da função renal. Também em doentes com insuficiência hepática, a insulina lispro mantém uma absorção e eliminação mais rápida, comparativamente com a insulina humana solúvel.

## **5.3 Dados de segurança pré-clínica**

Em testes *in vitro*, incluindo a ligação aos receptores da insulina e efeitos nas células em crescimento, a insulina lispro comportou-se de um modo muito semelhante à insulina humana. Os estudos demonstraram também que a dissociação da insulina lispro da ligação ao receptor da insulina é equivalente ao da insulina humana. Estudos toxicológicos agudos, de um mês e de doze meses, não revelaram efeitos toxicológicos significativos.

# **6. INFORMAÇÕES PARTICULARES**

## **6.1 Lista dos excipientes**

Cada cartucho contém insulina lispro e os seguintes excipientes:

m-Cresol destilado [3,15 mg/ml] glicerol, fosfato de sódio dibásico.  $7H_2O$ , óxido de zinco, água para injectáveis. Pode utilizar-se ácido clorídrico e hidróxido de sódio para ajustar o pH a 7,0-7,8.

## **6.2 Incompatibilidades**

As preparações de Liprolog não devem ser misturadas com insulinas de origem animal. Este medicamento não deve ser misturado com outros fármacos, exceptuando os indicados em 6.6.

### **6.3 Prazo de Validade**

2 anos.

Após inserção do cartucho numa caneta, a solução deve ser utilizada no prazo de 28 dias, quando conservada a uma temperatura inferior a 30°C.

### **6.4 Precauções especiais de conservação**

Conserve a 2°C - 8°C, (num frigorífico). Não congele. Não exponha ao calor excessivo ou à luz solar directa. Uma vez em uso os cartuchos podem ser utilizados até 28 dias.

### **6.5 Natureza e conteúdo do recipiente**

A solução é acondicionada em cartuchos de vidro Tipo I selados com discos de vedação em borracha butílica ou alobutílica e êmbolos de cabeça e fixados com selos de alumínio. Pode ser utilizada uma emulsão de dimeticone ou de silicone para tratar o êmbolo do cartucho e/ou o cartucho de vidro.

5 cartuchos de Liprolog de 3 ml para caneta de 3 ml.

### **6.6 Instruções de utilização, manipulação, e eliminação**

Os cartuchos de Liprolog são para ser utilizados com uma caneta de marca CE, tal como recomendado na informação fornecida pelo fabricante da caneta.

#### **a) Preparação da Dose**

Examine a solução de Liprolog. Esta deve ser límpida e incolor. Não utilize o Liprolog se tiver um aspecto turvo, opalescente ou ligeiramente corado ou se forem visíveis partículas sólidas.

A descrição que se segue é geral. Devem seguir-se as instruções do fabricante para cada caneta individualmente, no que diz respeito à colocação do cartucho, colocação da agulha e administração da injeção de insulina.

#### **b) Administração da Dose**

1. Lave as mãos.
2. Escolha o local para a injeção.
3. Desinfecte a pele com um algodão embebido em álcool.
4. Remova a capa de protecção exterior da agulha.
5. Estabilize a pele, esticando-a ou fazendo uma grande prega cutânea. Espete a agulha de acordo com as instruções.
6. Prima o botão.
7. Retire a agulha e aplique uma leve pressão no ponto da injeção, durante alguns segundos. Não esfregue a área.
8. Utilizando a capa de protecção exterior da agulha, desenrosque a agulha e deita-a fora em segurança.
9. Os locais da injeção devem ser mudados de modo a que o mesmo local não seja utilizado mais do que uma vez por mês.

**c) Mistura de insulinas**

Não misture insulina em frascos-ampola com insulina em cartuchos.

**d) Utilização do Liprolog numa bomba de perfusão de insulina**

Podem utilizar-se as bombas de perfusão de insulina Minimed e Disetronic, para administrar a insulina lispro por perfusão. Leia e siga as instruções que acompanham a bomba de perfusão. Utilize o reservatório e o catéter correctos para a bomba. Mude o conjunto de perfusão cada 48 horas. Use a técnica asséptica quando introduzir o conjunto de perfusão. Na eventualidade de um episódio de hipoglicémia, a perfusão deve ser interrompida até que o episódio esteja resolvido. No caso de ocorrerem repetidos ou graves baixos níveis de glucose no sangue, informe o seu médico e considere a necessidade de reduzir ou interromper a sua perfusão de insulina. Um mau funcionamento ou obstrução do conjunto de perfusão pode resultar numa rápida subida dos níveis de glucose. No caso de suspeita de interrupção do fluxo de insulina, siga as instruções na literatura do produto e, se apropriado, informe o seu médico. Quando utilizado com uma bomba de perfusão de insulina, Liprolog não deve ser misturado com qualquer outra insulina.

**7. NOME E MORADA DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Eli Lilly Nederland B.V., Grootslag 1-5, 3991 RA Houten, Holanda

**8. NÚMERO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

**9. DATA DA PRIMEIRA APROVAÇÃO/ RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

**10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO**



## 1. DENOMINAÇÃO DO MEDICAMENTO

Liprolog Mix25 100U/ml suspensão injectável em cartucho

## 2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

| <u>Substância activa</u>                                                     | <u>Quantidade por ml</u> |
|------------------------------------------------------------------------------|--------------------------|
| Insulina lispro<br>(de origem DNA recombinante produzida na <i>E. coli</i> ) | 100 U                    |

A concentração de insulina lispro ([Lys (B28), Pro (B29)] análogo de insulina humana) é de 3,5 mg por ml na apresentação de 100U/ml.

O Liprolog Mix25 consiste em 25% de insulina lispro solúvel e 75% de suspensão de insulina lispro protamina.

Para os excipientes, ver a secção 6.1.

## 3. FORMA FARMACÊUTICA

Suspensão injectável. Liprolog Mix25 é uma suspensão, branca, estéril.

## 4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

### 4.1 Indicações terapêuticas

Liprolog Mix25 está indicado no tratamento de doentes com diabetes mellitus que necessitam de insulina para manter a homeostase normal da glucose.

### 4.2 Posologia e modo de administração

A posologia deve ser determinada pelo médico, de acordo com as necessidades do doente.

O Liprolog Mix25 pode ser administrado pouco tempo antes das refeições. Quando necessário o Liprolog Mix25 pode ser administrado logo após as refeições.

O Liprolog Mix25 deve ser administrado apenas por meio de injeções subcutâneas. Em nenhuma circunstância o Liprolog Mix25 deve ser administrado por via intravenosa.

A administração subcutânea deve ser feita nos braços, nas coxas, nas nádegas ou no abdómen. Deve variar-se rotativamente o local de administração da injeção, de forma a que o mesmo sítio não seja utilizado mais do que aproximadamente uma vez por mês.

Deve ter-se o máximo cuidado ao injectar o Liprolog Mix25, a fim de assegurar que não seja perfurado nenhum vaso sanguíneo. Após a injeção, o local da injeção não deve ser massajado.

O rápido início de actividade e do pico atingido do próprio Liprolog Mix25, observa-se após a administração subcutânea do Liprolog Mix25. Isto permite que o Liprolog Mix 25 seja administrado muito próximo da hora das refeições. A duração da acção da suspensão de insulina lispro protamina (NPL) componente do Liprolog Mix25, é similar ao da insulina basal (NPH). A duração da acção de qualquer insulina pode variar consideravelmente de indivíduo para indivíduo ou em ocasiões diferentes no mesmo indivíduo.

Tal como acontece com todas as preparações de insulina, a duração de acção do Liprolog Mix25 está

dependente da dose, local da injeção, aporte de sangue, temperatura e actividade física.

### **4.3 Contra-indicações**

Hipoglicémia.

Hipersensibilidade à insulina lispro ou a qualquer dos seus excipientes.

### **4.4 Advertências e precauções especiais de utilização**

Em nenhuma circunstância o Liprolog Mix25 deve ser administrado por via intravenosa.

A transferência de doentes para outro tipo ou marca de insulina deve ser feita sob rigorosa vigilância médica. Mudanças de dosagem, marca (fabricante), tipo (regular, NPH, lenta, etc), espécie (animal, humana, análogo de insulina humana) e/ou método de fabrico (DNA recombinante versus insulina de origem animal), pode resultar na necessidade de mudança da posologia.

Os doentes que tomam Liprolog Mix25 podem necessitar de uma mudança de dosagem comparativamente à da sua insulina habitual. No caso de ser necessário um ajuste, este pode ocorrer logo na primeira dose ou, durante as primeiras semanas ou meses.

Os doentes cuja glicémia tenha melhorado de forma acentuada, por exemplo, por terapêutica intensa com insulina, podem perder em parte, ou na totalidade, os sintomas de alerta de hipoglicémia, devendo ser informados deste facto.

Alguns doentes que sofreram reacções hipoglicémicas após mudança de insulina de origem animal para insulina humana relataram que os primeiros sintomas de alerta de hipoglicémia foram menos pronunciados ou diferentes dos sintomas que tinham ocorrido com a insulina anteriormente utilizada. As reacções de hipoglicémia ou hiperglicémia não corrigidas podem causar perda de consciência, coma ou morte.

A administração de doses inadequadas ou a descontinuação do tratamento, especialmente em diabéticos insulino-dependentes, pode conduzir a hiperglicémia e cetoacidose diabética; situações que são potencialmente fatais.

As necessidades de insulina podem estar diminuídas na presença de insuficiência renal.

As necessidades de insulina podem estar diminuídas em doentes com insuficiência hepática devido a uma diminuição da neoglucogénese e do catabolismo da insulina, no entanto em doentes com insuficiência hepática crónica, um agravamento da insulino-resistência, pode levar a um aumento das necessidades de insulina.

As necessidades de insulina podem aumentar durante uma doença ou perturbações emocionais.

No caso dos doentes aumentarem a sua actividade física ou modificarem a dieta habitual, também pode ser necessário ajustar a dose de insulina. Fazer exercício físico imediatamente a seguir às refeições pode aumentar o risco de hipoglicémia.

A administração de insulina lispro a crianças com menos de 12 anos de idade, só deve ser considerada em caso de benefício esperado comparativamente à insulina regular.

### **4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interacção**

As necessidades de insulina podem aumentar com a administração de fármacos com actividade hiperglicemiante, tais como contraceptivos orais, corticosteróides ou terapêutica de substituição da hormona da tiróide, danazol, estimulantes beta-2 (tais como, ritodrina, salbutamol, terbutalina).

As necessidades de insulina podem diminuir na presença de fármacos com actividade hipoglicemiante,

tais como hipoglicemiantes orais salicilatos (p.ex. ácido acetilsalicílico), antibióticos do grupo das sulfonamidas, certos antidepressivos, certos inibidores da enzima de conversão da angiotensina (captopril, enalapril), beta-bloqueadores, octreotido ou álcool.

A mistura do Liprolog Mix25 com outras insulinas ainda não foi estudada.

O médico deve ser consultado em caso de utilização de outros medicamentos em simultâneo com o Liprolog Mix25.

#### **4.6 Gravidez e aleitamento**

Não existe experiência significativa de utilização da insulina lispro na gravidez.

Durante a gravidez é essencial manter um controlo eficaz das doentes tratadas com insulina, (insulino-dependentes ou diabetes gestacional). Geralmente as necessidades de insulina sofrem uma queda no decurso do primeiro trimestre, e sobem durante o segundo e terceiro trimestres. As doentes diabéticas devem ser aconselhadas a informar o seu médico no caso de estarem grávidas ou planearem uma gravidez. É essencial uma monitorização cuidadosa do controlo da glucose, bem como do estado geral de saúde nas doentes diabéticas grávidas.

Pode ser necessário ajustar a dose de insulina e/ou a dieta em doentes diabéticas que estejam a amamentar.

#### **4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas**

A hipoglicémia poderá condicionar a capacidade de concentração e de reacção do doente. Este facto pode constituir um risco em situações nas quais estas capacidades se revistam de maior importância (como é o caso da condução de viaturas ou utilização de máquinas).

Os doentes devem ser avisados para tomarem precauções a fim de evitarem uma hipoglicémia enquanto conduzem. Isto reveste-se de particular importância nos doentes que têm pouca ou nenhuma consciência dos sinais de alarme de hipoglicémia ou que sofrem de frequentes episódios de hipoglicémia. Nestas circunstâncias a necessidade de conduzir deve ser ponderada.

#### **4.8 Efeitos indesejáveis**

A hipoglicémia é o efeito indesejável mais frequente da terapêutica com insulina que um doente diabético pode sofrer. A hipoglicémia grave pode levar à perda de consciência e em casos extremos à morte.

Ocasionalmente, pode ocorrer alergia no local da injeção, que se manifesta por vermelhidão, edema e prurido. Estes sintomas desaparecem habitualmente nalguns dias ou semanas. Nalguns casos, este facto pode estar relacionado com outros factores que não a insulina, tais como a presença de irritantes nos agentes de desinfecção da pele ou uma má técnica de injeção.

Uma alergia sistémica, menos comum, mas potencialmente mais grave, é uma alergia generalizada à insulina. Esta pode provocar um exantema no corpo todo, dificuldade respiratória, pieira, diminuição da pressão arterial, pulso acelerado ou sudação. Casos graves de alergia generalizada podem pôr em risco a vida.

Pode ocorrer lipodistrofia no local da injeção.

#### **4.9 Sobredosagem**

As insulinas não têm uma definição específica de sobredosagem, dado que as concentrações de glucose no soro resultam de interacções complexas entre os níveis de insulina, disponibilidade de glucose e outros processos metabólicos.

Pode ocorrer hipoglicémia como resultado de um excesso da actividade de insulina relativamente à ingestão de alimentos e dispêndio de energias.

A hipoglicémia pode ser acompanhada de indiferença, confusão, palpitações, cefaleia, sudção e vómitos.

Os episódios ligeiros de hipoglicémia responderão à administração oral de glucose, de outro açúcar ou de produtos açucarados.

Pode conseguir-se a correcção da hipoglicémia de gravidade moderada através da administração de glucagina por via intramuscular ou subcutânea, seguida pela administração oral de hidratos de carbono, quando o doente se encontrar suficientemente recuperado. Deve ser administrada uma solução de glucose por via intravenosa aos doentes que não respondam à glucagina.

No caso de doentes em estado de coma, deve administrar-se uma solução de glucagina por via intramuscular ou subcutânea. No entanto, deve administrar-se uma solução de glucose por via intravenosa, se a glucagina não estiver disponível ou se o doente não responder à glucagina. Deve dar-se uma refeição ao doente, logo que este recupere a consciência.

## **5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS**

### **5.1 Propriedades farmacodinâmicas**

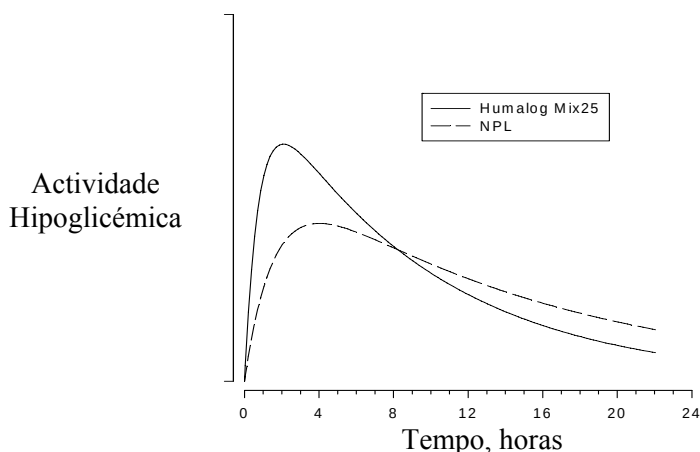
Grupo fármaco-terapêutico: Código ATC: A10A D04.

O Liprolog Mix25 é uma suspensão pré-misturada de insulina lispro (análogo da insulina humana de acção rápida) e suspensão de insulina lispro protamina (análogo de insulina humana de acção intermédia).

A actividade principal da insulina lispro é a regulação do metabolismo da glucose.

Para além desta, as insulinas têm várias acções anabólicas e anti-catabólicas numa variedade de diferentes tecidos. Dentro do tecido muscular, estas incluem aumento do glicogénio, dos ácidos gordos, do glicerol, da síntese proteica e da captação dos aminoácidos, enquanto diminuem a glicogenólise, a gluconeogénese, a cetogénese, a lipólise, o catabolismo proteico e a eliminação dos aminoácidos.

A insulina lispro tem um rápido início de acção (aproximadamente 15 minutos), facto este que permite que seja administrado perto duma refeição (0 a 15 minutos antes da refeição) quando comparado com a insulina regular (30 a 45 minutos antes). O rápido início de acção e do pico de actividade atingido da insulina lispro, é observado após a administração subcutânea do Liprolog Mix25. A NPL tem um perfil de actividade que é muito semelhante ao da insulina basal (NPH) por um período de aproximadamente 15 horas. Na figura abaixo, está ilustrada a farmacodinâmica do Liprolog Mix25 e da NPL.



A representação acima reflecte, a quantidade relativa de glucose no tempo (horas), necessária para manter as concentrações de glucose no sangue do indivíduo perto dos níveis de jejum, e é um indicador do efeito destas insulinas no metabolismo da glucose ao longo do tempo.

A resposta glucodinâmica à insulina lispro não é afectada pela redução da função hepática ou renal. As diferenças glucodinâmicas entre a insulina lispro e a insulina humana solúvel, tal como avaliadas através de um “clamp” da glucose, permaneceram inalteráveis, mesmo perante acentuadas variações da função renal.

## 5.2 Propriedades farmacocinéticas

A farmacocinética da insulina lispro reflecte um composto que é rapidamente absorvido e que atinge picos máximos no sangue 30 a 70 minutos após injeção subcutânea. A farmacocinética da suspensão de insulina lispro protamina, é consistente com a farmacocinética de uma insulina de acção intermédia, como a da NPH. A farmacocinética do Liprolog Mix25 é representativa das propriedades farmacocinéticas individuais dos seus dois componentes. Quando se considera a relevância clínica destas cinéticas, o mais apropriado é examinar as curvas de utilização da glucose (tal como referido em 5.1).

Mesmo em doentes com insuficiência renal, a absorção da insulina lispro é mais rápida do que a da insulina humana solúvel. Em doentes com diabetes mellitus tipo II com diversos graus de insuficiência renal, as diferenças farmacocinéticas entre a insulina lispro e a insulina humana solúvel, geralmente mantiveram-se, mostrando serem independentes da função renal. Também em doentes com insuficiência hepática, a insulina lispro mantém uma absorção e eliminação mais rápida, comparativamente com a insulina humana solúvel.

## 5.3 Dados de segurança pré-clínica

Em testes *in vitro*, incluindo a ligação aos locais receptores da insulina e efeitos nas células em crescimento, a insulina lispro comportou-se de um modo muito semelhante à insulina humana. Os estudos demonstraram também que a dissociação da insulina lispro da ligação ao receptor da insulina é equivalente ao da insulina humana. Estudos toxicológicos agudos, de um mês e de doze meses, não revelaram efeitos toxicológicos significativos.

# 6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

## 6.1 Lista dos excipientes

Cada cartucho contém insulina lispro e os seguintes excipientes:

Sulfato de protamina, m-Cresol [1,76 mg/ml], fenol [0,80 mg/ml], glicerol, fosfato de sódio dibásico. 7H<sub>2</sub>O, óxido de zinco, água para injectáveis. Pode utilizar-se ácido clorídrico e hidróxido de sódio para ajustar o pH a 7,0-7,8.

## **6.2 Incompatibilidades**

A mistura do Liprolog Mix25 com outras insulinas, não foi estudada. Na falta de estudos de compatibilidade, este medicamento não deve ser misturado com outro fármaco.

## **6.3 Prazo de validade**

Dois anos.

Após inserção do cartucho numa caneta, a suspensão deve ser utilizada no prazo de 28 dias, quando conservada a uma temperatura inferior a 30°C.

## **6.4 Precauções especiais de conservação**

Conserve a 2 °C - 8°C (num frigorífico).

Não congelar. Não expor ao calor excessivo ou à acção da luz solar directa.

Uma vez em uso os cartuchos podem ser utilizados até 28 dias.

## **6.5 Natureza e conteúdo do recipiente**

A suspensão é acondicionada em cartuchos de vidro Tipo I, fechados com discos de vedação de borracha alobutílica, e êmbolos de cabeça, e fixos com selos de alumínio. Pode ter sido utilizada uma emulsão de dimeticone ou de silicone para vedar o êmbolo do cartucho e/ou o cartucho de vidro.

5 cartuchos de 3 ml de Liprolog Mix25 para utilização numa caneta de 3 ml.

## **6.6 Instruções de utilização, manipulação e eliminação**

Os cartuchos de Liprolog Mix25 são para ser utilizados com uma caneta de marca CE, tal como recomendado na informação fornecida pelo fabricante da caneta.

### **a) Preparação da Dose**

Os cartuchos que contêm o Liprolog Mix25 devem ser rodadas nas palmas das mãos dez vezes e invertidos 180 ° dez vezes, imediatamente antes de serem utilizados a fim de ressuspender a insulina, até que esta apareça uniformemente turva ou leitosa. Se isto não acontecer, repita a operação atrás descrita até que os componentes do cartucho fiquem misturados. Os cartuchos contêm uma pequena pérola de vidro para ajudar na mistura. Não agite com força, pois pode causar espuma, a qual pode interferir com a medição correcta da dose.

Os cartuchos devem ser examinados com frequência e não devem ser utilizados se apresentarem pedaços de material ou se partículas sólidas se agarrarem ao fundo ou às paredes do cartucho, dando-lhe uma aparência de congelado.

Os cartuchos de Liprolog Mix25 não são concebidos para permitir a mistura de qualquer outra insulina no cartucho.

Os cartuchos não são concebidos para voltarem a ser cheios.

A descrição seguinte é uma descrição geral. Devem seguir-se as instruções do fabricante incluídas com cada uma das canetas, no que diz respeito à colocação do cartucho, colocação da agulha e administração da injeção de insulina.

**b) Administração da dose**

1. Lave as mãos
2. Escolha um sítio para a injeção.
3. Desinfecte a pele com um algodão embebido em álcool.
4. Retire a tampa exterior da agulha
5. Estabilize a pele, esticando-a ou fazendo uma grande prega cutânea . Insira a agulha conforme lhe indicaram.
6. Carregue no botão
7. Retire a agulha e aplique uma leve pressão no ponto da injeção, durante alguns segundos. Não esfregue a área.
8. Utilizando a tampa exterior da agulha, desenrosque a agulha e deite-a fora de modo seguro.
9. Os locais da injeção devem ser rodados de modo que o mesmo local não seja utilizado mais do que, aproximadamente, uma vez por mês.

**c) Mistura de insulinas**

Não misture insulina em frascos-ampola com insulina em cartuchos.

**7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Eli Lilly Nederland B.V., Grootslag 1-5, 3991 RA Houten, Holanda

**8. NÚMERO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

**9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

**10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO**

## 1. DENOMINAÇÃO DO MEDICAMENTO

Liprolog Mix50 100U/ml suspensão injectável em cartucho

## 2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

| <u>Substância activa</u> | <u>Quantidade por ml</u> |
|--------------------------|--------------------------|
|--------------------------|--------------------------|

|                                                                              |       |
|------------------------------------------------------------------------------|-------|
| Insulina lispro<br>(de origem DNA recombinante produzida na <i>E. coli</i> ) | 100 U |
|------------------------------------------------------------------------------|-------|

A concentração de insulina lispro ([Lys (B28), Pro (B29)] análogo de insulina humana) é de 3,5 mg por ml na apresentação de 100U/ml.

O Liprolog Mix50 consiste em 50% de insulina lispro solúvel e 50% de suspensão de insulina lispro protamina.

Para os excipientes, ver a secção 6.1.

## 3. FORMA FARMACÊUTICA

Suspensão injectável. Liprolog Mix50 é uma suspensão, branca, estéril.

## 4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

### 4.1 Indicações terapêuticas

Liprolog Mix50 está indicado no tratamento de doentes com diabetes mellitus que necessitam de insulina para manter a homeostase normal da glucose.

### 4.2 Posologia e modo de administração

A posologia deve ser determinada pelo médico, de acordo com as necessidades do doente.

O Liprolog Mix50 pode ser administrado pouco tempo antes das refeições. Quando necessário o Liprolog Mix50 pode ser administrado logo após as refeições.

O Liprolog Mix50 deve ser administrado apenas por meio de injeções subcutâneas. Em nenhuma circunstância o Liprolog Mix50 deve ser administrado por via intravenosa.

A administração subcutânea deve ser feita nos braços, nas coxas, nas nádegas ou no abdómen. Deve variar-se rotativamente o local de administração da injeção, de forma a que o mesmo sítio não seja utilizado mais do que aproximadamente uma vez por mês.

Deve ter-se o máximo cuidado ao injectar o Liprolog Mix50, a fim de assegurar que não seja perfurado nenhum vaso sanguíneo. Após a injeção, o local da injeção não deve ser massajado.

O rápido início de actividade e do pico atingido do próprio Liprolog Mix50, observa-se após a administração subcutânea do Liprolog Mix50. Isto permite que o Liprolog Mix 50 seja administrado muito próximo da hora das refeições. A duração da acção da suspensão de insulina lispro protamina (NPL) componente do Liprolog Mix50, é similar ao da insulina basal (NPH). A duração da acção de qualquer insulina pode variar consideravelmente de indivíduo para indivíduo ou em ocasiões diferentes no mesmo indivíduo.

Tal como acontece com todas as preparações de insulina, a duração de acção do Liprolog Mix50 está



dependente da dose, local da injeção, aporte de sangue, temperatura e actividade física.

### **4.3 Contra-indicações**

Hipoglicémia.

Hipersensibilidade à insulina lispro ou a qualquer dos seus excipientes.

### **4.4 Advertências e precauções especiais de utilização**

Em nenhuma circunstância o Liprolog Mix50 deve ser administrado por via intravenosa.

A transferência de doentes para outro tipo ou marca de insulina deve ser feita sob rigorosa vigilância médica. Mudanças de dosagem, marca (fabricante), tipo (regular, NPH, lenta, etc), espécie (animal, humana, análogo de insulina humana) e/ou método de fabrico (DNA recombinante versus insulina de origem animal), pode resultar na necessidade de mudança da posologia.

Os doentes que tomam Liprolog Mix50 podem necessitar de uma mudança de dosagem comparativamente à da sua insulina habitual. No caso de ser necessário um ajuste, este pode ocorrer logo na primeira dose ou, durante as primeiras semanas ou meses.

Os doentes cuja glicémia tenha melhorado de forma acentuada, por exemplo, por terapêutica intensa com insulina, podem perder em parte, ou na totalidade, os sintomas de alerta de hipoglicémia, devendo ser informados deste facto.

Alguns doentes que sofreram reacções hipoglicémicas após mudança de insulina de origem animal para insulina humana relataram que os primeiros sintomas de alerta de hipoglicémia foram menos pronunciados ou diferentes dos sintomas que tinham ocorrido com a insulina anteriormente utilizada. As reacções de hipoglicémia ou hiperglicémia não corrigidas podem causar perda de consciência, coma ou morte.

A administração de doses inadequadas ou a descontinuação do tratamento, especialmente em diabéticos insulino-dependentes, pode conduzir a hiperglicémia e cetoacidose diabética; situações que são potencialmente fatais.

As necessidades de insulina podem estar diminuídas na presença de insuficiência renal.

As necessidades de insulina podem estar diminuídas em doentes com insuficiência hepática devido a uma diminuição da neoglucogénese e do catabolismo da insulina, no entanto em doentes com insuficiência hepática crónica, um agravamento da insulino-resistência, pode levar a um aumento das necessidades de insulina.

As necessidades de insulina podem aumentar durante uma doença ou perturbações emocionais.

No caso dos doentes aumentarem a sua actividade física ou modificarem a dieta habitual, também pode ser necessário ajustar a dose de insulina. Fazer exercício físico imediatamente a seguir às refeições pode aumentar o risco de hipoglicémia.

A administração de insulina lispro a crianças com menos de 12 anos de idade, só deve ser considerada em caso de benefício esperado comparativamente à insulina regular.

### **4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interacção**

As necessidades de insulina podem aumentar com a administração de fármacos com actividade hiperglicemiante, tais como contraceptivos orais, corticosteróides ou terapêutica de substituição da hormona da tiróide, danazol, estimulantes beta-2 (tais como, ritodrina, salbutamol, terbutalina).

As necessidades de insulina podem diminuir na presença de fármacos com actividade hipoglicemiante,

tais como hipoglicemiantes orais salicilatos (p.ex. ácido acetilsalicílico), antibióticos do grupo das sulfonamidas, certos antidepressivos, certos inibidores da enzima de conversão da angiotensina (captopril, enalapril), beta-bloqueadores, octreotido ou álcool.

A mistura do Liprolog Mix50 com outras insulinas ainda não foi estudada.

O médico deve ser consultado em caso de utilização de outros medicamentos em simultâneo com o Liprolog Mix50.

#### **4.6 Gravidez e aleitamento**

Não existe experiência significativa de utilização da insulina lispro na gravidez.

Durante a gravidez é essencial manter um controlo eficaz das doentes tratadas com insulina, (insulino-dependentes ou diabetes gestacional). Geralmente as necessidades de insulina sofrem uma queda no decurso do primeiro trimestre, e sobem durante o segundo e terceiro trimestres. As doentes diabéticas devem ser aconselhadas a informar o seu médico no caso de estarem grávidas ou planearem uma gravidez. É essencial uma monitorização cuidadosa do controlo da glucose, bem como do estado geral de saúde nas doentes diabéticas grávidas..

Pode ser necessário ajustar a dose de insulina e/ou a dieta em doentes diabéticas que estejam a amamentar.

#### **4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas**

A hipoglicémia poderá condicionar a capacidade de concentração e de reacção do doente. Este facto pode constituir um risco em situações nas quais estas capacidades se revistam de maior importância (como é o caso da condução de viaturas ou utilização de máquinas).

Os doentes devem ser avisados para tomarem precauções a fim de evitarem uma hipoglicémia enquanto conduzem. Isto reveste-se de particular importância nos doentes que têm pouca ou nenhuma consciência dos sinais de alarme de hipoglicémia ou que sofrem de frequentes episódios de hipoglicémia. Nestas circunstâncias a necessidade de conduzir deve ser ponderada.

#### **4.8 Efeitos indesejáveis**

A hipoglicémia é o efeito indesejável mais frequente da terapêutica com insulina que um doente diabético pode sofrer. A hipoglicémia grave pode levar à perda de consciência e em casos extremos à morte.

Ocasionalmente, pode ocorrer alergia no local da injeção, que se manifesta por vermelhidão, edema e prurido. Estes sintomas desaparecem habitualmente nalguns dias ou semanas. Nalguns casos, este facto pode estar relacionado com outros factores que não a insulina, tais como a presença de irritantes nos agentes de desinfecção da pele ou uma má técnica de injeção.

Uma alergia sistémica, menos comum, mas potencialmente mais grave, é uma alergia generalizada à insulina. Esta pode provocar um exantema no corpo todo, dificuldade respiratória, pieira, diminuição da pressão arterial, pulso acelerado ou sudação. Casos graves de alergia generalizada podem pôr em risco a vida.

Pode ocorrer lipodistrofia no local da injeção.

#### **4.9 Sobredosagem**

As insulinas não têm uma definição específica de sobredosagem, dado que as concentrações de glucose no soro resultam de interacções complexas entre os níveis de insulina, disponibilidade de glucose e outros processos metabólicos.

Pode ocorrer hipoglicémia como resultado de um excesso da actividade de insulina relativamente à ingestão de alimentos e dispêndio de energias.

A hipoglicémia pode ser acompanhada de indiferença, confusão, palpitações, cefaleia, sudção e vómitos.

Os episódios ligeiros de hipoglicémia responderão à administração oral de glucose, de outro açúcar ou de produtos açucarados.

Pode conseguir-se a correcção da hipoglicémia de gravidade moderada através da administração de glucagina por via intramuscular ou subcutânea, seguida pela administração oral de hidratos de carbono, quando o doente se encontrar suficientemente recuperado. Deve ser administrada uma solução de glucose por via intravenosa aos doentes que não respondam à glucagina.

No caso de doentes em estado de coma, deve administrar-se uma solução de glucagina por via intramuscular ou subcutânea. No entanto, deve administrar-se uma solução de glucose por via intravenosa, se a glucagina não estiver disponível ou se o doente não responder à glucagina. Deve dar-se uma refeição ao doente, logo que este recupere a consciência.

## **5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS**

### **5.1 Propriedades farmacodinâmicas**

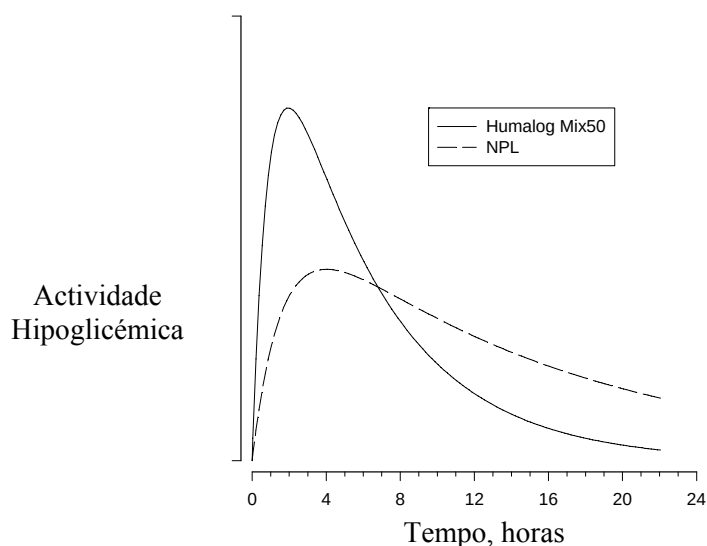
Grupo fármaco-terapêutico: Código ATC: A10A D04.

O Liprolog Mix50 é uma suspensão pré-misturada de insulina lispro (análogo da insulina humana de acção rápida) e suspensão de insulina lispro protamina (análogo de insulina humana de acção intermédia).

A actividade principal da insulina lispro é a regulação do metabolismo da glucose.

Para além desta, as insulinas têm várias acções anabólicas e anti-catabólicas numa variedade de diferentes tecidos. Dentro do tecido muscular, estas incluem aumento do glicogénio, dos ácidos gordos, do glicerol, da síntese proteica e da captação dos aminoácidos, enquanto diminuem a glicogenólise, a gluconeogénese, a cetogénese, a lipólise, o catabolismo proteico e a eliminação dos aminoácidos.

A insulina lispro tem um rápido início de acção (aproximadamente 15 minutos), facto este que permite que seja administrado perto duma refeição (0 a 15 minutos antes da refeição) quando comparado com a insulina regular (30 a 45 minutos antes). O rápido início de acção e do pico de actividade atingido da insulina lispro, é observado após a administração subcutânea do Liprolog Mix50. A NPL tem um perfil de actividade que é muito semelhante ao da insulina basal (NPH) por um período de aproximadamente 15 horas. Na figura abaixo, está ilustrada a farmacodinâmica do Liprolog Mix50 e da NPL.



A representação acima reflecte, a quantidade relativa de glucose no tempo (horas), necessária para manter as concentrações de glucose no sangue do indivíduo perto dos níveis de jejum, e é um indicador do efeito destas insulinas no metabolismo da glucose ao longo do tempo.

A resposta glucodinâmica à insulina lispro não é afectada pela redução da função hepática ou renal. As diferenças glucodinâmicas entre a insulina lispro e a insulina humana solúvel, tal como avaliadas através de um “clamp” da glucose, permaneceram inalteráveis, mesmo perante acentuadas variações da função renal.

## 5.2 Propriedades farmacocinéticas

A farmacocinética da insulina lispro reflecte um composto que é rapidamente absorvido e que atinge picos máximos no sangue 30 a 70 minutos após injeção subcutânea. A farmacocinética da suspensão de insulina lispro protamina, é consistente com a farmacocinética de uma insulina de acção intermédia, como a da NPH. A farmacocinética do Liprolog Mix50 é representativa das propriedades farmacocinéticas individuais dos seus dois componentes. Quando se considera a relevância clínica destas cinéticas, o mais apropriado é examinar as curvas de utilização da glucose (tal como referido em 5.1).

Mesmo em doentes com insuficiência renal, a absorção da insulina lispro é mais rápida do que a da insulina humana solúvel. Em doentes com diabetes mellitus tipo II com diversos graus de insuficiência renal, as diferenças farmacocinéticas entre a insulina lispro e a insulina humana solúvel, geralmente mantiveram-se, mostrando serem independentes da função renal. Também em doentes com insuficiência hepática, a insulina lispro mantém uma absorção e eliminação mais rápida, comparativamente com a insulina humana solúvel.

## 5.3 Dados de segurança pré-clínica

Em testes *in vitro*, incluindo a ligação aos locais receptores da insulina e efeitos nas células em crescimento, a insulina lispro comportou-se de um modo muito semelhante à insulina humana. Os estudos demonstraram também que a dissociação da insulina lispro da ligação ao receptor da insulina é equivalente ao da insulina humana. Estudos toxicológicos agudos, de um mês e de doze meses, não revelaram efeitos toxicológicos significativos.

## **6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS**

### **6.1 Lista dos excipientes**

Cada cartucho contém insulina lispro e os seguintes excipientes:

Sulfato de protamina, m-Cresol [2,20 mg/ml], fenol [1,00 mg/ml], glicerol, fosfato de sódio dibásico. 7H<sub>2</sub>O, óxido de zinco, água para injectáveis. Pode utilizar-se ácido clorídrico e hidróxido de sódio para ajustar o pH a 7,0-7,8.

### **6.2 Incompatibilidades**

A mistura do Liprolog Mix50 com outras insulinas, não foi estudada. Na falta de estudos de compatibilidade, este medicamento não deve ser misturado com outro fármaco.

### **6.3 Prazo de validade**

Dois anos.

Após inserção do cartucho numa caneta, a suspensão deve ser utilizada no prazo de 28 dias, quando conservada a uma temperatura inferior a 30°C.

### **6.4 Precauções especiais de conservação**

Conserve a 2°C - 8°C (num frigorífico).

Não congelar. Não expor ao calor excessivo ou à acção da luz solar directa.

Uma vez em uso os cartuchos podem ser utilizados até 28 dias.

### **6.5 Natureza e conteúdo do recipiente**

A suspensão é acondicionada em cartuchos de vidro Tipo I, fechados com discos de vedação de borracha alobutílica, e êmbolos de cabeça, e fixos com selos de alumínio. Pode ter sido utilizada uma emulsão de dimeticone ou de silicone para vedar o êmbolo do cartucho e/ou o cartucho de vidro.

5 cartuchos de 3 ml de Liprolog Mix50 para utilização numa caneta de 3 ml.

### **6.6 Instruções de utilização, manipulação e eliminação**

Os cartuchos de Liprolog Mix50 são para ser utilizados com uma caneta de marca CE, tal como recomendado na informação fornecida pelo fabricante da caneta.

#### **a) Preparação da Dose**

Os cartuchos que contêm o Liprolog Mix50 devem ser rodadas nas palmas das mãos dez vezes e invertidos 180 ° dez vezes, imediatamente antes de serem utilizados a fim de ressuspender a insulina, até que esta apareça uniformemente turva ou leitosa. Se isto não acontecer, repita a operação atrás descrita até que os componentes do cartucho fiquem misturados. Os cartuchos contêm uma pequena pérola de vidro para ajudar na mistura. Não agite com força, pois pode causar espuma, a qual pode interferir com a medição correcta da dose.

Os cartuchos devem ser examinados com frequência e não devem ser utilizados se apresentarem pedaços de material ou se partículas sólidas se agarrarem ao fundo ou às paredes do cartucho, dando-lhe uma aparência de congelado.

Os cartuchos de Liprolog Mix50 não são concebidos para permitir a mistura de qualquer outra insulina no cartucho.

Os cartuchos não são concebidos para voltarem a ser cheios.

A descrição seguinte é uma descrição geral. Devem seguir-se as instruções do fabricante incluídas

com cada uma das canetas, no que diz respeito à colocação do cartucho, colocação da agulha e administração da injeção de insulina.

**b) Administração da dose**

1. Lave as mãos
2. Escolha um sítio para a injeção.
3. Desinfecte a pele com um algodão embebido em álcool.
4. Retire a tampa exterior da agulha
5. Estabilize a pele, esticando-a ou fazendo uma grande prega cutânea . Insira a agulha conforme lhe indicaram.
6. Carregue no botão
7. Retire a agulha e aplique uma leve pressão no ponto da injeção, durante alguns segundos. Não esfregue a área.
8. Utilizando a tampa exterior da agulha, desenrosque a agulha e deite-a fora de modo seguro.
9. Os locais da injeção devem ser rodados de modo que o mesmo local não seja utilizado mais do que, aproximadamente, uma vez por mês.

**c) Mistura de insulinas**

Não misture insulina em frascos-ampola com insulina em cartuchos.

**7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Eli Lilly Nederland B.V., Grootslag 1-5, 3991 RA Houten, Holanda

**8. NÚMERO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

**9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

**10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO**

## 1. DENOMINAÇÃO DO MEDICAMENTO

Liprolog-Pen 100 U/ml, solução injectável

## 2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

| <u>Substância activa</u> | <u>Quantidade por ml</u> |
|--------------------------|--------------------------|
|--------------------------|--------------------------|

|                                                                              |       |
|------------------------------------------------------------------------------|-------|
| Insulina lispro<br>(de origem DNA recombinante produzida na <i>E. coli</i> ) | 100 U |
|------------------------------------------------------------------------------|-------|

A concentração de insulina lispro ([Lys (B28), Pro (B29)] análogo de insulina humana) é de 3,5 mg por ml na apresentação de 100U/ml.

Para os excipientes, ver a secção 6.1.

## 3. FORMA FARMACÊUTICA

Solução injectável. Liprolog-Pen é uma solução aquosa estéril, límpida e incolor.

## 4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

### 4.1 Indicações terapêuticas

Para o tratamento de adultos e crianças com diabetes mellitus que necessitam de insulina para manter a homeostase normal da glucose. Liprolog-Pen também está indicado na estabilização inicial da diabetes mellitus.

### 4.2 Posologia e modo de administração

A posologia deve ser determinada pelo médico, de acordo com as necessidades do doente.

O Liprolog pode ser administrado pouco tempo antes das refeições. Quando necessário o Liprolog pode ser administrado logo após as refeições. Liprolog pode ser administrado conjuntamente com uma insulina de acção mais longa. As preparações de Liprolog devem ser administradas por meio de injeção subcutânea ou por via subcutânea por bomba de perfusão contínua (veja a secção 6.6 d), mas podem também, embora não seja recomendado, ser administradas por injeção intramuscular.

A administração subcutânea deve ser feita no braço, na coxa, na nádega ou no abdómen. Deve variar-se rotativamente o local de administração da injeção, de forma a que o mesmo sítio não seja utilizado mais do que, aproximadamente, uma vez por mês.

Deve ter-se o máximo cuidado ao injectar o Liprolog-Pen, a fim de assegurar que não seja perfurado nenhum vaso sanguíneo. Após a injeção, o local não deve ser massajado.

O Liprolog-Pen actua rapidamente e tem uma duração de actividade mais curta (2 a 5 horas), em comparação com a insulina regular. Este rápido início de actividade, permite que uma injeção de Liprolog (ou, no caso de administração por perfusão contínua, um bólus de Liprolog), seja administrado muito próximo da hora das refeições. O tempo de acção de qualquer insulina pode variar consideravelmente de indivíduo para indivíduo ou em ocasiões diferentes no mesmo indivíduo. Tal como acontece com todas as preparações de insulina, a duração de acção do Liprolog-Pen está dependente da dose, local da injeção, irrigação sanguínea, temperatura e actividade física.

A conselho do médico, o Liprolog pode ser administrado em combinação com uma insulina humana

de acção prolongada.

### **4.3 Contra-indicações**

Hipoglicémia.

Hipersensibilidade à insulina lispro ou a qualquer dos excipientes.

### **4.4 Advertências e precauções especiais de utilização**

A transferência de doentes para outro tipo ou marca de insulina deve ser feita sob rigorosa vigilância médica. Mudanças de dosagem, marca (fabricante), tipo (regular, NPH, lenta, etc), espécie (animal, humana, análogo de insulina humana) e/ou método de fabrico (DNA recombinante versus insulina de origem animal), pode resultar na necessidade de mudança da posologia.

Os doentes que tomam Liprolog-Pen podem necessitar de uma mudança de dosagem comparativamente à da sua insulina habitual. No caso de ser necessário um ajuste, este pode ocorrer logo na primeira dose ou, durante as primeiras semanas ou meses.

Os doentes cuja glicémia tenha melhorado de forma acentuada, por exemplo, por terapêutica intensa com insulina, podem perder em parte, ou na totalidade, os sintomas de alerta de hipoglicémia, devendo ser informados deste facto.

Alguns doentes que sofreram reacções hipoglicémicas após mudança de insulina de origem animal para insulina humana relataram que os primeiros sintomas de alerta de hipoglicémia foram menos pronunciados ou diferentes dos sintomas que tinham ocorrido com a insulina anteriormente utilizada. As reacções de hipoglicémia ou hiperglicémia não corrigidas podem causar perda de consciência, coma ou morte.

A administração de doses inadequadas ou a descontinuação do tratamento, especialmente em diabéticos insulino-dependentes, pode conduzir a hiperglicémia e cetoacidose diabética; situações que são potencialmente fatais.

As necessidades de insulina podem estar diminuídas na presença de insuficiência renal. As necessidades de insulina podem estar diminuídas em doentes com insuficiência hepática devido a uma diminuição da neoglucogénese e do catabolismo da insulina, no entanto em doentes com insuficiência hepática crónica, um agravamento da insulino-resistência, pode levar a um aumento das necessidades de insulina.

As necessidades de insulina podem aumentar durante uma doença ou perturbações emocionais.

No caso dos doentes aumentarem a sua actividade física ou modificarem a dieta habitual, também pode ser necessário ajustar a dose de insulina. Fazer exercício físico imediatamente a seguir às refeições pode aumentar o risco de hipoglicémia. Uma consequência da farmacodinamia dos análogos de insulina de acção rápida é que, no caso de ocorrer hipoglicémia, esta pode ocorrer mais cedo após uma injeção, comparativamente com a insulina humana solúvel.

O Liprolog só deve ser utilizado em crianças como substituição da insulina solúvel quando uma rápida acção da insulina possa ser benéfica. Por exemplo o momento das injeções em relação às refeições.

### **4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interacção**

As necessidades de insulina podem aumentar com a administração de medicamentos com actividade hiperglicemiante, tais como contraceptivos orais, corticosteróides ou terapêutica de substituição da hormona da tiróide, danazol, estimulantes beta-2 (tais como, ritodrina, salbutamol, terbutalina).

As necessidades de insulina podem diminuir na presença de medicamentos com actividade



hipoglicemiante, tais como hipoglicemiantes orais, salicilatos (por exemplo o ácido acetilsalicílico), antibióticos do grupo das sulfonamidas, certos antidepressivos, certos inibidores da enzima de conversão da angiotensina (captopril, enalapril), beta-bloqueantes, octreotido ou álcool.

O Liprolog-Pen não deve ser misturado com insulinas de origem animal.

O médico deve ser informado da utilização de outros medicamentos em simultâneo com o Liprolog-Pen.

#### **4.6 Gravidez e aleitamento**

Não existe experiência significativa com insulina lispro na gravidez.

Durante a gravidez é essencial controlar bem as doentes tratadas com insulina, (insulino-dependentes ou diabetes gravídica). Geralmente as necessidades de insulina sofrem uma queda no decurso do primeiro trimestre e sobem durante o segundo e terceiro trimestres. As doentes diabéticas devem ser instruídas para informarem o médico no caso de estarem grávidas ou planearem uma gravidez. É essencial uma monitorização cuidadosa do controlo da glucose, bem como do estado geral de saúde nas doentes diabéticas grávidas.

Pode ser necessário ajustar a dose de insulina e/ou a dieta em diabéticas que estejam a amamentar.

#### **4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas**

A hipoglicémia poderá condicionar a capacidade de concentração e de reacção do doente. Este facto pode constituir um risco em situações nas quais estas capacidades se revistam de maior importância (como é o caso da condução de viaturas ou utilização de máquinas).

Os doentes devem ser avisados para tomarem precauções a fim de evitarem uma hipoglicémia enquanto conduzem. Isto reveste-se de particular importância nos doentes que têm pouca ou nenhuma consciência dos sinais de alarme de hipoglicémia ou que sofrem de frequentes episódios de hipoglicémia. Nestas circunstâncias a necessidade de conduzir deve ser ponderada.

#### **4.8 Efeitos indesejáveis**

A hipoglicémia é o efeito indesejável mais frequente da terapêutica com insulina que um doente com diabetes pode sofrer. A hipoglicémia grave pode levar à perda de consciência e, em casos extremos, à morte.

Ocasionalmente, pode ocorrer alergia no local da injeção, como por exemplo, vermelhidão, tumefacção e prurido. Estes sintomas desaparecem habitualmente nalguns dias ou semanas. Em certos casos, este facto pode estar relacionado com outros factores que não a insulina, tais como a presença de irritantes no desinfectante da pele ou má técnica de injeção. Alergia sistémica, menos comum, mas potencialmente mais grave, é uma alergia generalizada à insulina. Esta pode provocar *rash* no corpo todo, dispneia, pieira, diminuição da tensão arterial, taquicardia ou sudação. Casos graves de alergia generalizada podem pôr a vida em perigo.

Pode ocorrer lipodistrofia no local de injeção.

#### **4.9 Sobredosagem**

As insulinas não têm uma definição específica de sobredosagem, dado que as concentrações de glucose no soro resultam de interações complexas entre os níveis de insulina, a disponibilidade de glucose e outros processos metabólicos. Pode ocorrer hipoglicémia, como resultado de um excesso de actividade de insulina, em função da ingestão de alimentos e dispêndio de energias.

A hipoglicémia pode ser acompanhada de indiferença, confusão, palpitações, cefaleias, sudação e

vómitos.

Episódios ligeiros de hipoglicémia responderão à administração oral de glucose, de outro açúcar ou de produtos açucarados.

Pode conseguir-se a correcção da hipoglicémia de gravidade moderada através da administração de glucagina por via intramuscular ou subcutânea, seguida pela administração oral de hidratos de carbono, quando o doente se encontrar suficientemente recuperado. Deve ser administrada uma solução de glucose por via intravenosa aos doentes que não respondam à glucagina.

No caso de doentes em estado de coma, deve administrar-se uma solução de glucagina por via intramuscular ou subcutânea. No entanto, deve administrar-se uma solução de glucose por via intravenosa, se a glucagina não estiver disponível ou se o doente não responder à glucagina. Deve dar-se uma refeição ao doente, logo que este recupere a consciência.

## 5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

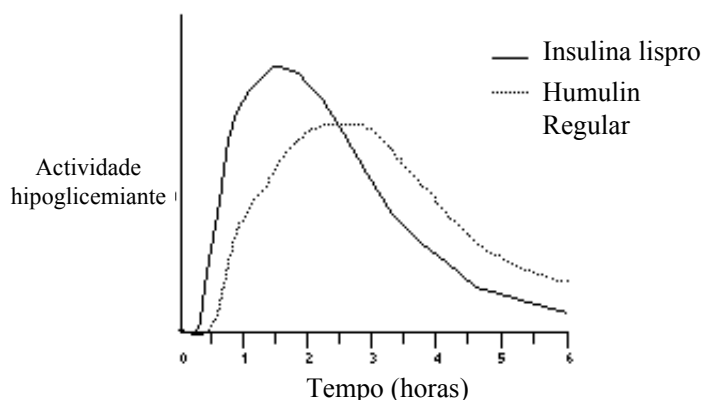
### 5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo fármaco-terapêutico: análogo da insulina humana de acção rápida, código ATC A10A B04.

A actividade principal da insulina lispro é a regulação do metabolismo da glucose.

Para além desta, as insulinas têm várias acções anabólicas e anti-catabólicas numa variedade de diferentes tecidos. Dentro do tecido muscular, estas incluem, aumento do glicogénio, dos ácidos gordos, do glicerol, da síntese proteica e da captação de aminoácidos, enquanto que diminuem a glicogenólise, a gluconeogénese, a cetogénese, a lipólise, o catabolismo proteico e a libertação de aminoácidos.

A insulina lispro tem um rápido início de acção (aproximadamente 15 minutos), facto este que permite que seja administrada mais perto da refeição (0 a 15 minutos antes da refeição) quando comparada com a insulina regular (30 a 45 minutos antes). A insulina lispro actua rapidamente e tem uma duração de actividade mais curta (2 a 5 horas), quando comparada com a insulina regular. Tal como todas as preparações de insulina, a duração da acção da insulina lispro pode variar de indivíduo para indivíduo ou em alturas diferentes no mesmo indivíduo e depende da dose, do local da injeção, irrigação sanguínea, temperatura e actividade física. O perfil de actividade típico após uma injeção subcutânea, está ilustrado abaixo.



A representação acima reflecte, a quantidade relativa de glucose no tempo (horas), necessária para manter as concentrações de glucose no sangue do indivíduo, perto dos níveis de jejum e é um

indicador do efeito destas insulinas no metabolismo da glucose, ao longo do tempo.

Foram efectuados ensaios clínicos em crianças (61 doentes com idades compreendidas entre os 2 e os 11 anos) e em crianças e adolescentes (481 doentes com idades compreendidas entre os 9 e os 19 anos), comparando a insulina lispro com a insulina humana solúvel. O perfil farmacodinâmico da insulina lispro em crianças é semelhante ao verificado nos adultos.

Quando utilizada em bombas de perfusão subcutâneas, o tratamento com insulina lispro revelou originar uma redução dos níveis de hemoglobina glicosada comparada com a insulina solúvel. Num estudo de dupla ocultação cruzado, após 12 semanas de tratamento, a insulina lispro reduziu os níveis de hemoglobina glicosada em 0,37 pontos percentuais comparada com 0,03 pontos percentuais da insulina humana ( $p=0,004$ ).

A resposta glucodinâmica à insulina lispro não é afectada pela redução da função hepática ou renal. As diferenças glucodinâmicas entre a insulina lispro e a insulina humana solúvel, tal como avaliadas através de um “clamp” da glucose, permaneceram inalteráveis, mesmo perante acentuadas variações da função renal.

## **5.2 Propriedades farmacocinéticas**

A farmacocinética da insulina lispro é a própria de um composto que é rapidamente absorvido e que atinge picos máximos no sangue, 30 a 70 minutos após injeção subcutânea. Quando se considera a relevância clínica destas cinéticas, o mais apropriado é examinar as curvas de utilização da glucose (tal como referido em 5.1).

Mesmo em doentes com insuficiência renal, a absorção da insulina lispro é mais rápida do que a da insulina humana solúvel. Em doentes com diabetes mellitus tipo II com diversos graus de insuficiência renal, as diferenças farmacocinéticas entre a insulina lispro e a insulina humana solúvel, geralmente mantiveram-se, mostrando serem independentes da função renal. Também em doentes com insuficiência hepática, a insulina lispro mantém uma absorção e eliminação mais rápida, comparativamente com a insulina humana solúvel.

## **5.3 Dados de segurança pré-clínica**

Em testes *in vitro*, incluindo a ligação aos receptores da insulina e efeitos nas células em crescimento, a insulina lispro comportou-se de um modo muito semelhante à insulina humana. Os estudos demonstraram também que a dissociação da insulina lispro da ligação ao receptor da insulina é equivalente ao da insulina humana. Estudos toxicológicos agudos, de um mês e de doze meses, não revelaram efeitos toxicológicos significativos.

# **6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS**

## **6.1 Lista dos excipientes**

Cada cartucho contém insulina lispro e os seguintes excipientes:

m-Cresol destilado [3,15 mg/ml], glicerol, fosfato de sódio dibásico.  $7H_2O$ , óxido de zinco, água para injectáveis. Pode utilizar-se ácido clorídrico e hidróxido de sódio para ajustar o pH a 7,0-7,8.

## **6.2 Incompatibilidades**

As preparações de Liprolog-Pen não devem ser misturadas com insulinas de origem animal. Este medicamento não deve ser misturado com outros fármacos, exceptuando os indicados em 6.6.

## **6.3 Prazo de validade**

2 anos.

Após a primeira utilização da caneta, a solução deve ser utilizada no prazo de 28 dias, quando

conservada a uma temperatura inferior a 30°C.

#### **6.4 Precauções especiais de conservação**

Conserve a 2°C - 8°C, (num frigorífico). Não congele. Não exponha ao calor excessivo ou à luz solar directa. Uma vez em uso as canetas podem ser utilizadas até 28 dias.

#### **6.5 Natureza e conteúdo do recipiente**

A solução é acondicionada em cartuchos de vidro Tipo I, selados com discos de vedação em borracha butílica ou alobutílica e êmbolos de cabeça e fixados com selos de alumínio. Pode ser utilizada uma emulsão de dimeticone ou de silicone para vedar o êmbolo do cartucho e/ou o cartucho de vidro. Os cartuchos são selados numa caneta injectora descartável. As agulhas não estão incluídas.

5 Canetas Pen de 3 ml.

#### **6.6 Instruções de utilização, manipulação e eliminação**

##### **a) Preparação da Dose**

1. Examine a solução de Liprolog-Pen.

Esta deve ser límpida e incolor. Não utilize o Liprolog-Pen se tiver um aspecto turvo, opalescente ou ligeiramente corado ou se forem visíveis partículas sólidas.

2. Coloque a agulha.

Limpe o selo de borracha com álcool. Retire a lingueta de papel da agulha com tampa. Mantendo a tampa da agulha enrosque-a no sentido dos ponteiros do relógio na caneta até estar apertada. Segure a caneta com a agulha virada para cima e retire a tampa exterior e a capa interior da agulha.

3. Purgamento da caneta Pen (verificação do fluxo da insulina).

- (a) A seta deverá estar visível no mostrador posológico. Se a seta não estiver presente, rode o botão doseador no sentido dos ponteiros do relógio até a seta aparecer e sentir a saliência ou estar visualmente alinhada.
- (b) Puxe o botão doseador para fora (na direcção da seta) até aparecer um "0" no mostrador posológico. A dose não pode ser marcada até que o botão doseador seja puxado para fora.
- (c) Rode o botão doseador na direcção dos ponteiros do relógio até aparecer um "2" no mostrador posológico.
- (d) Segure a caneta com a agulha virada para cima e bata com cuidado na parte transparente do invólucro do cartucho com o dedo, de modo a que qualquer bolha de ar se desloque para o topo. Prima completamente o botão injectador até sentir ou ouvir um click. Deverá ver uma gota de insulina na ponta da agulha. Se não aparecer insulina, repita o procedimento até aparecer insulina.
- (e) Purgue sempre a caneta (verifique o fluxo de insulina) antes de cada injeção. O não purgamento da caneta pode resultar numa dose incorrecta.

4. Marcação da dose.

- (a) Rode o botão doseador na direcção dos ponteiros do relógio até a seta aparecer no mostrador posológico e sentir a saliência ou estar visualmente alinhada.

- (b) Puxe o botão doseador para fora (na direcção da seta) até aparecer um "0" no mostrador posológico. A dose não pode ser marcada até que o botão doseador seja puxado para fora.
- (c) Rode o botão doseador na direcção dos ponteiros do relógio até a dose aparecer no mostrador posológico. Se marcar uma dose demasiado alta, rode o botão para trás (no sentido contrário ao dos ponteiros do relógio) até que a dose correcta apareça no mostrador. Não pode ser marcada uma dose superior ao número de unidades que restam no cartucho.

**b) Administração da dose**

1. Lave as mãos.
2. Escolha o local para a injeção.
3. Desinfecte a pele com um algodão embebido em álcool.
4. Retire a tampa da agulha.
5. Estabilize a pele, esticando-a ou fazendo uma grande prega cutânea . Espete a agulha e injecte de acordo com as instruções.
6. Prima o botão injector para baixo com o polegar (até ouvir ou sentir um click); espere 5 segundos.
7. Retire a agulha e aplique uma leve pressão no ponto da injeção, durante alguns segundos. Não esfregue a área.
8. Imediatamente após uma injeção utilize a tampa exterior da agulha para desenroscar a agulha. Retire a agulha da caneta. Isto assegurará a esterilidade e evitará o derrame, reentrada de ar e o potencial entupimento da agulha. Não torne a usar a agulha. Deite-a fora de modo seguro. As agulhas e as canetas não devem ser partilhadas.

A caneta previamente cheia pode ser utilizada até estar vazia. Por favor deite-a fora ou recicle-a de modo apropriado.

9. Reponha a tampa na caneta.
10. Os locais da injeção devem ser mudados de modo a que o mesmo local não seja utilizado mais do que, aproximadamente uma vez por mês.
11. O botão injector deverá estar completamente premido antes de voltar a usar a caneta.

**c) Mistura de insulinas**

Não misture insulina em frascos com insulina em cartuchos.

**d) Utilização do Liprolog numa bomba de perfusão de insulina**

Podem utilizar-se as bombas de perfusão de insulina Minimed e Disetronic, para administrar a insulina lispro por perfusão. Leia e siga as instruções que acompanham a bomba de perfusão. Utilize o reservatório e o catéter correctos para a bomba. Mude o conjunto de perfusão cada 48 horas. Use a técnica asséptica quando introduzir o conjunto de perfusão. Na eventualidade de um episódio de hipoglicémia, a perfusão deve ser interrompida até que o episódio esteja resolvido. No caso de ocorrerem repetidos ou graves baixos níveis de glucose no sangue, informe o seu médico e considere a necessidade de reduzir ou interromper a sua perfusão de insulina. Um mau funcionamento ou obstrução do conjunto de perfusão pode resultar numa rápida subida dos níveis de glucose. No caso de suspeita de interrupção do fluxo de insulina, siga as instruções na literatura do produto e, se

apropriado, informe o seu médico. Quando utilizado com uma bomba de perfusão de insulina, Liprolog não deve ser misturado com qualquer outra insulina.

**7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Eli Lilly Nederland B.V., Grootslag 1-5, 3991 RA Houten, Holanda

**8. NÚMERO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

**9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

**10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO**

## 1. DENOMINAÇÃO DO MEDICAMENTO

Liprolog Mix25 100 U/ml Pen, suspensão injectável

## 2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

| <u>Substância activa</u> | <u>Quantidade por ml</u> |
|--------------------------|--------------------------|
|--------------------------|--------------------------|

|                                                                              |       |
|------------------------------------------------------------------------------|-------|
| Insulina lispro<br>(de origem DNA recombinante produzida na <i>E. coli</i> ) | 100 U |
|------------------------------------------------------------------------------|-------|

A concentração de insulina lispro ([Lys (B28), Pro (B29)] análogo de insulina humana) é de 3,5 mg por ml na apresentação de 100U/ml.

O Liprolog Mix25 consiste em 25% de insulina lispro solúvel e 75% de suspensão de insulina lispro protamina.

Para os excipientes, ver a secção 6.1.

## 3. FORMA FARMACÊUTICA

Suspensão injectável. Liprolog Mix25 é uma suspensão, branca, estéril..

## 4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

### 4.1 Indicações terapêuticas

Liprolog Mix25 está indicado no tratamento de doentes com diabetes mellitus que necessitam de insulina para manter a homeostase normal da glucose.

### 4.2 Posologia e modo de administração

A posologia deve ser determinada pelo médico, de acordo com as necessidades do doente.

O Liprolog Mix25 pode ser administrado pouco tempo antes das refeições. Quando necessário o Liprolog Mix25 pode ser administrado logo após as refeições.

O Liprolog Mix25 deve ser administrado apenas por meio de injeções subcutâneas. Em nenhuma circunstância o Liprolog Mix25 deve ser administrado por via intravenosa.

A administração subcutânea deve ser feita nos braços, nas coxas, nas nádegas ou no abdómen. Deve variar-se rotativamente o local de administração da injeção, de forma a que o mesmo sítio não seja utilizado mais do que aproximadamente uma vez por mês.

Deve ter-se o máximo cuidado ao injectar o Liprolog Mix25, a fim de assegurar que não seja perfurado nenhum vaso sanguíneo. Após a injeção, o local da injeção não deve ser massajado.

O rápido início de actividade e do pico atingido do próprio Liprolog, observa-se após a administração subcutânea do Liprolog Mix25. Isto permite que o Liprolog Mix25 seja administrado muito próximo da hora das refeições. A duração da acção da suspensão de insulina lispro protamina (NPL) componente do Liprolog Mix25, é similar ao da insulina basal (NPH). A duração da acção de qualquer insulina pode variar consideravelmente de individuo para individuo ou em ocasiões diferentes no mesmo individuo.

Tal como acontece com todas as preparações de insulina, a duração de acção do Liprolog Mix25 está dependente da dose, local da injeção, aporte de sangue, temperatura e actividade física.

### **4.3 Contra-indicações**

Hipoglicémia.

Hipersensibilidade à insulina lispro ou a qualquer dos seus excipientes.

### **4.4 Advertências e precauções especiais de utilização**

Em nenhuma circunstância o Liprolog Mix25 deve ser administrado por via intravenosa.

A transferência de doentes para outro tipo ou marca de insulina deve ser feita sob rigorosa vigilância médica. Mudanças de dosagem, marca (fabricante), tipo (regular, NPH, lenta, etc), espécie (animal, humana, análogo de insulina humana) e/ou método de fabrico (DNA recombinante versus insulina de origem animal), pode resultar numa necessidade de mudança de dosagem.

Os doentes que tomam Liprolog Mix25 podem necessitar de uma mudança de dosagem comparativamente à da sua insulina habitual. No caso de ser necessário um ajuste, este pode ocorrer logo na primeira dose ou durante as primeiras semanas ou meses.

Os doentes cujo nível de glucose no sangue tenha melhorado de forma acentuada, isto é, por terapêutica intensa com insulina, podem perder em parte, ou na totalidade, os sintomas de alerta associados à hipoglicémia, devendo ser informados desse facto.

Os poucos doentes que sofreram reacções hipoglicémicas após mudança de uma insulina de origem animal para uma insulina humana, relataram que os primeiros sintomas de alerta de hipoglicémia foram menos pronunciados ou diferentes dos sintomas que tinham ocorrido com a insulina previamente utilizada. As reacções de hipoglicémia ou hiperglicémia não corrigidas, podem causar perda de consciência, coma ou morte.

A utilização de doses inadequadas ou a descontinuação do tratamento, especialmente nos diabéticos insulino-dependentes, pode levar a uma hiperglicémia e cetoacidose diabética; tais condições são potencialmente fatais.

As necessidades de insulina podem estar diminuídas na presença de insuficiência renal.

As necessidades de insulina podem estar diminuídas em doentes com insuficiência hepática devido a uma diminuição da neoglucogénese e do catabolismo da insulina, no entanto em doentes com insuficiência hepática crónica, um agravamento da insulino-resistência, pode levar a um aumento das necessidades de insulina.

As necessidades de insulina podem aumentar no decorrer de uma doença ou perturbações emocionais.

No caso dos doentes aumentarem a sua actividade física ou modificarem a dieta habitual, pode ser necessário proceder-se ao ajuste da dose de insulina. Fazer exercício físico imediatamente a seguir às refeições pode aumentar o risco de hipoglicémia.

A administração de insulina lispro a crianças com menos de 12 anos de idade, só deve ser considerada em caso de benefício esperado comparativamente à insulina regular.

### **4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interacção**

As necessidades de insulina podem aumentar com a administração de fármacos com actividade hiperglicemiante, tais como contraceptivos orais, corticosteróides ou terapêutica de substituição da hormona da tiróide, danazol, estimulantes beta-2 (tais como, ritodrina, salbutamol, terbutalina).

As necessidades de insulina podem diminuir na presença de fármacos com actividade hipoglicemiante, tais como hipoglicemiantes orais, salicilatos (p.ex. ácido acetilsalicílico), antibióticos do grupo das



sulfonamidas, e certos antidepressivos, certos inibidores da enzima de conversão da angiotensina (captopril, enalapril), beta-bloqueadores, octreotido ou álcool.

A mistura do Liprolog Mix25 com outras insulinas ainda não foi estudada.

O médico deve ser consultado em caso de utilização de outros medicamentos em simultâneo com o Liprolog Mix25 100 U/ml Pen.

#### **4.6 Gravidez e aleitamento**

Não existe uma experiência significativa de utilização da insulina lispro durante a gravidez.

Durante a gravidez é essencial manter um controlo eficaz das doentes tratadas com insulina, (insulino-dependentes ou diabetes gestacional). Geralmente as necessidades de insulina sofrem uma queda no decurso do primeiro trimestre, e sobem durante o segundo e terceiro trimestres. As doentes diabéticas devem ser aconselhadas a informar o seu médico no caso de estarem grávidas ou planearem uma gravidez. É essencial uma monitorização cuidadosa do controlo da glucose, bem como do estado geral de saúde nas doentes diabéticas grávidas.

Pode ser necessário ajustar a dose de insulina e/ou a dieta em doentes diabéticas que estejam a amamentar.

#### **4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas**

A hipoglicémia poderá condicionar a capacidade de concentração e de reacção do doente. Este facto pode constituir um risco em situações nas quais estas capacidades se revistam de maior importância (como é o caso da condução de viaturas ou utilização de máquinas).

Os doentes devem ser avisados para tomarem precauções a fim de evitarem uma hipoglicémia enquanto conduzem. Isto reveste-se de particular importância nos doentes que têm pouca ou nenhuma consciência dos sinais de alarme de hipoglicémia ou que sofrem de frequentes episódios de hipoglicémia. Nestas circunstâncias a necessidade de conduzir deve ser ponderada.

#### **4.8 Efeitos indesejáveis**

A hipoglicémia é o efeito indesejável mais frequente da terapêutica com insulina que um doente diabético pode sofrer. A hipoglicémia grave pode levar à perda de consciência e em casos extremos à morte.

Ocasionalmente, pode ocorrer alergia no local da injeção, que se manifesta por vermelhidão, edema e prurido. Estes sintomas desaparecem habitualmente nalguns dias ou semanas. Nalguns casos, este facto pode estar relacionado com outros factores que não a insulina, tais como a presença de irritantes nos agentes de desinfecção da pele ou uma má técnica de injeção.

Uma alergia sistémica, menos comum, mas potencialmente mais grave, é uma alergia generalizada à insulina. Esta pode provocar um exantema no corpo todo, dificuldade respiratória, pieira, diminuição da pressão arterial, pulso acelerado ou sudação. Casos graves de alergia generalizada podem pôr em risco a vida.

Pode ocorrer lipodistrofia no local da injeção.

#### **4.9 Sobredosagem**

As insulinas não têm uma definição específica de sobredosagem, dado que as concentrações de glucose no soro resultam de interacções complexas entre os níveis de insulina, disponibilidade de glucose e outros processos metabólicos.

Pode ocorrer hipoglicémia como resultado de um excesso da actividade de insulina relativamente à

ingestão de alimentos e dispêndio de energias.

A hipoglicémia pode ser acompanhada de indiferença, confusão, palpitações, cefaleia, sudção e vômitos.

Os episódios ligeiros de hipoglicémia responderão à administração oral de glucose, de outro açúcar ou de produtos açucarados.

Pode conseguir-se a correcção da hipoglicémia de gravidade moderada através da administração de glucagina por via intramuscular ou subcutânea, seguida pela administração oral de hidratos de carbono, quando o doente se encontrar suficientemente recuperado. Deve ser administrada uma solução de glucose por via intravenosa aos doentes que não respondam à glucagina.

No caso de doentes em estado de coma, deve administrar-se uma solução de glucagina por via intramuscular ou subcutânea. No entanto, deve administrar-se uma solução de glucose por via intravenosa, se a glucagina não estiver disponível ou se o doente não responder à glucagina. Deve dar-se uma refeição ao doente, logo que este recupere a consciência.

## **5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS**

### **5.1 Propriedades farmacodinâmicas**

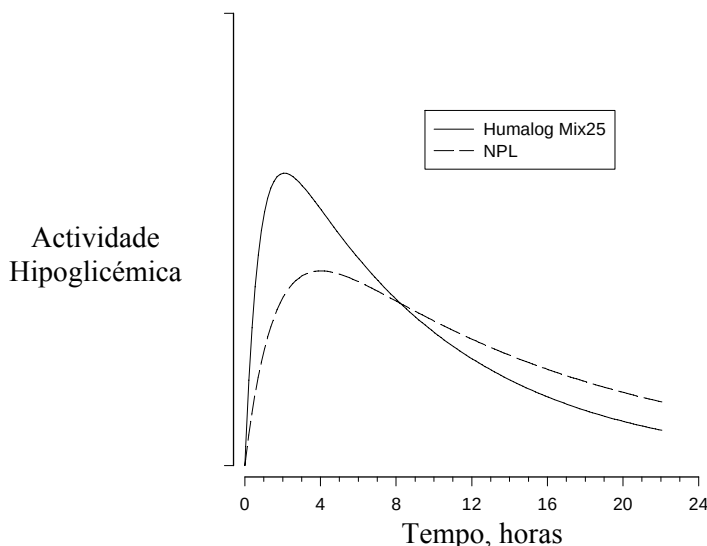
Grupo fármaco-terapêutico:

O Liprolog Mix25 é uma suspensão pré-misturada de insulina lispro (análogo da insulina humana de acção rápida) e suspensão de insulina lispro protamina (análogo de insulina humana de acção intermédia). Código ATC: A10AD04.

A actividade principal da insulina lispro é a regulação do metabolismo da glucose.

Para além desta, as insulinas têm várias acções anabólicas e anti-catabólicas numa variedade de diferentes tecidos. Dentro do tecido muscular, estas incluem aumento do glicogénio, dos ácidos gordos, do glicerol, da síntese proteica e da captação dos aminoácidos, enquanto diminuem a glicogenólise, a gluconeogénese, a cetogénese, a lipólise, o catabolismo proteico e a eliminação dos aminoácidos.

A insulina lispro tem um rápido início de acção (aproximadamente 15 minutos), facto este que permite que seja administrado perto duma refeição (0 a 15 minutos antes da refeição) quando comparado com a insulina regular (30 a 45 minutos antes). O rápido início de acção e do pico de actividade atingido da insulina lispro, é observado após a administração subcutânea do Liprolog Mix25. A NPL tem um perfil de actividade que é muito semelhante ao da insulina basal (NPH) por um período de aproximadamente 15 horas. Na figura abaixo, está ilustrada a farmacodinâmica do Liprolog Mix25 e da NPL.



A representação acima reflecte, a quantidade relativa de glucose no tempo (horas), necessária para manter as concentrações de glucose no sangue do indivíduo perto dos níveis de jejum, e é um indicador do efeito destas insulinas no metabolismo da glucose ao longo do tempo.

A resposta glucodinâmica à insulina lispro não é afectada pela redução da função hepática ou renal. As diferenças glucodinâmicas entre a insulina lispro e a insulina humana solúvel, tal como avaliadas através de um “clamp” da glucose, permaneceram inalteráveis, mesmo perante acentuadas variações da função renal.

## 5.2 Propriedades farmacocinéticas

A farmacocinética da insulina lispro reflecte um composto que é rapidamente absorvido e que atinge picos máximos no sangue 30 a 70 minutos após injeção subcutânea. A farmacocinética da suspensão de insulina lispro protamina, é consistente com a farmacocinética de uma insulina de acção intermédia, como a da NPH. A farmacocinética do Liprolog Mix25 é representativa das propriedades farmacocinéticas individuais dos seus dois componentes. Quando se considera a relevância clínica destas cinéticas, o mais apropriado é examinar as curvas de utilização da glucose (tal como referido em 5.1).

Mesmo em doentes com insuficiência renal, a absorção da insulina lispro é mais rápida do que a da insulina humana solúvel. Em doentes com diabetes mellitus tipo II com diversos graus de insuficiência renal, as diferenças farmacocinéticas entre a insulina lispro e a insulina humana solúvel, geralmente mantiveram-se, mostrando serem independentes da função renal. Também em doentes com insuficiência hepática, a insulina lispro mantém uma absorção e eliminação mais rápida, comparativamente com a insulina humana solúvel.

## 5.3 Dados de segurança pré-clínica

Em testes *in vitro*, incluindo a ligação aos locais receptores da insulina e efeitos nas células em crescimento, a insulina lispro comportou-se de um modo muito semelhante à insulina humana. Os estudos demonstraram também que a dissociação da insulina lispro da ligação ao receptor da insulina é equivalente ao da insulina humana. Estudos toxicológicos agudos, de um mês e de doze meses, não revelaram efeitos toxicológicos significativos.

## **6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS**

### **6.1 Lista dos excipientes**

Cada cartucho contém insulina lispro e os seguintes excipientes:

Sulfato de protamina, m-Cresol [1,76 mg/ml], fenol [0,80 mg/ml], glicerol, fosfato de sódio dibásico. 7H<sub>2</sub>O, óxido de zinco, água para injectáveis. Pode utilizar-se ácido clorídrico e hidróxido de sódio para ajustar o pH a 7,0-7,8.

### **6.2 Incompatibilidades**

A mistura do Liprolog Mix25 com outras insulinas, não foi estudada. Na falta de estudos de compatibilidade, este medicamento não deve ser misturado com outro fármaco.

### **6.3 Prazo de validade**

Dois anos.

Após a primeira utilização da caneta, a suspensão deve ser utilizada no prazo de 28 dias, quando conservada a uma temperatura inferior a 30°C.

### **6.4 Precauções especiais de conservação**

Conserve a 2 °C - 8° C (num frigorífico).

Não congelar. Não expor ao calor excessivo ou à acção da luz solar directa.

Uma vez em uso as canetas podem ser utilizadas até 28 dias.

### **6.5 Natureza e conteúdo do recipiente**

A suspensão é acondicionada em cartuchos de vidro Tipo I, fechados com discos de vedação de borracha alobutílica, e êmbolos de cabeça, e fixos com selos de alumínio. Pode ter sido utilizada uma emulsão de dimeticone ou de silicone para vedar o êmbolo do cartucho e/ou o cartucho de vidro. Os cartuchos de 3 ml são selados numa caneta injectora descartável, denominada “ Pen”. As agulhas não estão incluídas.

5 canetas Pen de 3 ml de Liprolog Mix25 100 U/ml

### **6.6 Instruções de utilização, manipulação e eliminação**

#### **a) Preparação da Dose**

1. Examine a caneta Liprolog Mix25 100 U/ml Pen.

A caneta deve ser rodada nas palmas das mãos dez vezes e invertida 180 ° dez vezes, imediatamente antes de ser utilizada a fim de ressuspender a insulina, até que esta apareça uniformemente turva ou leitosa. Se isto não acontecer, repita a operação atrás descrita até que os componentes do cartucho fiquem misturados. Os cartuchos contêm uma pequena pérola de vidro para ajudar na mistura. Não agite com força, pois pode causar espuma, a qual pode interferir com a medição correcta da dose.

Os cartuchos devem ser examinados com frequência e não devem ser utilizados se apresentarem pedaços de material ou se partículas sólidas se agarrarem ao fundo ou às paredes do cartucho, dando-lhe uma aparência de congelado.

2. Coloque a agulha

Limpe o selo de borracha com álcool. Retire a lingueta de papel da agulha tapada. Enrosque a agulha com a tampa na caneta até estar apertada. Segure a caneta com a agulha virada para cima e retire a tampa exterior e a capa interior da agulha.

### 3. Purgamento da caneta (verificação do fluxo de insulina)

- a) A seta deverá estar visível no mostrador posológico. Se a seta não estiver presente, rode o botão doseador no sentido dos ponteiros do relógio até a seta aparecer e sentir a saliência, ou estar visualmente alinhada.
- b) Puxe o botão doseador para fora (na direcção da seta) até aparecer um “0” no mostrador posológico. A dose não pode ser marcada até que o botão doseador seja puxado para fora.
- c) Rode o botão doseador no sentido dos ponteiros do relógio até aparecer um “2” no mostrador posológico.
- d) Segure a caneta com a agulha virada para cima e bata com cuidado na parte transparente do invólucro do cartucho com o dedo de modo a que qualquer bolha de ar se desloque para o topo. Prima completamente o botão injector até sentir ou ouvir um click. Deverá ver uma gota de insulina na ponta da agulha. Se não aparecer insulina, repita o procedimento até ela aparecer.
- e) Purgue sempre a caneta (verifique o fluxo de insulina) antes de cada injeção. O não purgamento da caneta pode resultar numa dose incorrecta.

### 4. Marcação da dose

- a) Rode o botão doseador na direcção dos ponteiros do relógio até a seta aparecer no mostrador posológico e sentir a saliência ou estar visualmente alinhada.
- b) Puxe o botão doseador para fora (na direcção da seta) até aparecer um “0” no mostrador posológico. A dose não pode ser marcada até que o botão doseador seja puxado para fora.
- c) Rode o botão doseador para fora na direcção dos ponteiros do relógio até a dose aparecer no mostrador posológico. Se marcar uma dose demasiado alta, rode o botão para trás (no sentido contrário ao dos ponteiros do relógio) até que a dose correcta apareça no mostrador. Não pode ser marcada uma dose superior ao número de unidades que restam no cartucho.

### **b) Administração da dose**

1. Lave as mãos
2. Escolha um sítio para a injeção.
3. Desinfecte a pele com um algodão embebido em álcool.
4. Retire a tampa exterior da agulha
5. Estabilize a pele, esticando-a ou fazendo uma grande prega cutânea . Insira a agulha conforme lhe indicaram.
6. Prima o botão com o polegar (até ouvir ou sentir um click); espere 5 segundos.
7. Retire a agulha e aplique uma leve pressão no ponto da injeção, durante alguns segundos. Não esfregue a área.
8. Imediatamente após uma injeção, utilize a tampa exterior da agulha para desenroscar a agulha. Retire a agulha da caneta. Isto assegurará a esterilidade e evitará o derrame, reentrada de ar e o potencial entupimento da agulha. Não torne a usar a agulha. Deite-a fora de modo seguro. As agulhas e as canetas não devem ser partilhadas.
9. A caneta previamente cheia pode ser utilizada até estar vazia. Por favor deite-a fora ou recicle-a de

modo apropriado.

10. Reponha a tampa na caneta.

11. Os locais da injeção devem ser rodados de modo que o mesmo local não seja utilizado mais do que, aproximadamente, uma vez por mês.

12. O botão injector deverá estar completamente premido antes de voltar a usar a caneta.

**c) Mistura de insulinas**

Não misture insulina em frascos-ampola com insulina em cartuchos.

**7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Eli Lilly Nederland B.V., Grootslag 1-5, 3991 RA Houten, Holanda

**8. NÚMERO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

**9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

**10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO**

## 1. DENOMINAÇÃO DO MEDICAMENTO

Liprolog Mix50 100 U/ml Pen, suspensão injectável

## 2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

| <u>Substância activa</u> | <u>Quantidade por ml</u> |
|--------------------------|--------------------------|
|--------------------------|--------------------------|

|                                                                              |       |
|------------------------------------------------------------------------------|-------|
| Insulina lispro<br>(de origem DNA recombinante produzida na <i>E. coli</i> ) | 100 U |
|------------------------------------------------------------------------------|-------|

A concentração de insulina lispro ([Lys (B28), Pro (B29)] análogo de insulina humana) é de 3,5 mg por ml na apresentação de 100U/ml.

O Liprolog Mix50 consiste em 50% de insulina lispro solúvel e 50% de suspensão de insulina lispro protamina.

Para os excipientes, ver a secção 6.1.

## 3. FORMA FARMACÊUTICA

Suspensão injectável. Liprolog Mix50 é uma suspensão, branca, estéril.

## 4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

### 4.1 Indicações terapêuticas

Liprolog Mix50 está indicado no tratamento de doentes com diabetes mellitus que necessitam de insulina para manter a homeostase normal da glucose.

### 4.2 Posologia e modo de administração

A posologia deve ser determinada pelo médico, de acordo com as necessidades do doente.

O Liprolog Mix50 pode ser administrado pouco tempo antes das refeições. Quando necessário o Liprolog Mix50 pode ser administrado logo após as refeições.

O Liprolog Mix50 deve ser administrado apenas por meio de injeções subcutâneas. Em nenhuma circunstância o Liprolog Mix50 deve ser administrado por via intravenosa.

A administração subcutânea deve ser feita nos braços, nas coxas, nas nádegas ou no abdómen. Deve variar-se rotativamente o local de administração da injeção, de forma a que o mesmo sítio não seja utilizado mais do que aproximadamente uma vez por mês.

Deve ter-se o máximo cuidado ao injectar o Liprolog Mix50, a fim de assegurar que não seja perfurado nenhum vaso sanguíneo. Após a injeção, o local da injeção não deve ser massajado.

O rápido início de actividade e do pico atingido do próprio Liprolog, observa-se após a administração subcutânea do Liprolog Mix50. Isto permite que o Liprolog Mix50 seja administrado muito próximo da hora das refeições. A duração da acção da suspensão de insulina lispro protamina (NPL) componente do Liprolog Mix50, é similar ao da insulina basal (NPH). A duração da acção de qualquer insulina pode variar consideravelmente de individuo para individuo ou em ocasiões diferentes no mesmo individuo.

Tal como acontece com todas as preparações de insulina, a duração de acção do Liprolog Mix50 está dependente da dose, local da injeção, aporte de sangue, temperatura e actividade física.

### **4.3 Contra-indicações**

Hipoglicémia.

Hipersensibilidade à insulina lispro ou a qualquer dos seus excipientes.

### **4.4 Advertências e precauções especiais de utilização**

Em nenhuma circunstância o Liprolog Mix50 deve ser administrado por via intravenosa.

A transferência de doentes para outro tipo ou marca de insulina deve ser feita sob rigorosa vigilância médica. Mudanças de dosagem, marca (fabricante), tipo (regular, NPH, lenta, etc), espécie (animal, humana, análogo de insulina humana) e/ou método de fabrico (DNA recombinante versus insulina de origem animal), pode resultar numa necessidade de mudança de dosagem.

Os doentes que tomam Liprolog Mix50 podem necessitar de uma mudança de dosagem comparativamente à da sua insulina habitual. No caso de ser necessário um ajuste, este pode ocorrer logo na primeira dose ou durante as primeiras semanas ou meses.

Os doentes cujo nível de glucose no sangue tenha melhorado de forma acentuada, isto é, por terapêutica intensa com insulina, podem perder em parte, ou na totalidade, os sintomas de alerta associados à hipoglicémia, devendo ser informados desse facto.

Os poucos doentes que sofreram reacções hipoglicémicas após mudança de uma insulina de origem animal para uma insulina humana, relataram que os primeiros sintomas de alerta de hipoglicémia foram menos pronunciados ou diferentes dos sintomas que tinham ocorrido com a insulina previamente utilizada. As reacções de hipoglicémia ou hiperglicémia não corrigidas, podem causar perda de consciência, coma ou morte.

A utilização de doses inadequadas ou a descontinuação do tratamento, especialmente nos diabéticos insulino-dependentes, pode levar a uma hiperglicémia e cetoacidose diabética; tais condições são potencialmente fatais.

As necessidades de insulina podem estar diminuídas na presença de insuficiência renal.

As necessidades de insulina podem estar diminuídas em doentes com insuficiência hepática devido a uma diminuição da neoglucogénese e do catabolismo da insulina, no entanto em doentes com insuficiência hepática crónica, um agravamento da insulino-resistência, pode levar a um aumento das necessidades de insulina.

As necessidades de insulina podem aumentar no decorrer de uma doença ou perturbações emocionais.

No caso dos doentes aumentarem a sua actividade física ou modificarem a dieta habitual, pode ser necessário proceder-se ao ajuste da dose de insulina. Fazer exercício físico imediatamente a seguir às refeições pode aumentar o risco de hipoglicémia.

A administração de insulina lispro a crianças com menos de 12 anos de idade, só deve ser considerada em caso de benefício esperado comparativamente à insulina regular.

### **4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interacção**

As necessidades de insulina podem aumentar com a administração de fármacos com actividade hiperglicemiante, tais como contraceptivos orais, corticosteróides ou terapêutica de substituição da hormona da tiróide, danazol, estimulantes beta-2 (tais como, ritodrina, salbutamol, terbutalina).

As necessidades de insulina podem diminuir na presença de fármacos com actividade hipoglicemiante, tais como hipoglicemiantes orais, salicilatos (p.ex. ácido acetilsalicílico), antibióticos do grupo das



sulfonamidas, e certos antidepressivos, certos inibidores da enzima de conversão da angiotensina (captopril, enalapril), beta-bloqueadores, octreotido ou álcool.

A mistura do Liprolog Mix50 com outras insulinas ainda não foi estudada.

O médico deve ser consultado em caso de utilização de outros medicamentos em simultâneo com o Liprolog Mix50 100 U/ml Pen.

#### **4.6 Gravidez e aleitamento**

Não existe uma experiência significativa de utilização da insulina lispro durante a gravidez.

Durante a gravidez é essencial manter um controlo eficaz das doentes tratadas com insulina, (insulino-dependentes ou diabetes gestacional). Geralmente as necessidades de insulina sofrem uma queda no decurso do primeiro trimestre, e sobem durante o segundo e terceiro trimestres. As doentes diabéticas devem ser aconselhadas a informar o seu médico no caso de estarem grávidas ou planearem uma gravidez. É essencial uma monitorização cuidadosa do controlo da glucose, bem como do estado geral de saúde nas doentes diabéticas grávidas.

Pode ser necessário ajustar a dose de insulina e/ou a dieta em doentes diabéticas que estejam a amamentar.

#### **4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas**

A hipoglicémia poderá condicionar a capacidade de concentração e de reacção do doente. Este facto pode constituir um risco em situações nas quais estas capacidades se revistam de maior importância (como é o caso da condução de viaturas ou utilização de máquinas).

Os doentes devem ser avisados para tomarem precauções a fim de evitarem uma hipoglicémia enquanto conduzem. Isto reveste-se de particular importância nos doentes que têm pouca ou nenhuma consciência dos sinais de alarme de hipoglicémia ou que sofrem de frequentes episódios de hipoglicémia. Nestas circunstâncias a necessidade de conduzir deve ser ponderada.

#### **4.8 Efeitos indesejáveis**

A hipoglicémia é o efeito indesejável mais frequente da terapêutica com insulina que um doente diabético pode sofrer. A hipoglicémia grave pode levar à perda de consciência e em casos extremos à morte.

Ocasionalmente, pode ocorrer alergia no local da injeção, que se manifesta por vermelhidão, edema e prurido. Estes sintomas desaparecem habitualmente nalguns dias ou semanas. Nalguns casos, este facto pode estar relacionado com outros factores que não a insulina, tais como a presença de irritantes nos agentes de desinfecção da pele ou uma má técnica de injeção.

Uma alergia sistémica, menos comum, mas potencialmente mais grave, é uma alergia generalizada à insulina. Esta pode provocar um exantema no corpo todo, dificuldade respiratória, pieira, diminuição da pressão arterial, pulso acelerado ou sudação. Casos graves de alergia generalizada podem pôr em risco a vida.

Pode ocorrer lipodistrofia no local da injeção.

#### **4.9 Sobredosagem**

As insulinas não têm uma definição específica de sobredosagem, dado que as concentrações de glucose no soro resultam de interacções complexas entre os níveis de insulina, disponibilidade de glucose e outros processos metabólicos.

Pode ocorrer hipoglicémia como resultado de um excesso da actividade de insulina relativamente à

ingestão de alimentos e dispêndio de energias.

A hipoglicémia pode ser acompanhada de indiferença, confusão, palpitações, cefaleia, sudção e vômitos.

Os episódios ligeiros de hipoglicémia responderão à administração oral de glucose, de outro açúcar ou de produtos açucarados.

Pode conseguir-se a correcção da hipoglicémia de gravidade moderada através da administração de glucagina por via intramuscular ou subcutânea, seguida pela administração oral de hidratos de carbono, quando o doente se encontrar suficientemente recuperado. Deve ser administrada uma solução de glucose por via intravenosa aos doentes que não respondam à glucagina.

No caso de doentes em estado de coma, deve administrar-se uma solução de glucagina por via intramuscular ou subcutânea. No entanto, deve administrar-se uma solução de glucose por via intravenosa, se a glucagina não estiver disponível ou se o doente não responder à glucagina. Deve dar-se uma refeição ao doente, logo que este recupere a consciência.

## **5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS**

### **5.1 Propriedades farmacodinâmicas**

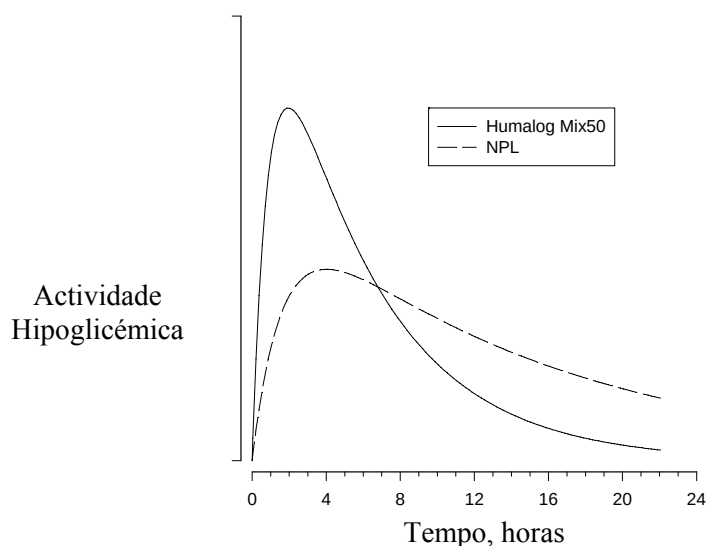
Grupo fármaco-terapêutico:

O Liprolog Mix50 é uma suspensão pré-misturada de insulina lispro (análogo da insulina humana de acção rápida) e suspensão de insulina lispro protamina (análogo de insulina humana de acção intermédia). Código ATC: A10A D04.

A actividade principal da insulina lispro é a regulação do metabolismo da glucose.

Para além desta, as insulinas têm várias acções anabólicas e anti-catabólicas numa variedade de diferentes tecidos. Dentro do tecido muscular, estas incluem aumento do glicogénio, dos ácidos gordos, do glicerol, da síntese proteica e da captação dos aminoácidos, enquanto diminuem a glicogenólise, a gluconeogénese, a cetogénese, a lipólise, o catabolismo proteico e a eliminação dos aminoácidos.

A insulina lispro tem um rápido início de acção (aproximadamente 15 minutos), facto este que permite que seja administrado perto duma refeição (0 a 15 minutos antes da refeição) quando comparado com a insulina regular (30 a 45 minutos antes). O rápido início de acção e do pico de actividade atingido da insulina lispro, é observado após a administração subcutânea do Liprolog Mix50. A NPL tem um perfil de actividade que é muito semelhante ao da insulina basal (NPH) por um período de aproximadamente 15 horas. Na figura abaixo, está ilustrada a farmacodinâmica do Liprolog Mix50 e da NPL.



A representação acima reflecte, a quantidade relativa de glucose no tempo (horas), necessária para manter as concentrações de glucose no sangue do indivíduo perto dos níveis de jejum, e é um indicador do efeito destas insulinas no metabolismo da glucose ao longo do tempo.

A resposta glucodinâmica à insulina lispro não é afectada pela redução da função hepática ou renal. As diferenças glucodinâmicas entre a insulina lispro e a insulina humana solúvel, tal como avaliadas através de um “clamp” da glucose, permaneceram inalteráveis, mesmo perante acentuadas variações da função renal.

## 5.2 Propriedades farmacocinéticas

A farmacocinética da insulina lispro reflecte um composto que é rapidamente absorvido e que atinge picos máximos no sangue 30 a 70 minutos após injeção subcutânea. A farmacocinética da suspensão de insulina lispro protamina, é consistente com a farmacocinética de uma insulina de acção intermédia, como a da NPH. A farmacocinética do Liprolog Mix50 é representativa das propriedades farmacocinéticas individuais dos seus dois componentes. Quando se considera a relevância clínica destas cinéticas, o mais apropriado é examinar as curvas de utilização da glucose (tal como referido em 5.1).

Mesmo em doentes com insuficiência renal, a absorção da insulina lispro é mais rápida do que a da insulina humana solúvel. Em doentes com diabetes mellitus tipo II com diversos graus de insuficiência renal, as diferenças farmacocinéticas entre a insulina lispro e a insulina humana solúvel, geralmente mantiveram-se, mostrando serem independentes da função renal. Também em doentes com insuficiência hepática, a insulina lispro mantém uma absorção e eliminação mais rápida, comparativamente com a insulina humana solúvel.

## 5.3 Dados de segurança pré-clínica

Em testes *in vitro*, incluindo a ligação aos locais receptores da insulina e efeitos nas células em crescimento, a insulina lispro comportou-se de um modo muito semelhante à insulina humana. Os estudos demonstraram também que a dissociação da insulina lispro da ligação ao receptor da insulina é equivalente ao da insulina humana. Estudos toxicológicos agudos, de um mês e de doze meses, não revelaram efeitos toxicológicos significativos.

## **6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS**

### **6.1 Lista dos excipientes**

Cada cartucho contém insulina lispro e os seguintes excipientes:

Sulfato de protamina, m-Cresol [2,20 mg/ml], fenol [1,00 mg/ml], glicerol, fosfato de sódio dibásico. 7H<sub>2</sub>O, óxido de zinco, água para injectáveis. Pode utilizar-se ácido clorídrico e hidróxido de sódio para ajustar o pH a 7,0-7,8.

### **6.2 Incompatibilidades**

A mistura do Liprolog Mix50 com outras insulinas, não foi estudada. Na falta de estudos de compatibilidade, este medicamento não deve ser misturado com outro fármaco.

### **6.3 Prazo de validade**

Dois anos.

Após a primeira utilização da caneta, a suspensão deve ser utilizada no prazo de 28 dias, quando conservada a uma temperatura inferior a 30°C.

### **6.4 Precauções especiais de conservação**

Conserve a 2 °C - 8° C (num frigorífico).

Não congelar. Não expor ao calor excessivo ou à acção da luz solar directa.

Uma vez em uso as canetas podem ser utilizadas até 28 dias.

### **6.5 Natureza e conteúdo do recipiente**

A suspensão é acondicionada em cartuchos de vidro Tipo I, fechados com discos de vedação de borracha alobutílica, e êmbolos de cabeça, e fixos com selos de alumínio. Pode ter sido utilizada uma emulsão de dimeticone ou de silicone para vedar o êmbolo do cartucho e/ou o cartucho de vidro. Os cartuchos de 3 ml são selados numa caneta injectora descartável, denominada “ Pen”. As agulhas não estão incluídas.

5 canetas Pen de 3 ml de Liprolog Mix50 100 U/ml

### **6.6 Instruções de utilização, manipulação e eliminação**

#### **a) Preparação da Dose**

1. Examine a caneta Liprolog Mix50 100 U/ml Pen.

A caneta Pen deve ser rodada nas palmas das mãos dez vezes e invertida 180 ° dez vezes, imediatamente antes de ser utilizada a fim de ressuspender a insulina, até que esta apareça uniformemente turva ou leitosa. Se isto não acontecer, repita a operação atrás descrita até que os componentes do cartucho fiquem misturados. Os cartuchos contêm uma pequena pérola de vidro para ajudar na mistura. Não agite com força, pois pode causar espuma, a qual pode interferir com a medição correcta da dose.

Os cartuchos devem ser examinados com frequência e não devem ser utilizados se apresentarem pedaços de material ou se partículas sólidas se agarrarem ao fundo ou às paredes do cartucho, dando-lhe uma aparência de congelado.

2. Coloque a agulha

Limpe o selo de borracha com álcool. Retire a lingueta de papel da agulha tapada. Enrosque a agulha com a tampa na caneta até estar apertada. Segure a caneta com a agulha virada para cima e retire a

tampa exterior e a capa interior da agulha.

### 3. Purgamento da caneta (verificação do fluxo de insulina)

- a) A seta deverá estar visível no mostrador posológico. Se a seta não estiver presente, rode o botão doseador no sentido dos ponteiros do relógio até a seta aparecer e sentir a saliência, ou estar visualmente alinhada.
- b) Puxe o botão doseador para fora (na direcção da seta) até aparecer um “0” no mostrador posológico. A dose não pode ser marcada até que o botão doseador seja puxado para fora.
- c) Rode o botão doseador no sentido dos ponteiros do relógio até aparecer um “2” no mostrador posológico.
- d) Segure a caneta com a agulha virada para cima e bata com cuidado na parte transparente do invólucro do cartucho com o dedo de modo a que qualquer bolha de ar se desloque para o topo. Prima completamente o botão injector até sentir ou ouvir um click. Deverá ver uma gota de insulina na ponta da agulha. Se não aparecer insulina, repita o procedimento até ela aparecer.
- e) Purgue sempre a caneta (verifique o fluxo de insulina) antes de cada injeção. O não purgamento da caneta pode resultar numa dose incorrecta.

### 4. Marcação da dose

- a) Rode o botão doseador na direcção dos ponteiros do relógio até a seta aparecer no mostrador posológico e sentir a saliência ou estar visualmente alinhada.
- b) Puxe o botão doseador para fora (na direcção da seta) até aparecer um “0” no mostrador posológico. A dose não pode ser marcada até que o botão doseador seja puxado para fora.
- c) Rode o botão doseador para fora na direcção dos ponteiros do relógio até a dose aparecer no mostrador posológico. Se marcar uma dose demasiado alta, rode o botão para trás (no sentido contrário ao dos ponteiros do relógio) até que a dose correcta apareça no mostrador. Não pode ser marcada uma dose superior ao número de unidades que restam no cartucho.

### **b) Administração da dose**

1. Lave as mãos
2. Escolha um sítio para a injeção.
3. Desinfecte a pele com um algodão embebido em álcool.
4. Retire a tampa exterior da agulha
5. Estabilize a pele, esticando-a ou fazendo uma grande prega cutânea . Insira a agulha conforme lhe indicaram.
6. Prima o botão com o polegar (até ouvir ou sentir um click); espere 5 segundos.
7. Retire a agulha e aplique uma leve pressão no ponto da injeção, durante alguns segundos. Não esfregue a área.
8. Imediatamente após uma injeção, utilize a tampa exterior da agulha para desenroscar a agulha. Retire a agulha da caneta. Isto assegurará a esterilidade e evitará o derrame, reentrada de ar e o potencial entupimento da agulha. Não torne a usar a agulha. Deite-a fora de modo seguro. As agulhas e as canetas não devem ser partilhadas.

A caneta previamente cheia pode ser utilizada até estar vazia. Por favor deite-a fora ou recicle-a de modo apropriado.

9. Reponha a tampa na caneta.
10. Os locais da injeção devem ser rodados de modo que o mesmo local não seja utilizado mais do que, aproximadamente, uma vez por mês.
11. O botão injector deverá estar completamente premido antes de voltar a usar a caneta.

c) **Mistura de insulinas**

Não misture insulina em frascos-ampola com insulina em cartuchos.

**7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Eli Lilly Nederland B.V., Grootslag 1-5, 3991 RA Houten, Holanda

**8. NÚMERO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

**9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

**10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO**

## **ANEXO II**

- A. TITULARES DA AUTORIZAÇÃO DE FABRICO RESPONSÁVEIS PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE E FABRICANTE DA SUBSTÂNCIA ACTIVA DE ORIGEM BIOLÓGICA**
- B. CONDIÇÕES DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

**A TITULARES DA AUTORIZAÇÃO DE FABRICO RESPONSÁVEIS PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE E FABRICANTE DA SUBSTÂNCIA ACTIVA DE ORIGEM BIOLÓGICA**

Nome e endereço do fabricante da substância activa de origem biológica

Eli Lilly and Company, Lilly Technology Centre, Indianapolis, Indiana 46285, EUA

Equivalente da autorização de fabrico emitida em 3 de Março de 2000 por Food and Drug Administration, Department of Health and Human Services, EUA.

Nome e endereço dos fabricantes responsáveis pela libertação do lote

**Frascos para injectáveis:**

Lilly France S.A., Rue du Colonel Lilly, 67640 Fegersheim, França

Autorização de fabrico emitida em 28 de Março de 2000 por Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé, França

Lilly S.A., Avda. de la Industria 30, Poligono Industrial 28108, Alcobendas (Madrid), Espanha

Autorização de fabrico emitida em 12 de Setembro de 2000 por Agencia Española del Medicamento, Ministerio de Sanidad y Consumo, Espanha

Lilly Pharma Fertigung und Distribution GmbH & Co. KG, Teichweg 3, 35396 Giessen, Alemanha.

Autorização de fabrico emitida em 13 de Outubro de 2000 por Regierungspräsidium Giessen, Alemanha.

**Cartuchos:**

Lilly France S.A., Rue du Colonel Lilly, 67640 Fegersheim, França

Autorização de fabrico emitida em 28 de Março de 2000 por Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé, França

Lilly S.A., Avda. de la Industria 30, Poligono Industrial 28108, Alcobendas (Madrid), Espanha

Autorização de fabrico emitida em 12 de Setembro de 2000 por Agencia Española del Medicamento, Ministerio de Sanidad y Consumo, Espanha

O folheto informativo que acompanha o medicamento deve mencionar o nome e o endereço do fabricante responsável pela libertação do lote em causa.

**B CONDIÇÕES DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

- **CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E À UTILIZAÇÃO IMPOSTAS AO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Medicamento sujeito a receita médica (ver anexo I: Resumo das Características do Medicamento, 4.2.).

- **OUTRAS CONDIÇÕES**

Como a insulina lispro é já objecto de uma autorização de introdução no mercado comunitário sob as denominações Humalog, Humalog Mix25 100 U/ml, Humalog Mix50 100 U/ml, Humalog NPL 100 U/ml, Humalog-HumaJect, Humalog Mix25 100 U/ml HumaJect, Humalog Mix50 100 U/ml HumaJect, Humalog NPL 100 U/ml HumaJect, Humalog-Pen, Humalog Mix25 100 U/ml Pen, Humalog Mix50 100 U/ml Pen and Humalog NPL 100 U/ml Pen pela empresa Eli Lilly Nederland B.V., o requerente (futuro titular da autorização de introdução no mercado) Eli Lilly Nederland B.V.



deve informar a Comissão Europeia sobre o plano de comercialização de Liprolog, antes do lançamento.

**ANEXO III**  
**ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO**

## **A. ROTULAGEM**

**INDICAÇÕES A INCLUIR NA EMBALAGEM EXTERIOR OU, CASO ESTA NÃO EXISTA, NO ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**

**CARTONAGEM DO FRASCO**

**1. DENOMINAÇÃO DO MEDICAMENTO**

Liprolog 100 U/ml, solução injectável em frasco  
Insulina lispro (origem rDNA)

**2. DESCRIÇÃO DO(S) PRINCÍPIO(S) ACTIVO(S)**

Insulina lispro (origem rDNA) 100 U/ml (3,5 mg/ml)

**3. LISTA DOS EXCIPIENTES**

Contém glicerol, óxido de zinco, fosfato dibásico de sódio 7H<sub>2</sub>O com m-cresol como conservante em água para injectáveis.

Hidróxido de sódio e/ou ácido clorídrico pode ter sido adicionado para ajustar a acidez.

**4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

Solução injectável, 1 frasco de 10 ml

**5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

Para utilização subcutânea.

**6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE E DA VISTA DAS CRIANÇAS**

Manter fora do alcance e da vista das crianças.

**7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**

IMPORTANTE: LEIA O FOLHETO INFORMATIVO INCLUSO

**8. PRAZO DE VALIDADE**

Prazo de validade: {MM/AAAA}

**9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO**

Conserve a 2° C - 8° C (num frigorífico).

Não congelar. Não expor ao calor excessivo ou à acção da luz solar directa.

Uma vez em uso os frascos podem ser utilizados até 28 dias. Os frascos em uso devem ser conservados a uma temperatura inferior a 30° C.

**10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE FOR CASO DISSO**

**11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Eli Lilly Nederland B.V.,  
Grootslag 1-5, 3991 RA Houten  
Holanda

**12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

EU/xxxx

**13. NÚMERO DO LOTE DE FABRICO**

Lote nº:

**14. CLASSIFICAÇÃO GERAL RELATIVA AO FORNECIMENTO**

Medicamento sujeito a receita médica.

**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO**

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE  
ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**

**RÓTULO DO FRASCO**

**1. DENOMINAÇÃO DO MEDICAMENTO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

Liprolog 100 U/ml, solução injectável em frasco  
Insulina lispro  
Para utilização subcutânea

**2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO**

**3. PRAZO DE VALIDADE**

Prazo de validade: {MM/AAAA}

**4. NÚMERO DO LOTE**

Lote n°:

**5. CONTEÚDO EM TERMOS DE PESO, VOLUME OU UNIDADE**

10 ml (3,5 mg/ml)

EU/xxxx

**INDICAÇÕES A INCLUIR NA EMBALAGEM EXTERIOR OU, CASO ESTA NÃO EXISTA, NO ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**

**CARTONAGEM**

**1. DENOMINAÇÃO DO MEDICAMENTO**

Liprolog 100 U/ml, solução injectável em cartucho  
Insulina lispro ( origem rDNA)

**2. DESCRIÇÃO DO(S) PRINCÍPIO(S) ACTIVO(S)**

Insulina lispro (origem rDNA) 100 U/ml (3,5 mg/ml)

**3. LISTA DOS EXCIPIENTES**

Contém glicerol, óxido de zinco, fosfato dibásico de sódio 7H<sub>2</sub>O com m-cresol como conservante em água para injectáveis.

Hidróxido de sódio e/ou ácido clorídrico pode ter sido adicionado para ajustar a acidez.

**4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

Solução injectável, 5 cartuchos de 3 ml

**5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

Para utilização subcutânea.

**6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE E DA VISTA DAS CRIANÇAS**

Manter fora do alcance e da vista das crianças.

**7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**

IMPORTANTE: LEIA O FOLHETO INFORMATIVO INCLUSO

Estes cartuchos são unicamente para serem utilizados numa caneta de 3 ml  
Se o frasco de 40 U/ml é a apresentação usualmente prescrita, não retire insulina de um cartucho de 100 U/ml utilizando uma seringa de 40 U/ml.

**8. PRAZO DE VALIDADE**

Prazo de validade: {MM/AAAA}

**9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO**

Conserve a 2° C - 8° C (num frigorífico).  
Não congelar. Não expor ao calor excessivo ou à acção da luz solar directa.  
Uma vez em uso os cartuchos podem ser utilizados até 28 dias. Após a inserção numa caneta, o cartucho e a caneta devem ser conservados a uma temperatura inferior a 30 °C e não devem ser refrigerados.

**10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE FOR CASO DISSO**

**11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Eli Lilly Nederland B.V.,  
Grootslag 1-5, 3991 RA Houten  
Holanda

**12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

EU/xxxx

**13. NÚMERO DO LOTE DE FABRICO**

Lote nº:

**14. CLASSIFICAÇÃO GERAL RELATIVA AO FORNECIMENTO**

Medicamento sujeito a receita médica.

**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO**

Para abrir, levantar aqui e puxar.  
A CAIXA FOI ABERTA



**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE  
ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**

**RÓTULO**

**1. DENOMINAÇÃO DO MEDICAMENTO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

Liprolog 100 U/ml, solução injectável em cartucho  
Insulina lispro  
Para utilização subcutânea

**2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO**

**3. PRAZO DE VALIDADE**

Prazo de validade: {MM/AAAA}

**4. NÚMERO DO LOTE**

Lote nº:

**5. CONTEÚDO EM TERMOS DE PESO, VOLUME OU UNIDADE**

3ml (3,5 mg/ml)

EU/xxxx

**INDICAÇÕES A INCLUIR NA EMBALAGEM EXTERIOR OU, CASO ESTA NÃO EXISTA, NO ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**

**CARTONAGEM**

**1. DENOMINAÇÃO DO MEDICAMENTO**

Liprolog Mix 25 100 U/ml suspensão injectável em cartucho  
25% de insulina lispro e 75% de suspensão de insulina lispro protamina (origem rDNA)

**2. DESCRIÇÃO DO(S) PRINCÍPIO(S) ACTIVO(S)**

25% de insulina lispro e 75% de suspensão de insulina lispro protamina (origem rDNA) 100 U/ml (3,5 mg/ml)

**3. LISTA DOS EXCIPIENTES**

Contém sulfato de protamina, glicerol, óxido de zinco, fosfato dibásico de sódio. 7H<sub>2</sub>O com m-cresol e fenol como conservantes em água para injectáveis.

Hidróxido de sódio e/ou ácido clorídrico pode ter sido adicionado para ajustar a acidez.

**4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

Suspensão injectável, 5 cartuchos de 3 ml

**5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

Para utilização subcutânea.

**6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE E DA VISTA DAS CRIANÇAS**

Manter fora do alcance e da vista das crianças.

**7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**

IMPORTANTE: LEIA O FOLHETO INFORMATIVO INCLUSO

Ressuspender com cuidado. Consulte o folheto informativo incluso.  
Estes cartuchos são para serem utilizados apenas numa caneta de 3 ml

**8. PRAZO DE VALIDADE**

Prazo de validade: {MM/AAAA}

**9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO**

Conserve a 2° C - 8° C (num frigorífico).

Não congelar. Não expor ao calor excessivo ou à acção da luz solar directa.

Uma vez em uso os cartuchos podem ser utilizados até 28 dias. Após a inserção numa caneta, o cartucho e a caneta devem ser conservados a uma temperatura inferior a 30 °C e não devem ser refrigerados.

**10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE FOR CASO DISSO**

**11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Eli Lilly Nederland B.V.,  
Grootslag 1-5, 3991 RA Houten  
Holanda

**12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

EU/xxxx

**13. NÚMERO DO LOTE DE FABRICO**

Lote nº:

**14. CLASSIFICAÇÃO GERAL RELATIVA AO FORNECIMENTO**

Medicamento sujeito a receita médica.

**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO**

Para abrir, levantar aqui e puxar  
A CAIXA FOI ABERTA

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE  
ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**

**RÓTULO**

**1. DENOMINAÇÃO DO MEDICAMENTO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

Liprolog Mix 25 100 U/ml suspensão injectável em cartucho  
25% de insulina lispro e 75% de suspensão de insulina lispro protamina  
Para utilização subcutânea

**2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO**

**3. PRAZO DE VALIDADE**

Prazo de validade: {MM/AAAA}

**4. NÚMERO DO LOTE**

Lote n°:

**5. CONTEÚDO EM TERMOS DE PESO, VOLUME OU UNIDADE**

3 ml (3,5 mg/ml)

EU/xxxx

**INDICAÇÕES A INCLUIR NA EMBALAGEM EXTERIOR OU, CASO ESTA NÃO EXISTA, NO ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**

**CARTONAGEM**

**1. DENOMINAÇÃO DO MEDICAMENTO**

Liprolog Mix 50 100 U/ml suspensão injectável em cartucho  
50% de insulina lispro e 50% de suspensão de insulina lispro protamina (origem rDNA)

**2. DESCRIÇÃO DO(S) PRINCÍPIO(S) ACTIVO(S)**

50% de insulina lispro e 50% de suspensão de insulina lispro protamina (origem rDNA) 100 U/ml (3,5 mg/ml)

**3. LISTA DOS EXCIPIENTES**

Contém sulfato de protamina, glicerol, óxido de zinco, fosfato dibásico de sódio. 7H<sub>2</sub>O com m-cresol e fenol como conservantes em água para injectáveis.

Hidróxido de sódio e/ou ácido clorídrico pode ter sido adicionado para ajustar a acidez.

**4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

Suspensão injectável, 5 cartuchos de 3 ml

**5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

Para utilização subcutânea.

**6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE E DA VISTA DAS CRIANÇAS**

Manter fora do alcance e da vista das crianças.

**7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**

IMPORTANTE: LEIA O FOLHETO INFORMATIVO INCLUSO  
Ressuspender com cuidado. Consulte o folheto informativo incluso.

Estes cartuchos são para serem utilizados apenas numa caneta de 3 ml

**8. PRAZO DE VALIDADE**

Prazo de validade: {MM/AAAA}

**9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO**

Conserve a 2° C - 8° C (num frigorífico).

Não congelar. Não expor ao calor excessivo ou à acção da luz solar directa.

Uma vez em uso os cartuchos podem ser utilizados até 28 dias. Após a inserção numa caneta, o cartucho e a caneta devem ser conservados a uma temperatura inferior a 30 °C e não devem ser refrigerados.

**10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE FOR CASO DISSO**

**11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Eli Lilly Nederland B.V.,  
Grootslag 1-5, 3991 RA Houten  
Holanda

**12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

EU/xxxx

**13. NÚMERO DO LOTE DE FABRICO**

Lote nº:

**14. CLASSIFICAÇÃO GERAL RELATIVA AO FORNECIMENTO**

Medicamento sujeito a receita médica.

**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO**

Para abrir, levantar aqui e puxar  
A CAIXA FOI ABERTA

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE  
ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**

**RÓTULO**

**1. DENOMINAÇÃO DO MEDICAMENTO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

Liprolog Mix 50 100 U/ml suspensão injectável em cartucho  
50% de insulina lispro e 50% de suspensão de insulina lispro protamina  
Para utilização subcutânea

**2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO**

**3. PRAZO DE VALIDADE**

Prazo de validade: {MM/AAAA}

**4. NÚMERO DO LOTE**

Lote n°:

**5. CONTEÚDO EM TERMOS DE PESO, VOLUME OU UNIDADE**

3 ml (3,5 mg/ml)

EU/xxxx

**INDICAÇÕES A INCLUIR NA EMBALAGEM EXTERIOR OU, CASO ESTA NÃO EXISTA, NO ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**

**CARTONAGEM**

**1. DENOMINAÇÃO DO MEDICAMENTO**

Liprolog Pen 100 U/ml solução injectável  
Insulina lispro (origem rDNA)

**2. DESCRIÇÃO DO(S) PRINCÍPIO(S) ACTIVO(S)**

Insulina lispro (origem rDNA) 100 U/ml (3,5 mg/ml)

**3. LISTA DOS EXCIPIENTES**

Contém sulfato de protamina, glicerol, óxido de zinco, fosfato dibásico de sódio. 7H<sub>2</sub>O com m-cresol e fenol como conservantes em água para injectáveis.

Hidróxido de sódio e/ou ácido clorídrico pode ter sido adicionado para ajustar a acidez.

**4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

Solução injectável, 5 canetas de 3 ml

**5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

Para utilização subcutânea.

**6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE E DA VISTA DAS CRIANÇAS**

Manter fora do alcance e da vista das crianças.

**7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**

IMPORTANTE: LEIA O FOLHETO INFORMATIVO INCLUSO

**8. PRAZO DE VALIDADE**

Prazo de validade: {MM/AAAA}

**9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO**

Conserve a 2° C - 8° C (num frigorífico).

Não congelar. Não expor ao calor excessivo ou à acção da luz solar directa.

Uma vez em uso as canetas podem ser utilizados até 28 dias. As canetas em uso devem ser conservadas a uma temperatura inferior a 30 °C e não devem ser refrigeradas.

**10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE FOR CASO DISSO**



**11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Eli Lilly Nederland B.V.,  
Grootslag 1-5, 3991 RA Houten  
Holanda

**12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

EU/xxxx

**13. NÚMERO DO LOTE DE FABRICO**

Lote nº:

**14. CLASSIFICAÇÃO GERAL RELATIVA AO FORNECIMENTO**

Medicamento sujeito a receita médica.

**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO**

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE  
ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**

**RÓTULO**

**1. DENOMINAÇÃO DO MEDICAMENTO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

Liprolog Pen 100 U/ml solução injectável  
Insulina lispro  
Para utilização subcutânea

**2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO**

**3. PRAZO DE VALIDADE**

Prazo de validade: {MM/AAAA}

**4. NÚMERO DO LOTE**

Lote n.º:

**5. CONTEÚDO EM TERMOS DE PESO, VOLUME OU UNIDADE**

3 ml (3,5 mg/ml)

EU/xxxx

**INDICAÇÕES A INCLUIR NA EMBALAGEM EXTERIOR OU, CASO ESTA NÃO EXISTA, NO ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**

**CARTONAGEM**

**1. DENOMINAÇÃO DO MEDICAMENTO**

Liprolog Mix 25 100 U/ml Pen suspensão injectável  
25% de insulina lispro e 75% de suspensão de insulina lispro protamina (origem rDNA)

**2. DESCRIÇÃO DO(S) PRINCÍPIO(S) ACTIVO(S)**

25% de insulina lispro e 75% de suspensão de insulina lispro protamina (origem rDNA) 100 U/ml (3,5 mg/ml)

**3. LISTA DOS EXCIPIENTES**

Contém sulfato de protamina, glicerol, óxido de zinco, fosfato dibásico de sódio. 7H<sub>2</sub>O com m-cresol e fenol como conservantes em água para injectáveis.

Hidróxido de sódio e/ou ácido clorídrico pode ter sido adicionado para ajustar a acidez.

**4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

Suspensão injectável, 5 canetas de 3 ml

**5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

Para utilização subcutânea.

**6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE E DA VISTA DAS CRIANÇAS**

Manter fora do alcance e da vista das crianças.

**7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**

IMPORTANTE: LEIA O FOLHETO INFORMATIVO INCLUSO

Ressuspender com cuidado. Consulte o folheto informativo incluso.

**8. PRAZO DE VALIDADE**

Prazo de validade: {MM/AAAA}

**9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO**

Conserve a 2° C - 8° C (num frigorífico).

Não congelar. Não expor ao calor excessivo ou à acção da luz solar directa.

Uma vez em uso as canetas podem ser utilizados até 28 dias. As canetas em uso devem ser conservadas a uma temperatura inferior a 30 °C e não devem ser refrigeradas.

**10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE FOR**

## **CASO DISSO**

### **11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Eli Lilly Nederland B.V.,  
Grootslag 1-5, 3991 RA Houten  
Holanda

### **12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

EU/xxxx

### **13. NÚMERO DO LOTE DE FABRICO**

Lote nº:

### **14. CLASSIFICAÇÃO GERAL RELATIVA AO FORNECIMENTO**

Medicamento sujeito a receita médica.

### **15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO**

## **INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**

### **RÓTULO**

#### **1. DENOMINAÇÃO DO MEDICAMENTO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

Liprolog Mix 25 100 U/ml Pen suspensão injectável  
25% de insulina lispro e 75% de suspensão de insulina lispro protamina  
Para utilização subcutânea

#### **2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO**

#### **3. PRAZO DE VALIDADE**

Prazo de validade: {MM/AAAA}

#### **4. NÚMERO DO LOTE**

Lote n°:

#### **5. CONTEÚDO EM TERMOS DE PESO, VOLUME OU UNIDADE**

3 ml (3,5 mg/ml)

EU/xxxx

**INDICAÇÕES A INCLUIR NA EMBALAGEM EXTERIOR OU, CASO ESTA NÃO EXISTA, NO ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**

**CARTONAGEM**

**1. DENOMINAÇÃO DO MEDICAMENTO**

Liprolog Mix 50 100 U/ml Pen suspensão injectável  
50% de insulina lispro e 50% de suspensão de insulina lispro protamina (origem rDNA)

**2. DESCRIÇÃO DO(S) PRINCÍPIO(S) ACTIVO(S)**

50% de insulina lispro e 50% de suspensão de insulina lispro protamina (origem rDNA) 100 U/ml (3,5 mg/ml)

**3. LISTA DOS EXCIPIENTES**

Contém sulfato de protamina, glicerol, óxido de zinco, fosfato dibásico de sódio. 7H<sub>2</sub>O com m-cresol e fenol como conservantes em água para injectáveis.

Hidróxido de sódio e/ou ácido clorídrico pode ter sido adicionado para ajustar a acidez.

**4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

Suspensão injectável, 5 canetas de 3 ml

**5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

Para utilização subcutânea.

**6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE E DA VISTA DAS CRIANÇAS**

Manter fora do alcance e da vista das crianças.

**7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**

IMPORTANTE: LEIA O FOLHETO INFORMATIVO INCLUSO

Ressuspender com cuidado. Consulte o folheto informativo incluso.

**8. PRAZO DE VALIDADE**

Prazo de validade: {MM/AAAA}

**9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO**

Conserve a 2° C - 8° C (num frigorífico).

Não congelar. Não expor ao calor excessivo ou à acção da luz solar directa.

Uma vez em uso as canetas podem ser utilizados até 28 dias. As canetas em uso devem ser conservadas a uma temperatura inferior a 30 °C e não devem ser refrigeradas.

**10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE FOR**

## **CASO DISSO**

### **11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Eli Lilly Nederland B.V.,  
Grootslag 1-5, 3991 RA Houten  
Holanda

### **12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

EU/xxxx

### **13. NÚMERO DO LOTE DE FABRICO**

Lote nº:

### **14. CLASSIFICAÇÃO GERAL RELATIVA AO FORNECIMENTO**

Medicamento sujeito a receita médica.

### **15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO**

## **INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**

### **RÓTULO**

#### **1. DENOMINAÇÃO DO MEDICAMENTO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

Liprolog Mix 50 100 U/ml Pen suspensão injectável  
50% de insulina lispro e 50% de suspensão de insulina lispro protamina  
Para utilização subcutânea

#### **2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO**

#### **3. PRAZO DE VALIDADE**

Prazo de validade: {MM/AAAA}

#### **4. NÚMERO DO LOTE**

Lote n°:

#### **5. CONTEÚDO EM TERMOS DE PESO, VOLUME OU UNIDADE**

3 ml (3,5 mg/ml)

EU/xxxx



## **B. FOLHETO INFORMATIVO**

## **FOLHETO INFORMATIVO**

### **Liprolog 100U/ml, solução injectável em frasco-ampola (Insulina lispro)**

#### **O que deve saber sobre o Liprolog em frascos-ampola**

Por favor leia este folheto informativo cuidadosamente antes de começar a utilizar Liprolog. Este folheto informativo não contém toda a informação acerca do Liprolog que pode necessitar de saber, assim pergunte por favor ao seu médico, farmacêutico ou enfermeira diabetologista se tiver algumas dúvidas. Este folheto informativo destina-se unicamente ao Liprolog em frascos-ampola.

#### **O que está no Liprolog?**

O seu medicamento denomina-se Liprolog 100 U/ml, solução injectável em frasco-ampola; é uma solução para utilização subcutânea. Usa-se para tratar a diabetes. A sua substância activa é a insulina lispro. Esta é uma forma de insulina humana fabricada pelo homem. Actua mais rapidamente que a insulina humana normal devido ao facto da molécula de insulina ter sido ligeiramente modificada. Deve normalmente administrar o Liprolog no espaço de 15 minutos antes ou após a refeição. A sua dosagem é de 100 unidades por mililitro (100 U/ ml) , e cada frasco-ampola contém 1000 unidades (10 mililitros).

O Liprolog contém também m-cresol, glicerol, fosfato dibásico de sódio 7H<sub>2</sub>O, óxido de zinco e água para injectáveis como excipientes inactivos. Pode ter sido utilizado hidróxido de sódio ou ácido clorídrico para ajustar a acidez.

#### **FOTOGRAFIA DA EMBALAGEM**

**Verifique sempre o nome e o tipo de insulina na embalagem e no rótulo do frasco-ampola quando o receber da farmácia. Assegure-se que recebe o Liprolog que o seu médico lhe receitou.**

A insulina lispro é produzida no laboratório através de um processo de “tecnologia de recombinação do DNA”. É uma forma modificada de insulina humana e por isso mesmo diferente de outras insulinas humanas e insulinas de origem animal. A insulina lispro está de perto relacionada com a insulina humana, a qual é uma hormona natural produzida pelo pâncreas.

O Liprolog é fabricado pela;

- Lilly France S.A., Rue du Colonel Lilly, 676100 Fegersheim, França
- Lilly Pharma Fertigung und Distribution GmbH & Co. KG, Teichweg 3, 35396 Gießen, Alemanha
- Lilly S.A., Avda de la Industria 30, 28108 Alcobendas (Madrid), Espanha.

O titular da Autorização de Introdução no Mercado é a Eli Lilly Nederland B.V., Grootslag 1-5, 3991 RA Houten, Holanda

#### **Porque é que necessito de usar Liprolog ?**

Se o seu pâncreas não produzir insulina suficiente para controlar o nível da glucose no seu sangue, você fica com diabetes. O Liprolog é um substituto da sua própria insulina quando aparecer diabetes e é utilizado para o seu controlo a longo prazo. Actua muito rapidamente e durante um período de tempo mais curto que a insulina solúvel (2 a 5 horas).

O seu médico pode dizer-lhe para usar o Liprolog, bem como uma insulina de acção mais prolongada. Cada uma destas insulinas contém um folheto informativo com informações sobre ela. Não mude a sua insulina, a não ser por indicação do médico ou enfermeira. Seja extremamente cuidadoso se mudar de insulina.

O Liprolog é adequado para utilização em adultos e crianças. O Liprolog pode ser utilizado em crianças, apenas quando se espera uma vantagem relativamente à insulina solúvel, como seja, o momento da administração da injeção em relação às refeições.

### **Antes de injectar Liprolog**

**Assegure-se que é seguro para si utilizar Liprolog.**

- **Se pensa que hipoglicémia (baixa de açúcar no sangue) está a começar, não injecte Liprolog não conduza. Mais à frente neste folheto informativo ser-lhe-á indicado como proceder no caso de hipoglicémia ligeira.**
- Se alguma vez tiver tido alguma reacção alérgica ao Liprolog (veja secção D) informe o seu médico, farmacêutico ou enfermeira diabetologista.
- Se os seus níveis de açúcar no sangue estão bem controlados pela sua actual terapêutica com insulina pode não sentir os sintomas de alarme (veja o verso deste folheto), quando o açúcar no sangue diminuir muito. Deve planear cuidadosamente o horário das suas refeições, a frequência com que faz exercício físico e o esforço que desenvolve. Deve também vigiar atentamente os níveis de açúcar no sangue através de análises frequentes à glucose no sangue.
- Alguns doentes que tiveram hipoglicémia após terem mudado de insulina animal para insulina humana relataram que os sintomas de alarme na fase inicial eram menos óbvios ou diferentes. Se tiver hipoglicémia com frequência ou tiver dificuldade em reconhecê-la, por favor converse com o seu médico acerca disso.

**Se a sua resposta é SIM a qualquer das perguntas seguintes, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeira diabetologista.**

- Esteve recentemente doente ?
- Está a tomar **outros** medicamentos ? As suas necessidades de insulina podem mudar se estiver a tomar contraceptivos orais, esteróides, terapêutica de substituição da hormona tiroideia, hipoglicemiantes orais, ácido acetilsalicílico, antibióticos do grupo das sulfonamidas, octreotide, "estimulantes beta-2" (p. ex. ritodrine, salbutamol ou terbutalina) ou alguns antidepressivos.
- Teve problemas com os rins ou fígado ?
- Está a fazer mais exercício físico do que o habitual ?
- Está grávida ou a pensar engravidar ou a amamentar ? As necessidades de insulina geralmente diminuem durante os três primeiros meses de gravidez e aumentam nos restantes. Se está a amamentar, a insulina e ou a dieta pode necessitar de ser ajustada.

As suas necessidades de insulina podem também alterar-se se consumir álcool.

Deve também informar o seu médico, farmacêutico ou enfermeira diabetologista se estiver a pensar em deslocar-se ao estrangeiro. As diferenças horárias entre os países podem levar a que tenha que administrar as injeções e tomar as refeições a horas diferentes daquelas a que estava habituado em casa.

### **Conduzir uma viatura e operar com máquinas**

Se tiver hipoglicémia, esta poderá afectar a sua capacidade de concentração ou de reacção. Deve manter-se consciente desse facto em todas as situações que envolvam riscos, tanto para si como para

outras pessoas (condução de viaturas ou utilização de máquinas, por exemplo). Deverá contactar o seu médico sobre a condução de viaturas no caso de:

- ter frequentes episódios de hipoglicémia.
- os sinais indicadores de hipoglicémia serem diminutos ou estarem ausentes.

## Como utilizar o Liprolog

### Administração

- Deve normalmente injectar o Liprolog cerca de 15 minutos antes duma refeição. Em caso de necessidade pode injectar logo após a refeição. Mas o seu médico deve ter-lhe dito exactamente a quantidade a administrar, quando deve ser administrada e com que frequência. Essas instruções são unicamente para si. Siga-as rigorosamente e visite regularmente o seu médico assistente.
- Se você mudar o tipo de insulina que usa (por exemplo, de insulina humana ou animal para Liprolog), pode necessitar de uma quantidade maior ou menor do que anteriormente. Pode ser apenas para a primeira injeção ou pode ser uma mudança gradual durante algumas semanas ou meses.
- Injecte Liprolog por baixo da pele. Só deve injectá-lo num músculo por indicação do seu médico.

### Preparação do Liprolog

- O Liprolog já está dissolvido em água, assim não precisa de o misturar. Mas **só** o deve utilizar se a sua aparência for semelhante à da água. Deve estar límpido, não ter côr e não deve conter partículas sólidas. Verifique isso antes de cada injeção.

### Injecção do Liprolog

- Primeiro lave as suas mãos.
- Desinfecte bem a área da sua pele onde irá dar a injeção. Limpe a tampa de borracha do frasco-ampola, mas não retire a tampa.
- Use uma seringa e agulha limpas e estéreis, para furar a tampa de borracha e retirar a quantidade de Liprolog que necessita. O seu médico ou serviço de saúde indicar-lhe-ão como se faz. **Não partilhe as suas agulhas ou seringas.**
- Injecte por baixo da pele, como lhe ensinaram. Não injecte directamente numa veia. Após a injeção deixe a agulha na pele durante 5 segundos para se certificar que administrou a dose na sua totalidade. Não esfregue a área da injeção. Assegure-se que a injeção seja feita pelo menos a 1 cm da última injeção e que faz uma “rotação” dos locais da injeção, conforme lhe ensinaram.
- O seu médico dir-lhe-á se necessitar de misturar o Liprolog com alguma das insulinas humanas. Por exemplo se necessitar de injectar uma mistura, retire o Liprolog para a seringa antes da insulina de acção prolongada. Injecte o líquido assim que o tiver misturado. Faça o mesmo todas as vezes. Não deve normalmente misturar o Liprolog com as misturas de insulina humana. Nunca deve misturar Liprolog com insulinas de origem animal.

### Utilização do Liprolog numa bomba de perfusão

- Podem utilizar-se as bombas de perfusão de insulina Minimed e Disetronic, para administrar a

insulina lispro por perfusão. Leia e siga as instruções que acompanham a bomba de perfusão.

- Certifique-se de que utiliza o reservatório e o catéter correctos para a bomba.
- Mude o conjunto de perfusão cada 48 horas. Use a técnica asséptica quando introduzir o conjunto de perfusão.
- Na eventualidade de um episódio de hipoglicémia, a perfusão deve ser interrompida até que o episódio esteja resolvido.

No caso de ocorrerem repetidos ou graves baixos níveis de glucose no sangue, informe o seu médico ou profissional de saúde e considere a necessidade de reduzir ou interromper a sua perfusão de insulina.

- Um mau funcionamento ou obstrução do conjunto de perfusão pode resultar numa rápida subida dos níveis de glucose. No caso de suspeita de interrupção do fluxo de insulina, siga as instruções na literatura do produto e, se apropriado, informe o seu médico ou profissional de saúde.
- Quando utilizado com uma bomba de perfusão de insulina, Liprolog não deve ser misturado com qualquer outra insulina.

## **Emergências e sobredosagens**

Se o seu açúcar no sangue está baixo, tome comprimidos de glucose ou açúcar, seguido de fruta ou biscoitos e em seguida descanse. Isto leva-lo-à a superar hipoglicémia ligeira ou a uma pequena sobredosagem de insulina. Se ficar pior, a sua respiração pouco profunda e a sua pele ficar pálida, informe o seu médico imediatamente. Uma injeção de glucagina pode tratar uma hipoglicémia bastante severa. Coma glucose ou açúcar após a injeção de glucagina. Se não responder à glucagina, deverá ser tratado no hospital. Peça ao seu médico que o informe sobre a glucagina.

Se uma hipoglicémia ou hiperglicémia (veja A e B) não for tratada, pode ser muito grave e causar dores de cabeça, náuseas, vômitos, desidratação, inconsciência, coma ou até morte.

- Tenha sempre seringas de reserva assim como um frasco-ampola de Liprolog.
- Traga sempre consigo algo que o identifique como diabético.
- Traga sempre consigo açúcar.

## **Possíveis efeitos secundários enquanto estiver a utilizar a sua insulina**

### **Problemas usuais da diabetes**

#### **A. Hipoglicémia**

Hipoglicémia (baixa de açúcar no sangue) significa que não há açúcar suficiente no sangue. Isso pode ser causado por:

- Você administrar Liprolog ou qualquer outra insulina em demasia;
- Você perder ou atrasar as suas refeições ou alterar a sua dieta;
- Você fazer exercício ou trabalhar muito, antes ou após uma refeição;
- Você ter uma infecção ou doença (especialmente diarreia ou vômitos);
- Haver uma alteração das suas necessidades de insulina; ou
- Você ter um agravamento dos seus problemas de rins ou de fígado

O álcool e alguns medicamentos podem afectar os seus níveis de açúcar no sangue.

Os primeiros sintomas de uma baixa de açúcar no sangue surgem rapidamente e incluem:

- Cansaço
- nervosismo ou tremores
- dor de cabeça
- batimentos rápidos do coração
- náusea
- suores frios

Enquanto não estiver confiante que reconhece os seus sintomas de aviso, evite situações, como por exemplo, conduzir uma viatura, nas quais a hipoglicémia o pode colocar a si ou aos outros em risco.

## **B. Hiperglicémia e cetoacidose diabética**

Hiperglicémia (demasiado açúcar no sangue) significa que o seu organismo não tem insulina suficiente. A hiperglicémia pode ser provocada por:

- Não ter administrado o Liprolog ou outra insulina;
- Ter administrado menos insulina do que a recomendada pelo médico;
- Comer mais do que a sua dieta lhe permite; ou
- Febre, infecção ou stress emocional.

Hiperglicémia pode levar a cetoacidose diabética. Os primeiros sintomas aparecem lentamente durante muitas horas ou dias. Eles são:

- sensação de sonolência
- vermelhidão do rosto
- sede
- falta de apetite
- hálito com cheiro a fruta
- sensação de náusea

Sintomas mais graves são respiração profunda e pulso rápido.

**Obtenha ajuda médica imediatamente.**

## **C. Doença**

Se estiver doente, especialmente se sentir náusea ou estiver adoentado, as suas necessidades de insulina podem mudar. **Mesmo que não esteja a comer como normalmente faz, continua a necessitar de insulina.** Faça uma análise de sangue ou teste a sua urina, siga as “instruções relativas a doença”, e informe o seu médico.

## **D. Alergia à insulina**

*Alergia local:* algumas pessoas ficam com vermelhidão, inchaço ou comichão no local da injeção. Isso desaparece normalmente após alguns dias ou semanas. Se isso lhe acontecer informe o seu médico.

*Alergia sistémica:* Esta alergia à insulina não é normal, os sintomas são:

- rash no corpo inteiro
- dificuldade em respirar
- zumbidos
- baixa de tensão arterial
- batimento rápido do coração
- suores

Se pensa que está a ter este tipo de alergia com o Liprolog, informe imediatamente o seu médico.

## **E. Lipodistrofia (pele mais espessa e com sulcos)**

Se notar que a sua pele está a ficar mais espessa ou com sulcos no local da injeção, informe o seu médico.

**Se observar alguns dos efeitos secundários atrás mencionados ou outros, informe o seu médico.**

## **Como conservar o Liprolog**

Conserve o seu Liprolog num frigorífico a 2°C - 8°C. Não o coloque perto do calor ou ao sol. Não

congele o Liprolog. Mantenha o frasco em uso à temperatura ambiente (inferior a 30° C) até 28 dias. Mantenha os medicamentos num local fora da vista e do alcance das crianças. Não o utilize após a data indicada em “Prazo de validade”.

**Recorde-se:** Este medicamento é para si. Nunca o dê a outros. Pode prejudicá-los, mesmo que os sintomas sejam os mesmos que os seus.

**Data da revisão deste folheto informativo**

**Para qualquer informação adicional, por favor contacte o representante local da Eli Lilly :**

**België/Belgique/Belgien**

Eli Lilly Benelux S.A.  
Rue de l'Etuve 52/1, Stoofstraat  
B-1000 Bruxelles, Brussel  
Tél/Tel: + 32-(0)2 548 84 84

**Danmark**

Eli Lilly Danmark A/S  
Nybrovej 110  
DK-2800 Lyngby  
Tlf: +45- 45 26 60 00

**Deutschland**

Berlin-Chemie AG  
Glienicke Weg 125  
D-12489 Berlin  
Tel: (0 30) 67 07-0 (Zentrale)

**Ελλάδα**

ΦΑΡΜΑΣΕΡΒ-ΛΙΛΛΥ Α.Ε.Β.Ε  
15<sup>0</sup> χλμ Εθνικής Οδού Αθηνών-Λαμίας  
GR-145 64 Κηφισί  
Τηλ: + 30-(0) 1 629 4600

**España**

Lilly S.A.  
Avda. de la Industria, 30  
E-28108 Alcobendas  
(Madrid)  
Tel: + 34-900 100 407

**France**

Lilly France S.A.  
203 Bureaux de la Colline  
F-92213 Saint-Cloud  
Tél: + 33-(0) 1 49 11 34 34

**Ireland**

Eli Lilly & Company (Ireland) Ltd  
44 Fitzwilliam Place  
IRL - Dublin 2  
Tel: + 353-(0) 1 661 4377

**Ísland**

A. Karlsson hf  
Brautarholti 28  
IS-105 Reykjavík  
Tel: + 354- 5 600 900

**Italia**

Eli Lilly Italia S.p.A.  
Via Gramsci 731/733  
I-50019 Sesto Fiorentino (FI)  
Tel: + 39- 055 42571

**Luxembourg/Luxemburg**

Eli Lilly Benelux S.A.  
Rue de l'Etuve 52/1, Stoofstraat  
B-1000 Bruxelles, Brussel  
Tél: + 32-(0)2 548 84 84

**Nederland**

Eli Lilly Nederland B.V.,  
Grootslag 1-5, 3991 RA Houten  
Tel: + 31-(0) 30 60 25 800

**Norge**

Eli Lilly Norge A.S.  
Postboks 6090 Etterstad  
N-0601 Oslo  
Tlf: + 47 22 88 18 00

**Österreich**

Eli Lilly Ges. m.b.H.  
Barichgasse 40-42  
A-1030 Wien  
Tel: + 43-(1) 711 780

**Portugal**

Lilly Farma Produtos Farmacêuticos, Lda  
Rua Dr. António Loureiro Borges, 4- Piso 3,  
Arquiparque- Miraflores  
P-1495-131 Algés  
Tel: + 351-21 412 6600

**Suomi/Finland**

Oy Eli Lilly Finland Ab  
PL 16 / Box 16  
FIN-01641 Vantaa / Vanda  
Puh/Tln: + 358-(0) 9 85 45 250

**Sverige**

Eli Lilly Sweden AB  
Box 30037  
S-104 25 Stockholm  
Tln: + 46-(0) 8 7378800

**United Kingdom**

Eli Lilly & Company Ltd.  
Dextra Court, Chapel Hill  
Basingstoke, Hampshire, RG21 5SY – UK  
Tel: + 44-(0) 1256 315000



## **FOLHETO INFORMATIVO**

### **Liprolog 100 U/ml, solução injectável em cartuchos (3 ml) (Insulina lispro)**

#### **O que deve saber sobre o Liprolog em cartuchos**

Por favor leia cuidadosamente a totalidade deste folheto informativo antes de começar a utilizar Liprolog. Este folheto informativo não contém toda a informação acerca do Liprolog que pode necessitar de saber, assim pergunte por favor ao seu médico, farmacêutico ou enfermeira diabetologista se tiver algumas dúvidas. Este folheto informativo destina-se unicamente ao Liprolog em cartuchos.

#### **O que está no Liprolog ?**

O seu medicamento denomina-se Liprolog 100 U/ml, solução injectável em cartuchos ; é uma solução injectável. Usa-se para tratar a diabetes. A sua substância activa é a insulina lispro. Esta é uma forma de insulina humana fabricada pelo homem. Actua mais rapidamente que a insulina humana normal devido ao facto da molécula de insulina ter sido ligeiramente modificada. Deve normalmente administrar o Liprolog no espaço de 15 minutos antes ou após a refeição. A sua dosagem é de 100 unidades por cada mililitro (100 U/ ml) de solução para injeção e cada cartucho contém 300 unidades (3 mililitros).

O Liprolog contém também, m-cresol, glicerol, fosfato dibásico de sódio 7H<sub>2</sub>O, óxido de zinco e água para injectáveis como excipientes inactivos. Pode ter sido utilizado hidróxido de sódio ou ácido clorídrico para ajustar a acidez.

#### **FOTOGRAFIA DA EMBALAGEM**

**Cartucho de 3 ml - unicamente para ser usado em canetas de 3 ml. Não usar em canetas de 1,5 ml.**

**Verifique sempre o nome e o tipo de insulina na embalagem e no rótulo do cartucho quando o receber da farmácia. Assegure-se que recebe o Liprolog que o seu médico lhe receitou.**

A insulina lispro é produzida no laboratório através de um processo de “tecnologia de recombinação do DNA”. É uma forma modificada de insulina humana e por isso mesmo diferente de outras insulinas humanas e insulinas de origem animal. A insulina lispro está de perto relacionada com a insulina humana, a qual é uma hormona natural produzida pelo pâncreas.

O Liprolog é fabricado pela:

- Lilly France SA, Rue du Colonel Lilly, 67640 Fegersheim, França
- Lilly S.A., Avda de la Industria 30, 28108, Alcobendas (Madrid), Espanha.

O titular da Autorização de Introdução no Mercado é a Eli Lilly Nederland B.V., Grootslag 1-5, 3991 RA Houten, Holanda

#### **Porque é que necessito de usar Liprolog ?**

Se o seu pâncreas não produzir insulina suficiente para controlar o nível da glucose no seu sangue, você fica com diabetes. O Liprolog é um substituto da sua própria insulina e é utilizado para o controlo da glucose a longo prazo. Actua muito rapidamente e durante um período de tempo mais curto que a insulina solúvel (2 a 5 horas).

O seu médico pode dizer-lhe para usar o Liprolog bem como uma insulina de acção mais prolongada. Cada uma destas insulinas contém um folheto informativo com informações sobre ela. Não mude a

sua insulina, a não ser por indicação do médico. Seja extremamente cuidadoso se mudar de insulina.

O Liprolog é adequado para utilização em adultos e crianças. O Liprolog pode ser utilizado em crianças, apenas quando se espera uma vantagem relativamente à insulina solúvel, como seja, o momento da administração da injeção em relação às refeições.

### **Antes de injectar Liprolog**

**Assegure-se que é seguro para si utilizar Liprolog.**

- **Se pensa que hipoglicémia (baixa de açúcar no sangue) está a começar, não injecte Liprolog e não conduza. Mais à frente neste folheto informativo ser-lhe-á indicado como proceder no caso de hipoglicémia ligeira.**
- Se alguma vez tiver tido alguma reacção alérgica ao Liprolog (veja secção D) informe o seu médico, farmacêutico ou enfermeira diabetologista.
- Se os seus níveis de açúcar no sangue estão bem controlados pela sua actual terapêutica com insulina pode não sentir os sintomas de alarme quando o açúcar no sangue diminuir muito. Os sintomas de alarme estão descritos mais à frente neste folheto. Deve planear cuidadosamente o horário das suas refeições, a frequência com que faz exercício físico e o esforço que desenvolve. Deve também vigiar atentamente os níveis de açúcar no sangue através de análises frequentes à glucose no sangue.
- Alguns doentes que tiveram hipoglicémia após terem mudado de insulina animal para insulina humana relataram que os sintomas de alarme na fase inicial eram menos óbvios ou diferentes. Se tiver hipoglicémia com frequência ou tiver dificuldade em reconhecê-la, por favor converse com o seu médico acerca disso.

**Se a sua resposta é SIM a qualquer das perguntas seguintes, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeira diabetologista.**

- Esteve recentemente doente ?
- Está a tomar **outros** medicamentos ? As suas necessidades de insulina podem mudar se estiver a tomar contraceptivos orais, esteróides, terapêutica de substituição da hormona tiroideia, hipoglicemiantes orais, ácido acetilsalicílico, antibióticos do grupo das sulfonamidas, octreotide, "estimulantes beta-2" (p. ex. ritodrine, salbutamol ou terbutalina) ou alguns antidepressivos.
- Teve problemas com os rins ou fígado ?
- Está a fazer mais exercício físico do que o habitual ?
- Está grávida ou a pensar engravidar ou a amamentar ? As necessidades de insulina geralmente diminuem durante os três primeiros meses de gravidez e aumentam nos restantes 6 meses. Se está a amamentar pode necessitar de alterar o seu consumo de insulina ou a dieta.

Se utiliza normalmente um frasco-ampola de 40 U/ml, não retire insulina de um cartucho utilizando uma seringa de 40 U/ml.

As suas necessidades de insulina podem também alterar-se se consumir álcool.

Deve também informar o seu médico, farmacêutico ou enfermeira diabetologista se estiver a pensar em deslocar-se ao estrangeiro. As diferenças horárias entre os países podem levar a que tenha que administrar as injeções e tomar as refeições a horas diferentes daquelas a que estava habituado em casa.

## Conduzir uma viatura e operar com máquinas

Se tiver hipoglicémia, esta poderá afectar a sua capacidade de concentração ou de reacção. Deve manter-se consciente desse facto em todas as situações que envolvam riscos, tanto para si como para outras pessoas (condução de viaturas ou utilização de máquinas, por exemplo).

Deverá contactar o seu médico sobre a condução de viaturas no caso de:

- ter frequentes episódios de hipoglicémia.
- os sinais indicadores de hipoglicémia serem diminutos ou estarem ausentes.

## Como utilizar o Liprolog

### Administração

- Deve normalmente injectar o Liprolog cerca de 15 minutos antes duma refeição. Em caso de necessidade pode injectar logo após a refeição. Mas o seu médico deve ter-lhe dito exactamente a quantidade a administrar, quando deve ser administrada e com que frequência. Estas instruções são unicamente para si. Siga-as rigorosamente e visite regularmente o seu médico assistente.
- Se você mudar o tipo de insulina que usa (por exemplo, de insulina humana ou animal para Liprolog), pode necessitar de uma quantidade maior ou menor do que anteriormente. Pode ser apenas para a primeira injeção ou pode ser uma mudança gradual durante algumas semanas ou meses.
- Injecte Liprolog por baixo da pele. Só deve injectá-lo num músculo por indicação do seu médico.

### Preparação do Liprolog

- O Liprolog já está dissolvido em água, assim não precisa de o misturar. Mas **só** o deve utilizar se a sua aparência for semelhante à da água. Deve estar límpido, não ter cor e não deve conter partículas sólidas. Verifique isso antes de cada injeção.

### Preparação da caneta para utilização

- Primeiro lave as suas mãos. Desinfecte a membrana de borracha do cartucho.
- **Somente deve utilizar os cartuchos de Liprolog com canetas compatíveis com a marca CE. Por favor assegure-se que os cartuchos de Liprolog ou os cartuchos Lilly estão mencionados no folheto que acompanha a caneta. O cartucho de 3 ml somente pode ser utilizado numa caneta de 3 ml.**

Siga as instruções que acompanham a caneta. Coloque o cartucho na caneta.

- Marque a dose para 1 ou 2 unidades. Segure a caneta com a agulha a apontar para cima e bata nos lados da caneta, de modo a que qualquer bolha de ar vá para cima. Ainda com a caneta virada para cima, pressione o mecanismo de injeção. Continue a pressionar até que apareça uma gota de Liprolog na ponta da agulha. Podem ainda permanecer algumas pequenas bolhas de ar na caneta. São inofensivas, mas, se a bolha de ar for demasiado grande, pode levar a que a dose da sua injeção seja menos precisa.

### Injecção do Liprolog

- Desinfecte bem a área da sua pele onde irá dar a injeção com um algodão embebido em álcool. Injecte por baixo da pele, como lhe ensinaram. Não injecte directamente numa veia. Após a

injecção deixe a agulha na pele durante 5 segundos para se certificar que administrou a dose na sua totalidade. Não esfregue a área onde acabou de dar a injecção. Assegure-se que a injecção seja feita pelo menos a 1 cm da última injecção e que faz uma “rotação” dos locais da injecção, conforme lhe ensinaram.

### Utilização do Liprolog numa bomba de perfusão

- Podem utilizar-se as bombas de perfusão de insulina Minimed e Disetronic, para administrar a insulina lispro por perfusão. Leia e siga as instruções que acompanham a bomba de perfusão.
- Certifique-se de que utiliza o reservatório e o catéter correctos para a bomba.
- Mude o conjunto de perfusão cada 48 horas. Use a técnica asséptica quando introduzir o conjunto de perfusão.
- Na eventualidade de um episódio de hipoglicémia, a perfusão deve ser interrompida até que o episódio esteja resolvido.  
No caso de ocorrerem repetidos ou graves baixos níveis de glucose no sangue, informe o seu médico ou profissional de saúde e considere a necessidade de reduzir ou interromper a sua perfusão de insulina.
- Um mau funcionamento ou obstrução do conjunto de perfusão pode resultar numa rápida subida dos níveis de glucose. No caso de suspeita de interrupção do fluxo de insulina, siga as instruções na literatura do produto e, se apropriado, informe o seu médico ou profissional de saúde.
- Quando utilizado com uma bomba de perfusão de insulina, Liprolog não deve ser misturado com qualquer outra insulina.

### Após a injecção

- Logo que termine a injecção, retire a agulha da caneta utilizando a tampa exterior da agulha. Deste modo manterá o Liprolog estéril e evita que haja derrames. Impedirá também a entrada de ar na caneta e o entupimento da agulha. **Não partilhe as suas agulhas. Não partilhe a sua caneta.** Reponha a tampa na sua caneta.

### Futuras injecções

- Deixe ficar o cartucho na caneta. Antes de cada injecção, marque 1 ou 2 unidades e pressione o mecanismo de injecção com a caneta apontada para cima até que uma gota de Liprolog saia da agulha. Você pode verificar a quantidade de Liprolog que resta, olhando para a escala, no lado do cartucho. A distância entre cada marca na escala representa 20 unidades. Se a quantidade existente não for suficiente para a sua dose, mude o cartucho.

**Não misture qualquer outra insulina no cartucho do Liprolog. Logo que o cartucho esteja vazio, não o volte a utilizar.**

### Emergências e sobredosagens

Se o seu açúcar no sangue está baixo, tome comprimidos de glucose ou açúcar, seguido de fruta ou biscoitos e em seguida descanse. Isto leva-lo-à a superar hipoglicémia ligeira ou a uma pequena sobredosagem de insulina. Se ficar pior e a sua respiração pouco profunda e a sua pele ficar pálida, informe o seu médico imediatamente. Uma injecção de glucagina pode tratar uma hipoglicémia bastante severa. Coma glucose ou açúcar após a injecção de glucagina. Se não responder à glucagina, deverá ser tratado no hospital. Peça ao seu médico que o informe sobre a glucagina.

Se uma hipoglicémia ou hiperglicémia (veja A e B) não for tratada, pode ser muito grave e causar

dores de cabeça, náuseas, vômitos, desidratação, inconsciência, coma ou até morte.

- Tenha sempre seringas de reserva assim como um frasco-ampola de Liprolog ou uma caneta e cartuchos de reserva, para o caso de as perder ou danificar.
- Traga sempre consigo algo que o identifique como diabético.
- Traga sempre consigo açúcar.

### **Possíveis efeitos secundários enquanto estiver a utilizar a sua insulina**

#### **Problemas usuais da diabetes**

##### **A. Hipoglicémia**

Hipoglicémia (baixa de açúcar no sangue) significa que não há açúcar suficiente no sangue. Isso pode ser causado por:

- Você administrar Liprolog ou qualquer outra insulina em demasia;
- Você perder ou atrasar as suas refeições ou alterar a sua dieta;
- Você fazer exercício ou trabalhar muito, antes ou após uma refeição;
- Você ter uma infecção ou doença (especialmente diarreia ou vômitos);
- Haver uma alteração das suas necessidades de insulina; ou
- Você ter um agravamento dos seus problemas de rins ou de fígado.

O álcool e alguns medicamentos podem afectar os seus níveis de açúcar no sangue.

Os primeiros sintomas de uma baixa de açúcar no sangue surgem rapidamente e incluem:

- |                          |                                 |
|--------------------------|---------------------------------|
| • Cansaço                | • batimentos rápidos do coração |
| • nervosismo ou tremores | • náusea                        |
| • dor de cabeça          | • suores frios                  |

Enquanto não estiver confiante que reconhece os seus sintomas de aviso, evite situações, como por exemplo, conduzir uma viatura, nas quais a hipoglicémia o pode colocar a si ou aos outros em risco.

##### **B. Hiperglicémia e cetoacidose diabética**

Hiperglicémia (demasiado açúcar no sangue) significa que o seu organismo não tem insulina suficiente. A hiperglicémia pode ser provocada por:

- Não ter administrado o Liprolog ou outra insulina;
- Ter administrado menos insulina do que a recomendada pelo médico;
- Comer mais do que a sua dieta lhe permite; ou
- Febre, infecção ou stress emocional.

Hiperglicémia pode levar a cetoacidose diabética. Os primeiros sintomas aparecem lentamente durante muitas horas ou dias. Eles são:

- |                          |                             |
|--------------------------|-----------------------------|
| • sensação de sonolência | • falta de apetite          |
| • vermelhidão do rosto   | • hálito com cheiro a fruta |
| • sede                   | • sensação de náusea        |

Sintomas mais graves são respiração profunda e pulso rápido.

**Obtenha ajuda médica imediatamente.**

##### **C. Doença**

Se estiver doente, especialmente se sentir náusea ou estiver adoentado, as suas necessidades de insulina podem mudar. **Mesmo que não esteja a comer como normalmente faz, continua a necessitar de insulina.** Faça uma análise de sangue ou teste a sua urina, siga as “instruções relativas à doença”, e informe o seu médico.

#### **D. Alergia à insulina**

*Alergia local:* algumas pessoas ficam com vermelhidão, inchaço ou comichão no local da injeção. Isso desaparece normalmente após alguns dias ou semanas. Se isso lhe acontecer informe o seu médico.

*Alergia sistêmica:* Esta alergia à insulina não é normal, os sintomas são:

- exantema no corpo inteiro
- dificuldade em respirar
- zumbidos
- baixa de tensão arterial
- batimento rápido do coração
- suores

Se pensa que está a ter este tipo de alergia com o Liprolog, informe imediatamente o seu médico.

#### **E. Lipodistrofia (pele mais espessa e com sulcos)**

Se notar que a sua pele está a ficar mais espessa ou com sulcos no local da injeção, informe o seu médico.

**Se observar alguns dos efeitos secundários atrás mencionados ou outros, informe o seu médico.**

#### **Como conservar o Liprolog**

Conserve o seu Liprolog num frigorífico a 2°C - 8° C. Não o coloque perto do calor ou ao sol. Não congele o Liprolog. Mantenha o produto em uso à temperatura ambiente (inferior a 30° C) até 28 dias. Não guarde a caneta e os cartuchos que está a utilizar no frigorífico. Mantenha os medicamentos num local fora da vista e do alcance das crianças. Não o utilize após a data indicada em “Prazo de validade”.

**Recorde-se:** Este medicamento é para si. Nunca o dê a outros. Pode prejudicá-los, mesmo que os sintomas sejam os mesmos que os seus.

#### **Data da revisão do folheto informativo**

**Para qualquer informação adicional, por favor contacte o representante local da Eli Lilly :**

**België/Belgique/Belgien**

Eli Lilly Benelux S.A.  
Rue de l'Etuve 52/1, Stoofstraat  
B-1000 Bruxelles, Brussel  
Tél/Tel: + 32-(0)2 548 84 84

**Danmark**

Eli Lilly Danmark A/S  
Nybrovej 110  
DK-2800 Lyngby  
Tlf: +45- 45 26 60 00

**Deutschland**

Berlin-Chemie AG  
Glienicke Weg 125  
D-12489 Berlin  
Tel: (0 30) 67 07-0 (Zentrale)

**Ελλάδα**

ΦΑΡΜΑΣΕΡΒ-ΛΙΛΛΥ Α.Ε.Β.Ε  
15<sup>0</sup> χλμ Εθνικής Οδού Αθηνών-Λαμίας  
GR-145 64 Κηφισί  
Τηλ: + 30-(0) 1 629 4600

**España**

Lilly S.A.  
Avda. de la Industria, 30  
E-28108 Alcobendas  
(Madrid)  
Tel: + 34-900 100 407

**France**

Lilly France S.A.  
203 Bureaux de la Colline  
F-92213 Saint-Cloud  
Tél: + 33-(0) 1 49 11 34 34

**Ireland**

Eli Lilly & Company (Ireland) Ltd  
44 Fitzwilliam Place  
IRL - Dublin 2  
Tel: + 353-(0) 1 661 4377

**Ísland**

A. Karlsson hf  
Brautarholti 28  
IS-105 Reykjavík  
Tel: + 354- 5 600 900

**Italia**

Eli Lilly Italia S.p.A.  
Via Gramsci 731/733  
I-50019 Sesto Fiorentino (FI)  
Tel: + 39- 055 42571

**Luxembourg/Luxemburg**

Eli Lilly Benelux S.A.  
Rue de l'Etuve 52/1, Stoofstraat  
B-1000 Bruxelles, Brussel  
Tél: + 32-(0)2 548 84 84

**Nederland**

Eli Lilly Nederland B.V.,  
Grootslag 1-5, 3991 RA Houten  
Tel: + 31-(0) 30 60 25 800

**Norge**

Eli Lilly Norge A.S.  
Postboks 6090 Etterstad  
N-0601 Oslo  
Tlf: + 47 22 88 18 00

**Österreich**

Eli Lilly Ges. m.b.H.  
Barichgasse 40-42  
A-1030 Wien  
Tel: + 43-(1) 711 780

**Portugal**

Lilly Farma Produtos Farmacêuticos, Lda  
Rua Dr. António Loureiro Borges, 4- Piso 3,  
Arquiparque- Miraflores  
P-1495-131 Algés  
Tel: + 351-21 412 6600

**Suomi/Finland**

Oy Eli Lilly Finland Ab  
PL 16 / Box 16  
FIN-01641 Vantaa / Vanda  
Puh/Tln: + 358-(0) 9 85 45 250

**Sverige**

Eli Lilly Sweden AB  
Box 30037  
S-104 25 Stockholm  
Tln: + 46-(0) 8 7378800

**United Kingdom**

Eli Lilly & Company Ltd.  
Dextra Court, Chapel Hill  
Basingstoke, Hampshire, RG21 5SY – UK  
Tel: + 44-(0) 1256 315000

## **Folheto Informativo**

### **Liprolog Mix25 100 U/ml suspensão injectável em cartucho (Insulina lispro)**

#### **O que deve saber sobre o Liprolog Mix25 em cartuchos.**

Por favor leia este folheto informativo cuidadosamente antes de começar a utilizar Liprolog Mix25. Este folheto informativo não contém toda a informação acerca do Liprolog Mix25 que pode necessitar de saber, assim pergunte por favor ao seu médico, farmacêutico ou enfermeira diabetologista se tiver algumas dúvidas. Este folheto informativo destina-se unicamente ao Liprolog Mix25 em cartuchos.

#### **O que está no Liprolog Mix25 ?**

O seu medicamento denomina-se Liprolog Mix25 cartucho de 100 U/ml. É uma suspensão pré-misturada para injeção subcutânea. Usa-se para tratar a diabetes. A sua substância activa é a insulina lispro. Esta é uma forma de insulina humana fabricada pelo homem. 25% da insulina lispro no Liprolog Mix25 é dissolvida em água e actua mais rapidamente do que a insulina humana normal devido ao facto da molécula de insulina ter sido ligeiramente modificada. 75% da insulina lispro no Liprolog Mix25 está disponível numa suspensão juntamente com sulfato de protamina, pelo que a sua acção é prolongada. Deve normalmente administrar o Liprolog Mix25 no espaço de 15 minutos antes ou após a refeição. A sua dosagem é de 100 unidades por mililitro (100U/ml) de suspensão para injeção e cada cartucho contém 300 unidades (3 mililitros).

O Liprolog Mix25 contém também os excipientes inactivos sulfato de protamina, m-cresol, fenol, glicerol, fosfato dibásico de sódio. 7H<sub>2</sub>O, óxido de zinco e água para injectáveis. Pode ter sido utilizado hidróxido de sódio ou ácido clorídrico para ajustar a acidez.

**Cartucho de 3 ml - apenas para ser utilizado em canetas de 3 ml. Não utilizar em canetas de 1,5 ml .**

**Verifique sempre o nome e o tipo de insulina na embalagem e no rótulo do cartucho quando o receber da farmácia. Assegure-se que recebe o Liprolog Mix25 que o seu médico lhe receitou.**

A insulina lispro é produzida no laboratório através de um processo de “tecnologia de recombinação do DNA”. É uma forma modificada de insulina humana e por isso mesmo diferente de outras insulinas humanas e de origem animal. A insulina lispro está de perto relacionada com a insulina humana, a qual é uma hormona natural produzida pelo pâncreas.

O Liprolog Mix25 é fabricado pela;

- Lilly France S.A., Rue du Colonel Lilly, 67640 Fegersheim, França
- Lilly S.A., Avda de la Industria 30, Poligono Industrial 28108, Alcobendas (Madrid), Espanha.

O titular da Autorização de Introdução no Mercado é a Eli Lilly Nederland B.V., Grootslag 1-5, 3991 RA Houten, Holanda

#### **Porque preciso de Liprolog Mix25?**

Se o seu pâncreas não produzir insulina suficiente para controlar o nível da glucose no seu sangue, você fica com diabetes. O Liprolog Mix25 é um substituto da sua própria insulina e é utilizado para o controlo da glucose a longo prazo. Actua muito rapidamente e durante um período de tempo mais longo que a insulina solúvel.

O seu médico pode dizer-lhe para usar o Liprolog Mix25 bem como uma insulina de acção mais prolongada. Cada tipo de insulina contém um folheto informativo com informações sobre ela. Não mude a sua insulina, a não ser por indicação do médico. Seja extremamente cuidadoso se mudar de



insulina.

### **Antes de injectar Liprolog Mix25**

#### **Quando não deve utilizar Liprolog Mix25.**

- **Se pensa que hipoglicémia (baixa de açúcar no sangue) está a começar, não injecte Liprolog Mix25 e não conduza. Mais à frente neste folheto informativo ser-lhe-á indicado como proceder no caso de hipoglicémia ligeira.**
- Se alguma vez tiver tido alguma reacção alérgica ao Liprolog Mix25 (veja secção D) informe o seu médico, farmacêutico ou enfermeira diabetologista.
- Se os seus níveis de açúcar no sangue estão bem controlados pela sua actual terapêutica com insulina pode não sentir os sintomas de alarme quando o açúcar no sangue diminuir muito. Os sinais de alarme estão listados mais adiante neste folheto. Deve planear cuidadosamente o horário das suas refeições, a frequência com que faz exercício físico e o esforço que desenvolve. Deve também vigiar atentamente os níveis de açúcar no sangue através de análises frequentes à glucose no sangue.
- Alguns doentes que tiveram hipoglicémia após terem mudado de insulina animal para insulina humana relataram que os sintomas de alarme na fase inicial eram menos óbvios ou diferentes. Se tiver hipoglicémia com frequência ou tiver dificuldade em reconhecê-la, por favor fale com o seu médico acerca disso.

**Se a sua resposta é SIM a qualquer das perguntas seguintes, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeira diabetologista.**

- Esteve recentemente doente ?
- Está a tomar **outros** medicamentos ? As suas necessidades de insulina podem mudar se estiver a tomar contraceptivos orais, esteróides, terapêutica de substituição da hormona tiroideia, hipoglicemiantes orais, ácido acetilsalicílico, antibióticos do grupo das sulfonamidas, octreotido, estimulantes beta-2 (p. ex. ritodrina, salbutamol ou terbutalina) ou alguns antidepressivos.
- Teve problemas com de rins ou fígado ?
- Está a fazer mais exercício físico do que o habitual ?
- Está grávida ou a pensar engravidar ou a amamentar ? As necessidades de insulina geralmente diminuem durante os três primeiros meses de gravidez e aumentam nos restantes. Se está a amamentar, a insulina e/ou a dieta podem necessitar de ser ajustadas.

As suas necessidades de insulina podem também alterar-se se consumir álcool.

Deve também informar o seu médico, farmacêutico ou enfermeira diabetologista se estiver a pensar em deslocar-se ao estrangeiro. As diferenças horárias entre os países podem levar a que tenha que administrar as injecções e tomar as refeições a horas diferentes daquelas a que estava habituado em casa.

#### **Conduzir uma viatura e operar com máquinas**

Se tiver hipoglicémia, esta poderá afectar a sua capacidade de concentração ou de reacção. Deve manter-se consciente desse facto em todas as situações que envolvam riscos, tanto para si como para outras pessoas (condução de viaturas ou utilização de máquinas, por exemplo).

Deverá contactar o seu médico sobre a condução de viaturas no caso de:

- ter frequentes episódios de hipoglicemia.
- os sinais indicadores de hipoglicemia serem diminutos ou estarem ausentes.

### Como utilizar o Liprolog Mix25

#### Administração

- Deve normalmente injectar o Liprolog Mix25 cerca de 15 minutos antes duma refeição. Em caso de necessidade pode injectar logo após a refeição. Mas o seu médico deve dizer-lhe exactamente a quantidade a administrar, quando deve ser administrada e com que frequência. Essas instruções são unicamente para si. Siga-as rigorosamente e visite regularmente o seu médico assistente.
- Se mudar o tipo de insulina que usa (por exemplo, de insulina humana ou animal para Liprolog Mix25), pode necessitar de uma quantidade maior ou menor do que anteriormente. Pode ser apenas para a primeira injeção ou pode ser uma mudança gradual durante algumas semanas ou meses.
- Injecte Liprolog Mix25 por baixo da pele. Não deve injectá-lo por uma diferente via de administração. Em nenhuma circunstância se deve administrar o Liprolog Mix25 por via intravenosa.

#### Preparação do Liprolog Mix25

Os cartuchos que contêm o Liprolog Mix25, devem ser rodados nas palmas das mãos dez vezes e invertidos 180° dez vezes, imediatamente antes de serem utilizados, a fim de ressuspender a insulina até que esta apareça uniformemente turva ou leitosa. Se isto não acontecer, repita a operação atrás descrita até que os componentes do cartucho fiquem misturados. Os cartuchos contêm uma pequena pérola de vidro para ajudar na mistura. Não agite com força, pois pode causar espuma, a qual pode interferir com a medição correcta da dose. Os cartuchos devem ser examinados com frequência e não devem ser utilizados se apresentarem pedaços de produto ou se partículas sólidas brancas se agarrarem ao fundo ou às paredes do cartucho, dando-lhe uma aparência de congelado. Verifique isso antes de cada injeção.

#### Preparação da caneta para utilização

- Primeiro lave as suas mãos. Desinfecte a membrana de borracha do cartucho.
- **Somente deve utilizar os cartuchos de Liprolog Mix25 em canetas compatíveis com a marca CE. Por favor certifique-se que os cartuchos de Liprolog Mix25 ou os cartuchos da Lilly estão mencionados no folheto informativo que acompanha a sua caneta. Os cartuchos de 3 ml apenas servem nas canetas de 3 ml.**
- Siga as instruções que vêm com a caneta. Coloque o cartucho na caneta.
- Marque a dose para 1 ou 2 unidades. Segure a caneta com a agulha a apontar para cima e bata nos lados da caneta, de modo a que qualquer bolha de ar vá para cima. Ainda com a caneta virada para cima, pressione o mecanismo de injeção. Continue a pressionar até que apareça uma gota de Liprolog Mix25 na ponta da agulha.  
Podem ainda permanecer algumas pequenas bolhas de ar na caneta. São inofensivas, mas, se a bolha de ar for demasiado grande, pode levar a que a dose da sua injeção seja menos precisa.

#### Injeção do Liprolog Mix25

- Antes de administrar a injeção, desinfecte bem a área da sua pele onde irá dar a injeção com um algodão embebido em álcool. Injecte por baixo da pele como lhe ensinaram. Não injecte directamente numa veia. Após a injeção deixe a agulha na pele durante 5 segundos para se

certificar que administrou a dose na totalidade. Não esfregue a área onde acabou de dar a injeção. Assegure-se que a injeção seja administrada a pelo menos 1 cm da última injeção, e que faz uma “rotação” dos locais da injeção, conforme lhe ensinaram.

### **Após a injeção**

- Logo que acabe a injeção, retire a agulha da caneta. Deste modo manterá o Liprolog Mix25 estéril e evitará que haja derrames. Impedirá também a entrada de ar na caneta e o entupimento da agulha. Não partilhe as suas agulhas. Não partilhe a sua caneta. Reponha a tampa na caneta.

### **Futuras injeções**

- Deixe ficar o cartucho na caneta. Antes de cada injeção marque 1 ou 2 unidades e pressione o mecanismo de injeção com a caneta apontada para cima até que uma gota de Liprolog Mix25 saia da agulha. Você pode verificar a quantidade de Liprolog Mix25 que resta, olhando para a escala no lado do cartucho. A distância entre cada marca na escala representa 20 unidades. Se a quantidade existente não for suficiente para a sua dose, mude o cartucho.

**Não misture qualquer outra insulina no cartucho do Liprolog Mix25. Logo que o cartucho esteja vazio, não o volte a utilizar.**

### **Emergências e sobredosagens**

Se o seu nível de açúcar no sangue está baixo, tome comprimidos de glucose ou açúcar, seguido de fruta ou biscoitos, e em seguida descanse. Isto leva-lo-á a superar uma hipoglicémia ligeira ou uma pequena sobredosagem de insulina. Se ficar pior e a sua respiração se tornar pouco profunda e a sua pele ficar pálida, informe o seu médico imediatamente. Uma injeção de glucagina pode tratar uma hipoglicémia bastante grave. Tome glucose ou açúcar após a injeção de glucagina. Se não responder à glucagina, deverá ser tratado no hospital. Peça ao seu médico que o informe sobre a glucagina.

Se uma hipoglicémia ou hiperglicémia (veja A e B) não for tratada, pode ser muito grave e causar dores de cabeça, náuseas, vômitos, desidratação, inconsciência, coma ou até morte.

- Tenha sempre seringas de reserva assim como um frasco-ampola de Liprolog Mix25 ou uma caneta e cartuchos de reserva, para o caso de as perder ou danificar.
- Traga sempre consigo algo que o identifique como diabético.
- Traga sempre consigo açúcar.

### **Possíveis efeitos secundários enquanto estiver a utilizar a sua insulina**

#### **Problemas usuais da diabetes**

##### **A. Hipoglicémia**

Hipoglicémia (baixa de açúcar no sangue) significa que não há açúcar suficiente no sangue. Isso pode ser causado por:

- Ter administrado Liprolog Mix25 ou qualquer outra insulina em demasia;
- Perdeu ou atrasou as suas refeições ou alterou a sua dieta;
- Fez exercício ou trabalhou muito, antes ou após uma refeição;
- Tem uma infecção ou doença (especialmente diarreia ou vômitos);
- Haver uma alteração das suas necessidades de insulina; ou
- Haver um agravamento dos seus problemas de rins ou de fígado

O álcool e alguns medicamentos podem afectar os seus níveis de açúcar no sangue.

Os primeiros sintomas de uma baixa de açúcar no sangue surgem rapidamente e incluem:

- Cansaço
- batimentos rápidos do coração
- nervosismo ou tremores
- náusea

- dor de cabeça
- suores frios

Enquanto não estiver confiante que reconhece os seus sintomas de aviso, evite situações, como por exemplo, conduzir uma viatura, nas quais a hipoglicémia o pode colocar a si ou aos outros em risco.

### **B. Hiperglicémia e cetoacidose diabética**

Hiperglicémia (demasiado açúcar no sangue) significa que o seu organismo não tem insulina suficiente. A hiperglicémia pode ser provocada por:

- Não ter administrado o Liprolog Mix25 ou outra insulina;
- Ter administrado menos insulina do que a recomendada pelo médico;
- Comer mais do que a sua dieta lhe permite; ou
- Febre, infecção ou stress emocional.

A hiperglicémia pode levar a cetoacidose diabética. Os primeiros sintomas aparecem lentamente durante muitas horas ou dias. Eles são:

- sensação de sonolência
- falta de apetite
- vermelhidão do rosto
- hálito com cheiro a fruta
- sede
- sensação de náusea

Sintomas mais graves são respiração profunda e pulso rápido.

**Obtenha ajuda médica imediatamente.**

### **C. Doença**

Se estiver doente, especialmente se sentir náusea ou estiver adoentado, as suas necessidades de insulina podem mudar. **Mesmo que não esteja a comer como normalmente faz, continua a necessitar de insulina.** Faça uma análise de sangue ou teste a sua urina, siga as “instruções relativas a doença”, e informe o seu médico.

### **D. Alergia à insulina**

**Alergia local:** algumas pessoas ficam com vermelhidão, inchaço ou comichão no local da injeção. Isso desaparece normalmente após alguns dias ou semanas. Se isso lhe acontecer informe o seu médico.

**Alergia sistémica:** Esta alergia à insulina não é vulgar, os sintomas são:

- rash no corpo inteiro
- baixa de tensão arterial
- dificuldade em respirar
- batimento rápido do coração
- zumbidos
- suores

Se pensa que está a ter este tipo de alergia com o Liprolog Mix25, informe imediatamente o seu médico.

### **E. Lipodistrofia (pele mais espessa e com sulcos)**

Se notar que a sua pele está a ficar mais espessa ou com sulcos no local da injeção, informe o seu médico.

**Se observar alguns dos efeitos secundários atrás mencionados ou outros, informe o seu médico.**

### **Como conservar o Liprolog Mix25**

Conserve o seu Liprolog Mix25 num frigorífico a 2°- 8° C. Não o coloque perto do calor ou ao sol. Não congele o Liprolog Mix25. Mantenha o cartucho em uso à temperatura ambiente (inferior a 30° C) até 28 dias. Não guarde a caneta ou os cartuchos que está a usar no frigorífico. Mantenha os medicamentos num local fora da vista e do alcance das crianças. Não o utilize após a data indicada em “Prazo de validade”.

**Recorde-se:** Este medicamento é para si. Nunca o dê a outros. Pode prejudicá-los, mesmo que os

sintomas sejam os mesmos que os seus.

**Data da revisão deste folheto informativo**

**Para qualquer informação adicional, é favor contactar o seu representante local da Eli Lilly:**

**België/Belgique/Belgien**

Eli Lilly Benelux S.A.  
Rue de l'Etuve 52/1, Stoofstraat  
B-1000 Bruxelles, Brussel  
Tél/Tel: + 32-(0)2 548 84 84

**Danmark**

Eli Lilly Danmark A/S  
Nybrovej 110  
DK-2800 Lyngby  
Tlf: +45- 45 26 60 00

**Deutschland**

Berlin-Chemie AG  
Glienicke Weg 125  
D-12489 Berlin  
Tel: (0 30) 67 07-0 (Zentrale)

**Ελλάδα**

ΦΑΡΜΑΣΕΡΒ-ΛΙΛΛΥ Α.Ε.Β.Ε  
15<sup>0</sup> χλμ Εθνικής Οδού Αθηνών-Λαμίας  
GR-145 64 Κηφισί  
Τηλ: + 30-(0) 1 629 4600

**España**

Lilly S.A.  
Avda. de la Industria, 30  
E-28108 Alcobendas  
(Madrid)  
Tel: + 34-900 100 407

**France**

Lilly France S.A.  
203 Bureaux de la Colline  
F-92213 Saint-Cloud  
Tél: + 33-(0) 1 49 11 34 34

**Ireland**

Eli Lilly & Company (Ireland) Ltd  
44 Fitzwilliam Place  
IRL - Dublin 2  
Tel: + 353-(0) 1 661 4377

**Ísland**

A. Karlsson hf  
Brautarholti 28  
IS-105 Reykjavík  
Tel: + 354- 5 600 900

**Italia**

Eli Lilly Italia S.p.A.  
Via Gramsci 731/733  
I-50019 Sesto Fiorentino (FI)  
Tel: + 39- 055 42571

**Luxembourg/Luxemburg**

Eli Lilly Benelux S.A.  
Rue de l'Etuve 52/1, Stoofstraat  
B-1000 Bruxelles, Brussel  
Tél: + 32-(0)2 548 84 84

**Nederland**

Eli Lilly Nederland B.V.,  
Grootslag 1-5, 3991 RA Houten  
Tel: + 31-(0) 30 60 25 800

**Norge**

Eli Lilly Norge A.S.  
Postboks 6090 Etterstad  
N-0601 Oslo  
Tlf: + 47 22 88 18 00

**Österreich**

Eli Lilly Ges. m.b.H.  
Barichgasse 40-42  
A-1030 Wien  
Tel: + 43-(1) 711 780

**Portugal**

Lilly Farma Produtos Farmacêuticos, Lda  
Rua Dr. António Loureiro Borges, 4- Piso 3,  
Arquiparque- Miraflores  
P-1495-131 Algés  
Tel: + 351-21 412 6600

**Suomi/Finland**

Oy Eli Lilly Finland Ab  
PL 16 / Box 16  
FIN-01641 Vantaa / Vanda  
Puh/Tln: + 358-(0) 9 85 45 250

**Sverige**

Eli Lilly Sweden AB  
Box 30037  
S-104 25 Stockholm  
Tln: + 46-(0) 8 7378800

**United Kingdom**

Eli Lilly & Company Ltd.  
Dextra Court, Chapel Hill  
Basingstoke, Hampshire, RG21 5SY – UK  
Tel: + 44-(0) 1256 315000

## **Folheto Informativo**

### **Liprolog Mix50 100 U/ml suspensão injectável em cartucho (Insulina lispro)**

#### **O que deve saber sobre o Liprolog Mix50 em cartuchos.**

Por favor leia este folheto informativo cuidadosamente antes de começar a utilizar Liprolog Mix50. Este folheto informativo não contém toda a informação acerca do Liprolog Mix50 que pode necessitar de saber, assim pergunte por favor ao seu médico, farmacêutico ou enfermeira diabetologista se tiver algumas dúvidas. Este folheto informativo destina-se unicamente ao Liprolog Mix50 em cartuchos.

#### **O que está no Liprolog Mix50 ?**

O seu medicamento denomina-se Liprolog Mix50 cartucho de 100 U/ml. É uma suspensão pré-misturada para injeção subcutânea. Usa-se para tratar a diabetes. A sua substância activa é a insulina lispro. Esta é uma forma de insulina humana fabricada pelo homem. 50% da insulina lispro no Liprolog Mix50 é dissolvida em água e actua mais rapidamente do que a insulina humana normal devido ao facto da molécula de insulina ter sido ligeiramente modificada. 50% da insulina lispro no Liprolog Mix50 está disponível numa suspensão juntamente com sulfato de protamina, pelo que a sua acção é prolongada. Deve normalmente administrar o Liprolog Mix50 no espaço de 15 minutos antes ou após a refeição. A sua dosagem é de 100 unidades por mililitro (100U/ml) de suspensão para injeção e cada cartucho contém 300 unidades (3 mililitros).

O Liprolog Mix50 contém também os excipientes inactivos sulfato de protamina, m-cresol, fenol, glicerol, fosfato dibásico de sódio. 7H<sub>2</sub>O, óxido de zinco e água para injectáveis. Pode ter sido utilizado hidróxido de sódio ou ácido clorídrico para ajustar a acidez.

**Cartucho de 3 ml - apenas para ser utilizado em canetas de 3 ml. Não utilizar em canetas de 1,5 ml .**

**Verifique sempre o nome e o tipo de insulina na embalagem e no rótulo do cartucho quando o receber da farmácia. Assegure-se que recebe o Liprolog Mix50 que o seu médico lhe receitou.**

A insulina lispro é produzida no laboratório através de um processo de “tecnologia de recombinação do DNA”. É uma forma modificada de insulina humana e por isso mesmo diferente de outras insulinas humanas e de origem animal. A insulina lispro está de perto relacionada com a insulina humana, a qual é uma hormona natural produzida pelo pâncreas.

O Liprolog Mix50 é fabricado pela;

- Lilly France S.A., Rue du Colonel Lilly, 67640 Fegersheim, França
- Lilly S.A., Avda de la Industria 30, Poligono Industrial 28108, Alcobendas (Madrid), Espanha.

O titular da Autorização de Introdução no Mercado é a Eli Lilly Nederland B.V., Grootslag 1-5, 3991 RA Houten, Holanda

#### **Porque preciso de Liprolog Mix50?**

Se o seu pâncreas não produzir insulina suficiente para controlar o nível da glucose no seu sangue, você fica com diabetes. O Liprolog Mix50 é um substituto da sua própria insulina e é utilizado para o controlo da glucose a longo prazo. Actua muito rapidamente e durante um período de tempo mais longo que a insulina solúvel.

O seu médico pode dizer-lhe para usar o Liprolog Mix50 bem como uma insulina de acção mais prolongada. Cada tipo de insulina contém um folheto informativo com informações sobre ela. Não

mude a sua insulina, a não ser por indicação do médico. Seja extremamente cuidadoso se mudar de insulina.

### **Antes de injectar Liprolog Mix50**

#### **Quando não deve utilizar Liprolog Mix50.**

- **Se pensa que hipoglicémia (baixa de açúcar no sangue) está a começar, não injecte Liprolog Mix50 e não conduza. Mais à frente neste folheto informativo ser-lhe-á indicado como proceder no caso de hipoglicémia ligeira.**
- Se alguma vez tiver tido alguma reacção alérgica ao Liprolog Mix50 (veja secção D) informe o seu médico, farmacêutico ou enfermeira diabetologista.
- Se os seus níveis de açúcar no sangue estão bem controlados pela sua actual terapêutica com insulina pode não sentir os sintomas de alarme quando o açúcar no sangue diminuir muito. Os sinais de alarme estão listados mais adiante neste folheto. Deve planear cuidadosamente o horário das suas refeições, a frequência com que faz exercício físico e o esforço que desenvolve. Deve também vigiar atentamente os níveis de açúcar no sangue através de análises frequentes à glucose no sangue.
- Alguns doentes que tiveram hipoglicémia após terem mudado de insulina animal para insulina humana relataram que os sintomas de alarme na fase inicial eram menos óbvios ou diferentes. Se tiver hipoglicémia com frequência ou tiver dificuldade em reconhecê-la, por favor fale com o seu médico acerca disso.

**Se a sua resposta é SIM a qualquer das perguntas seguintes, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeira diabetologista.**

- Esteve recentemente doente ?
- Está a tomar **outros** medicamentos ? As suas necessidades de insulina podem mudar se estiver a tomar contraceptivos orais, esteróides, terapêutica de substituição da hormona tiroideia, hipoglicemiantes orais, ácido acetilsalicílico, antibióticos do grupo das sulfonamidas, octreotido, estimulantes beta-2 (p. ex. ritodrina, salbutamol ou terbutalina) ou alguns antidepressivos.
- Teve problemas com de rins ou fígado ?
- Está a fazer mais exercício físico do que o habitual ?
- Está grávida ou a pensar engravidar ou a amamentar ? As necessidades de insulina geralmente diminuem durante os três primeiros meses de gravidez e aumentam nos restantes. Se está a amamentar, a insulina e/ou a dieta podem necessitar de ser ajustadas.

As suas necessidades de insulina podem também alterar-se se consumir álcool.

Deve também informar o seu médico, farmacêutico ou enfermeira diabetologista se estiver a pensar em deslocar-se ao estrangeiro. As diferenças horárias entre os países podem levar a que tenha que administrar as injeções e tomar as refeições a horas diferentes daquelas a que estava habituado em casa.

#### **Conduzir uma viatura e operar com máquinas**

Se tiver hipoglicémia, esta poderá afectar a sua capacidade de concentração ou de reacção. Deve manter-se consciente desse facto em todas as situações que envolvam riscos, tanto para si como para outras pessoas (condução de viaturas ou utilização de máquinas, por exemplo).

Deverá contactar o seu médico sobre a condução de viaturas no caso de:



- ter frequentes episódios de hipoglicemia.
- os sinais indicadores de hipoglicemia serem diminutos ou estarem ausentes.

### Como utilizar o Liprolog Mix50

#### Administração

- Deve normalmente injectar o Liprolog Mix50 cerca de 15 minutos antes duma refeição. Em caso de necessidade pode injectar logo após a refeição. Mas o seu médico deve dizer-lhe exactamente a quantidade a administrar, quando deve ser administrada e com que frequência. Essas instruções são unicamente para si. Siga-as rigorosamente e visite regularmente o seu médico assistente.
- Se mudar o tipo de insulina que usa (por exemplo, de insulina humana ou animal para Liprolog Mix50), pode necessitar de uma quantidade maior ou menor do que anteriormente. Pode ser apenas para a primeira injeção ou pode ser uma mudança gradual durante algumas semanas ou meses.
- Injecte Liprolog Mix50 por baixo da pele. Não deve injectá-lo por uma diferente via de administração. Em nenhuma circunstância se deve administrar o Liprolog Mix50 por via intravenosa.

#### Preparação do Liprolog Mix50

Os cartuchos que contêm o Liprolog Mix50, devem ser rodados nas palmas das mãos dez vezes e invertidos 180° dez vezes, imediatamente antes de serem utilizados, a fim de ressuspender a insulina até que esta apareça uniformemente turva ou leitosa. Se isto não acontecer, repita a operação atrás descrita até que os componentes do cartucho fiquem misturados. Os cartuchos contêm uma pequena pérola de vidro para ajudar na mistura. Não agite com força, pois pode causar espuma, a qual pode interferir com a medição correcta da dose. Os cartuchos devem ser examinados com frequência e não devem ser utilizados se apresentarem pedaços de produto ou se partículas sólidas brancas se agarrarem ao fundo ou às paredes do cartucho, dando-lhe uma aparência de congelado. Verifique isso antes de cada injeção.

#### Preparação da caneta para utilização

- Primeiro lave as suas mãos. Desinfecte a membrana de borracha do cartucho.
- **Somente deve utilizar os cartuchos de Liprolog Mix50 em canetas compatíveis com a marca CE. Por favor certifique-se que os cartuchos de Liprolog Mix50 ou os cartuchos da Lilly estão mencionados no folheto informativo que acompanha a sua caneta. Os cartuchos de 3 ml apenas servem nas canetas de 3 ml.**
- Siga as instruções que vêm com a caneta. Coloque o cartucho na caneta.
- Marque a dose para 1 ou 2 unidades. Segure a caneta com a agulha a apontar para cima e bata nos lados da caneta, de modo a que qualquer bolha de ar vá para cima. Ainda com a caneta virada para cima, pressione o mecanismo de injeção. Continue a pressionar até que apareça uma gota de Liprolog Mix50 na ponta da agulha.

Podem ainda permanecer algumas pequenas bolhas de ar na caneta. São inofensivas, mas, se a bolha de ar for demasiado grande, pode levar a que a dose da sua injeção seja menos precisa.

#### Injecção do Liprolog Mix50

- Antes de administrar a injeção, desinfecte bem a área da sua pele onde irá dar a injeção com um algodão embebido em álcool. Injecte por baixo da pele como lhe ensinaram. Não injecte directamente numa veia. Após a injeção deixe a agulha na pele durante 5 segundos para se

certificar que administrou a dose na totalidade. Não esfregue a área onde acabou de dar a injeção. Assegure-se que a injeção seja administrada a pelo menos 1 cm da última injeção, e que faz uma “rotação” dos locais da injeção, conforme lhe ensinaram.

### **Após a injeção**

- Logo que acabe a injeção, retire a agulha da caneta. Deste modo manterá o Liprolog Mix50 estéril e evitará que haja derrames. Impedirá também a entrada de ar na caneta e o entupimento da agulha. **Não partilhe as suas agulhas.** Não partilhe a sua caneta. Reponha a tampa na caneta.

### **Futuras injeções**

- Deixe ficar o cartucho na caneta. Antes de cada injeção marque 1 ou 2 unidades e pressione o mecanismo de injeção com a caneta apontada para cima até que uma gota de Liprolog Mix50 saia da agulha. Você pode verificar a quantidade de Liprolog Mix50 que resta, olhando para a escala no lado do cartucho. A distância entre cada marca na escala representa 20 unidades. Se a quantidade existente não for suficiente para a sua dose, mude o cartucho.

**Não misture qualquer outra insulina no cartucho do Liprolog Mix50. Logo que o cartucho esteja vazio, não o volte a utilizar.**

### **Emergências e sobredosagens**

Se o seu nível de açúcar no sangue está baixo, tome comprimidos de glucose ou açúcar, seguido de fruta ou biscoitos, e em seguida descanse. Isto leva-lo-á a superar uma hipoglicémia ligeira ou uma pequena sobredosagem de insulina. Se ficar pior e a sua respiração se tornar pouco profunda e a sua pele ficar pálida, informe o seu médico imediatamente. Uma injeção de glucagina pode tratar uma hipoglicémia bastante grave. Tome glucose ou açúcar após a injeção de glucagina. Se não responder à glucagina, deverá ser tratado no hospital. Peça ao seu médico que o informe sobre a glucagina.

Se uma hipoglicémia ou hiperglicémia (veja A e B) não for tratada, pode ser muito grave e causar dores de cabeça, náuseas, vômitos, desidratação, inconsciência, coma ou até morte.

- Tenha sempre seringas de reserva assim como um frasco-ampola de Liprolog Mix50 ou uma caneta e cartuchos de reserva, para o caso de as perder ou danificar.
- Traga sempre consigo algo que o identifique como diabético.
- Traga sempre consigo açúcar.

### **Possíveis efeitos secundários enquanto estiver a utilizar a sua insulina**

#### **Problemas usuais da diabetes**

##### **A. Hipoglicémia**

Hipoglicémia (baixa de açúcar no sangue) significa que não há açúcar suficiente no sangue. Isso pode ser causado por:

- Ter administrado Liprolog Mix50 ou qualquer outra insulina em demasia;
- Perdeu ou atrasou as suas refeições ou alterou a sua dieta;
- Fez exercício ou trabalhou muito, antes ou após uma refeição;
- Tem uma infecção ou doença (especialmente diarreia ou vômitos);
- Haver uma alteração das suas necessidades de insulina; ou
- Haver um agravamento dos seus problemas de rins ou de fígado

O álcool e alguns medicamentos podem afectar os seus níveis de açúcar no sangue.

Os primeiros sintomas de uma baixa de açúcar no sangue surgem rapidamente e incluem:

- Cansaço
- nervosismo ou tremores
- dor de cabeça
- batimentos rápidos do coração
- náusea
- suores frios

Enquanto não estiver confiante que reconhece os seus sintomas de aviso, evite situações, como por exemplo, conduzir uma viatura, nas quais a hipoglicémia o pode colocar a si ou aos outros em risco.

## **B. Hiperglicémia e cetoacidose diabética**

Hiperglicémia (demasiado açúcar no sangue) significa que o seu organismo não tem insulina suficiente. A hiperglicémia pode ser provocada por:

- Não ter administrado o Liprolog Mix50 ou outra insulina;
- Ter administrado menos insulina do que a recomendada pelo médico;
- Comer mais do que a sua dieta lhe permite; ou
- Febre, infecção ou stress emocional.

A hiperglicémia pode levar a cetoacidose diabética. Os primeiros sintomas aparecem lentamente durante muitas horas ou dias. Eles são:

- sensação de sonolência
- falta de apetite
- vermelhidão do rosto
- hálito com cheiro a fruta
- sede
- sensação de náusea

Sintomas mais graves são respiração profunda e pulso rápido.

**Obtenha ajuda médica imediatamente.**

## **C. Doença**

Se estiver doente, especialmente se sentir náusea ou estiver adoentado, as suas necessidades de insulina podem mudar. **Mesmo que não esteja a comer como normalmente faz, continua a necessitar de insulina.** Faça uma análise de sangue ou teste a sua urina, siga as “instruções relativas a doença”, e informe o seu médico.

## **D. Alergia à insulina**

*Alergia local:* algumas pessoas ficam com vermelhidão, inchaço ou comichão no local da injeção. Isso desaparece normalmente após alguns dias ou semanas. Se isso lhe acontecer informe o seu médico.

*Alergia sistémica:* Esta alergia à insulina não é vulgar, os sintomas são:

- rash no corpo inteiro
- baixa de tensão arterial
- dificuldade em respirar
- batimento rápido do coração
- zumbidos
- suores

Se pensa que está a ter este tipo de alergia com o Liprolog Mix50, informe imediatamente o seu médico.

## **E. Lipodistrofia (pele mais espessa e com sulcos)**

Se notar que a sua pele está a ficar mais espessa ou com sulcos no local da injeção, informe o seu médico.

**Se observar alguns dos efeitos secundários atrás mencionados ou outros, informe o seu médico.**

## **Como conservar o Liprolog Mix50**

Conserve o seu Liprolog Mix50 num frigorífico a 2°- 8° C. Não o coloque perto do calor ou ao sol.

Não congele o Liprolog Mix50. Mantenha o cartucho em uso à temperatura ambiente (inferior a 30° C) até 28 dias. Não guarde a caneta ou os cartuchos que está a usar no frigorífico. Mantenha os medicamentos num local fora da vista e do alcance das crianças. Não o utilize após a data indicada em “Prazo de validade”.

**Recorde-se:** Este medicamento é para si. Nunca o dê a outros. Pode prejudicá-los, mesmo que os sintomas sejam os mesmos que os seus.

**Data da revisão deste folheto informativo**

**Para qualquer informação adicional, é favor contactar o seu representante local da Eli Lilly:**

**België/Belgique/Belgien**

Eli Lilly Benelux S.A.  
Rue de l'Etuve 52/1, Stoofstraat  
B-1000 Bruxelles, Brussel  
Tél/Tel: + 32-(0)2 548 84 84

**Danmark**

Eli Lilly Danmark A/S  
Nybrovej 110  
DK-2800 Lyngby  
Tlf: +45- 45 26 60 00

**Deutschland**

Berlin-Chemie AG  
Glienicke Weg 125  
D-12489 Berlin  
Tel: (0 30) 67 07-0 (Zentrale)

**Ελλάδα**

ΦΑΡΜΑΣΕΡΒ-ΛΙΛΛΥ Α.Ε.Β.Ε  
15<sup>0</sup> χλμ Εθνικής Οδού Αθηνών-Λαμίας  
GR-145 64 Κηφισί  
Τηλ: + 30-(0) 1 629 4600

**España**

Lilly S.A.  
Avda. de la Industria, 30  
E-28108 Alcobendas  
(Madrid)  
Tel: + 34-900 100 407

**France**

Lilly France S.A.  
203 Bureaux de la Colline  
F-92213 Saint-Cloud  
Tél: + 33-(0) 1 49 11 34 34

**Ireland**

Eli Lilly & Company (Ireland) Ltd  
44 Fitzwilliam Place  
IRL - Dublin 2  
Tel: + 353-(0) 1 661 4377

**Ísland**

A. Karlsson hf  
Brautarholti 28  
IS-105 Reykjavík  
Tel: + 354- 5 600 900

**Italia**

Eli Lilly Italia S.p.A.  
Via Gramsci 731/733  
I-50019 Sesto Fiorentino (FI)  
Tel: + 39- 055 42571

**Luxembourg/Luxemburg**

Eli Lilly Benelux S.A.  
Rue de l'Etuve 52/1, Stoofstraat  
B-1000 Bruxelles, Brussel  
Tél: + 32-(0)2 548 84 84

**Nederland**

Eli Lilly Nederland B.V.,  
Grootslag 1-5, 3991 RA Houten  
Tel: + 31-(0) 30 60 25 800

**Norge**

Eli Lilly Norge A.S.  
Postboks 6090 Etterstad  
N-0601 Oslo  
Tlf: + 47 22 88 18 00

**Österreich**

Eli Lilly Ges. m.b.H.  
Barichgasse 40-42  
A-1030 Wien  
Tel: + 43-(1) 711 780

**Portugal**

Lilly Farma Produtos Farmacêuticos, Lda  
Rua Dr. António Loureiro Borges, 4- Piso 3,  
Arquiparque- Miraflores  
P-1495-131 Algés  
Tel: + 351-21 412 6600

**Suomi/Finland**

Oy Eli Lilly Finland Ab  
PL 16 / Box 16  
FIN-01641 Vantaa / Vanda  
Puh/Tln: + 358-(0) 9 85 45 250

**Sverige**

Eli Lilly Sweden AB  
Box 30037  
S-104 25 Stockholm  
Tln: + 46-(0) 8 7378800

**United Kingdom**

Eli Lilly & Company Ltd.  
Dextra Court, Chapel Hill  
Basingstoke, Hampshire, RG21 5SY – UK  
Tel: + 44-(0) 1256 315000

## **FOLHETO INFORMATIVO**

### **Liprolog-Pen 100 U/ml, solução injectável (Insulina lispro)**

#### **O que deve saber sobre o Liprolog-Pen**

Por favor leia cuidadosamente a totalidade deste folheto informativo antes de começar a utilizar Liprolog-Pen. Este folheto informativo não contém toda a informação acerca do Liprolog-Pen que pode necessitar de saber, assim pergunte por favor ao seu médico, farmacêutico ou enfermeira diabetologista se tiver algumas dúvidas. Este folheto informativo destina-se unicamente ao Liprolog-Pen.

#### **O que está no Liprolog-Pen ?**

O seu medicamento denomina-se Liprolog-Pen 100 U/ml, solução injectável : é uma solução para utilização subcutânea. Usa-se para tratar a diabetes. A sua substância activa é a insulina lispro. Esta é uma forma de insulina humana fabricada pelo homem. Actua mais rapidamente que a insulina humana normal devido ao facto da molécula de insulina ter sido ligeiramente modificada. Deve normalmente administrar o Liprolog-Pen no espaço de 15 minutos antes ou após a refeição. A sua dosagem é de 100 unidades por cada mililitro (100 U/ml) de solução injectável e cada Liprolog-Pen contém 300 unidades (3 mililitros). O Liprolog contido na caneta é o mesmo que o Liprolog contido nos cartuchos Liprolog individuais. A caneta tem apenas um cartucho incorporado. Quando a caneta está vazia não a pode voltar a utilizar.

O Liprolog-Pen contém também, m-cresol, glicerol, fosfato dibásico de sódio  $7H_2O$ , óxido de zinco e água para injectáveis como excipientes inactivos. Pode ter sido utilizado hidróxido de sódio ou ácido clorídrico para ajustar a acidez.

#### **FOTOGRAFIA DA EMBALAGEM**

**Verifique sempre o nome e o tipo de insulina na embalagem e no rótulo do cartucho quando o receber da farmácia. Assegure-se que recebe o Liprolog-Pen que o seu médico lhe receitou.**

A insulina lispro é produzida no laboratório através de um processo de “tecnologia de recombinação do DNA”. É uma forma modificada de insulina humana e por isso mesmo diferente de outras insulinas humanas e insulinas de origem animal. A insulina lispro é muito semelhante à insulina humana que é uma hormona natural produzida pelo pâncreas.

O Liprolog-Pen é fabricado pela:

- Lilly France SA, Rue du Colonel Lilly, 67640 Fegersheim, França
- Lilly S.A., Avda de la Industria 30, 28108 Alcobendas, Madrid, Espanha.

O titular da Autorização de Introdução no Mercado é a Eli Lilly Nederland B.V., Grootslag 1-5, 3991 RA Houten, Holanda

#### **Porque é que necessito de usar Liprolog-Pen ?**

Se o seu pâncreas não produzir insulina suficiente para controlar o nível da glucose no seu sangue, você fica com diabetes. O Liprolog-Pen é um substituto da sua própria insulina e é utilizado para o controlo da glucose a longo prazo. Actua muito rapidamente e durante um período de tempo mais curto que a insulina solúvel (2 a 5 horas).

O seu médico pode dizer-lhe para usar o Liprolog-Pen bem como uma insulina de acção mais prolongada. Cada uma destas insulinas contém um folheto informativo com informações sobre ela.

Não mude a sua insulina, a não ser por indicação do médico. Seja extremamente cuidadoso se mudar de insulina.

O Liprolog é adequado para utilização em adultos e crianças. O Liprolog deve ser utilizado em crianças apenas quando se espera uma vantagem relativamente à insulina solúvel, como seja, o momento da administração da injeção em relação às refeições.

### **Antes de injectar Liprolog-Pen**

**Assegure-se que é seguro para si utilizar Liprolog-Pen.**

- **Se pensa que hipoglicémia (baixa de açúcar no sangue) está a começar, não injecte Liprolog-Pen e não conduza. Mais à frente neste folheto informativo ser-lhe-á indicado como proceder no caso de hipoglicémia ligeira.**
- Se alguma vez tiver tido alguma reacção alérgica ao medicamento Liprolog (veja secção D) informe o seu médico, farmacêutico ou enfermeira diabetologista.
- Se os seus níveis de açúcar no sangue estão bem controlados pela sua actual terapêutica com insulina pode não sentir os sintomas de alarme quando o açúcar no sangue diminuir muito. Os sintomas de alarme estão descritos mais à frente neste folheto. Deve planear cuidadosamente o horário das suas refeições, a frequência com que faz exercício físico e o esforço que desenvolve. Deve também vigiar atentamente os níveis de açúcar no sangue através de análises frequentes à glucose no sangue.
- Alguns doentes que tiveram hipoglicémia após terem mudado de insulina animal para insulina humana relataram que os sintomas de alarme na fase inicial eram menos óbvios ou diferentes. Se tiver hipoglicémia com frequência ou tiver dificuldade em reconhecê-la, por favor converse com o seu médico acerca disso.

**Se a sua resposta é SIM a qualquer das perguntas seguintes, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeira diabetologista.**

- Esteve recentemente doente ?
- Está a tomar **outros** medicamentos ? As suas necessidades de insulina podem mudar se estiver a tomar contraceptivos orais, esteróides, terapêutica de substituição da hormona tiroideia, hipoglicemiantes orais, ácido acetilsalicílico, antibióticos do grupo das sulfonamidas, octreotide, "estimulantes beta-2" (p. ex. ritrodine, salbutamol ou terbutalina) ou alguns antidepressivos.
- Teve problemas com os rins ou fígado ?
- Está a fazer mais exercício físico do que o habitual ?
- Está grávida ou a pensar engravidar ou a amamentar ? As necessidades de insulina geralmente diminuem durante os três primeiros meses de gravidez e aumentam nos restantes 6 meses. Se está a amamentar pode necessitar de alterar o seu consumo de insulina ou a dieta.

As suas necessidades de insulina podem também alterar-se se consumir álcool.

Deve também informar o seu médico, farmacêutico ou enfermeira diabetologista se estiver a pensar em deslocar-se ao estrangeiro. As diferenças horárias entre os países podem levar a que tenha que administrar as injeções e tomar as refeições a horas diferentes daquelas a que estava habituado em casa.

## **Conduzir uma viatura e operar com máquinas**

Se tiver hipoglicémia, esta poderá afectar a sua capacidade de concentração ou de reacção. Deve manter-se consciente desse facto em todas as situações que envolvam riscos, tanto para si como para outras pessoas (condução de viaturas ou utilização de máquinas, por exemplo). Deverá contactar o seu médico sobre a condução de viaturas no caso de:

- ter frequentes episódios de hipoglicémia.
- os sinais indicadores de hipoglicémia serem diminutos ou estarem ausentes.

## **Como utilizar o Liprolog-Pen**

### **Administração**

- Deve normalmente injectar o Liprolog-Pen cerca de 15 minutos antes duma refeição. Em caso de necessidade pode injectar logo após a refeição. Mas o seu médico deve ter-lhe dito exactamente a quantidade a administrar, quando deve ser administrada e com que frequência. Estas instruções são unicamente para si. Siga-as rigorosamente e visite regularmente o seu médico assistente.
- Se você mudar o tipo de insulina que usa (por exemplo, de insulina humana ou animal para um produto Liprolog), pode necessitar de uma quantidade maior ou menor do que anteriormente. Pode ser apenas para a primeira injeção ou pode ser uma mudança gradual durante algumas semanas ou meses.
- Injecte Liprolog-Pen por baixo da pele. Só deve injectá-lo num músculo por indicação do seu médico.

### **Preparação do Liprolog-Pen**

- O Liprolog-Pen já está dissolvido em água, assim não precisa de o misturar. Mas **só** o deve utilizar se a sua aparência for semelhante à da água. Deve estar límpido, não ter cor e não deve conter partículas sólidas. Verifique isso antes de cada injeção.

### **Preparação da caneta para utilização (Por favor leia o Manual de Instruções)**

- Primeiro lave as suas mãos.
- Leia as instruções sobre como utilizar a sua caneta de insulina previamente cheia. Por favor siga cuidadosamente as instruções. Aqui estão algumas observações.
- Utilize uma agulha limpa. (As agulhas não estão incluídas).
- Elimine as bolhas de ar da sua caneta. Podem ainda ficar algumas pequenas bolhas de ar na caneta - estas são inofensivas. Mas se as bolhas de ar são demasiado grandes isso pode afectar a dose de insulina.

### **Injecção do Liprolog-Pen**

- Desinfecte bem a área da sua pele onde irá dar a injeção, com um algodão embebido em álcool. Injecte por baixo da pele, como lhe ensinaram. Não injecte directamente numa veia. Após a injeção deixe a agulha na pele durante 5 segundos para se certificar que administrou a dose na sua totalidade. Não esfregue a área onde acabou de dar a injeção. Assegure-se que a injeção seja feita pelo menos a 1 cm da última injeção e que faz uma “rotação” dos locais da injeção, conforme lhe ensinaram.



## Utilização do Liprolog numa bomba de perfusão

- Podem utilizar-se as bombas de perfusão de insulina Minimed e Disetronic, para administrar a insulina lispro por perfusão. Leia e siga as instruções que acompanham a bomba de perfusão.
- Certifique-se de que utiliza o reservatório e o catéter correctos para a bomba.
- Mude o conjunto de perfusão cada 48 horas. Use a técnica asséptica quando introduzir o conjunto de perfusão.
- Na eventualidade de um episódio de hipoglicémia, a perfusão deve ser interrompida até que o episódio esteja resolvido.

No caso de ocorrerem repetidos ou graves baixos níveis de glucose no sangue, informe o seu médico ou profissional de saúde e considere a necessidade de reduzir ou interromper a sua perfusão de insulina.

- Um mau funcionamento ou obstrução do conjunto de perfusão pode resultar numa rápida subida dos níveis de glucose. No caso de suspeita de interrupção do fluxo de insulina, siga as instruções na literatura do produto e, se apropriado, informe o seu médico ou profissional de saúde.
- Quando utilizado com uma bomba de perfusão de insulina, Liprolog não deve ser misturado com qualquer outra insulina.

## Após a injeção

- Logo que acabe a injeção, desenrosque a agulha da caneta utilizando a tampa exterior da agulha. Deste modo manterá a insulina estéril e evita que haja derrames. Impedirá também a entrada de ar na caneta e o entupimento da agulha. **Não partilhe as suas agulhas. Não partilhe a sua caneta.** Reponha a tampa na caneta.

## Futuras injeções

- Cada vez que utilizar uma caneta deve usar uma agulha nova. Antes de cada injeção, elimine quaisquer bolhas de ar. Pode verificar a quantidade de insulina que resta segurando a caneta com a agulha virada para baixo. A escala no cartucho mostra aproximadamente quantas unidades restam.
- Não misture qualquer outra insulina na sua caneta descartável. Uma vez a caneta vazia, não a volte a utilizar. Por favor deite-a fora de modo seguro - O seu farmacêutico ou enfermeira diabetologista dir-lhe-ão como proceder.

## Emergências e sobredosagens

Se o seu açúcar no sangue está baixo, tome comprimidos de glucose ou açúcar, seguido de fruta ou biscoitos e em seguida descanse. Isto leva-lo-á a superar hipoglicémia ligeira ou a uma pequena sobredosagem de insulina. Se ficar pior e a sua respiração for pouco profunda e a sua pele ficar pálida, informe o seu médico imediatamente. Uma injeção de glucagina pode tratar uma hipoglicémia bastante severa. Coma glucose ou açúcar após a injeção de glucagina. Se não responder à glucagina, deverá ser tratado no hospital. Peça ao seu médico que o informe sobre a glucagina.

Se uma hipoglicémia ou hiperglicémia (veja A e B) não for tratada, pode ser muito grave e causar dores de cabeça, náuseas, vômitos, desidratação, inconsciência, coma ou até morte.

- Tenha sempre seringas de reserva assim como um frasco-ampola de Liprolog ou uma caneta e cartuchos de reserva, para o caso de perder a sua Liprolog-Pen ou esta se danificar.
- Traga sempre consigo algo que o identifique como diabético.
- Traga sempre consigo açúcar.

### **Possíveis efeitos secundários enquanto estiver a utilizar a sua insulina**

#### **Problemas usuais da diabetes**

##### **A. Hipoglicémia**

Hipoglicémia (baixa de açúcar no sangue) significa que não há açúcar suficiente no sangue. Isso pode ser causado por:

- Você administrar Liprolog-Pen ou qualquer outra insulina em demasia;
- Você perder ou atrasar as suas refeições ou alterar a sua dieta;
- Você fazer exercício ou trabalhar muito, antes ou após uma refeição;
- Você ter uma infecção ou doença (especialmente diarreia ou vômitos);
- Haver uma alteração das suas necessidades de insulina; ou
- Você ter um agravamento dos seus problemas de rins ou de fígado.

O álcool e alguns medicamentos podem afectar os seus níveis de açúcar no sangue.

Os primeiros sintomas de uma baixa de açúcar no sangue surgem rapidamente e incluem:

- |                          |                                 |
|--------------------------|---------------------------------|
| • Cansaço                | • batimentos rápidos do coração |
| • nervosismo ou tremores | • náusea                        |
| • dor de cabeça          | • suores frios                  |

Enquanto não estiver confiante que reconhece os seus sintomas de aviso, evite situações, como por exemplo, conduzir uma viatura, nas quais a hipoglicémia o pode colocar a si ou aos outros em risco.

##### **B. Hiperglicémia e cetoacidose diabética**

Hiperglicémia (demasiado açúcar no sangue) significa que o seu organismo não tem insulina suficiente. A hiperglicémia pode ser provocada por:

- Não ter administrado o Liprolog-Pen ou outra insulina;
- Ter administrado menos insulina do que a recomendada pelo médico;
- Comer mais do que a sua dieta lhe permite; ou
- Febre, infecção ou stress emocional.

A hiperglicémia pode levar a cetoacidose diabética. Os primeiros sintomas aparecem lentamente durante muitas horas ou dias. Eles são:

- |                          |                             |
|--------------------------|-----------------------------|
| • Sensação de sonolência | • falta de apetite          |
| • vermelhidão do rosto   | • hálito com cheiro a fruta |
| • sede                   | • sensação de náusea        |

Sintomas mais graves são respiração profunda e pulso rápido.

**Obtenha ajuda médica imediatamente.**

##### **C. Doença**

Se estiver doente, especialmente se sentir náusea ou estiver adoentado, as suas necessidades de insulina podem mudar. **Mesmo que não esteja a comer como normalmente faz, continua a necessitar de insulina.** Faça uma análise de sangue ou teste a sua urina, siga as “instruções relativas à doença”, e informe o seu médico.

#### **D. Alergia à insulina**

*Alergia local:* algumas pessoas ficam com vermelhidão, inchaço ou comichão no local da injeção. Isso desaparece normalmente após alguns dias ou semanas. Se isso lhe acontecer informe o seu médico.

*Alergia sistêmica :* Esta alergia à insulina não é normal, os sintomas são:

- rash no corpo inteiro
- dificuldade em respirar
- zumbidos
- baixa de tensão arterial
- batimento rápido do coração
- suores

Se pensa que está a ter este tipo de alergia com o Liprolog-Pen, informe imediatamente o seu médico.

#### **E. Lipodistrofia (pele mais espessa e com sulcos)**

Se notar que a sua pele está a ficar mais espessa ou com sulcos no local da injeção, informe o seu médico.

**Se observar alguns dos efeitos secundários atrás mencionados ou outros, informe o seu médico.**

#### **Como conservar o Liprolog-Pen**

Conserve o seu Liprolog-Pen num frigorífico a 2°C - 8°C. Não o coloque perto do calor ou ao sol. Não congele o Liprolog-Pen. Mantenha a sua Liprolog-Pen em uso à temperatura ambiente (inferior a 30°C) até 28 dias. Não guarde a caneta que está a usar no frigorífico. Mantenha o medicamento num local fora da vista e do alcance das crianças. Não o utilize após a data indicada em “Prazo de validade”.

**Recorde-se:** Este medicamento é para si. Nunca o dê a outros. Pode prejudicá-los, mesmo que os sintomas sejam os mesmos que os seus.

#### **Data de elaboração do Folheto Informativo**

**Para qualquer informação adicional, por favor contacte o representante local da Eli Lilly :**

**België/Belgique/Belgien**

Eli Lilly Benelux S.A.  
Rue de l'Etuve 52/1, Stoofstraat  
B-1000 Bruxelles, Brussel  
Tél/Tel: + 32-(0)2 548 84 84

**Danmark**

Eli Lilly Danmark A/S  
Nybrovej 110  
DK-2800 Lyngby  
Tlf: +45- 45 26 60 00

**Deutschland**

Berlin-Chemie AG  
Glienicke Weg 125  
D-12489 Berlin  
Tel: (0 30) 67 07-0 (Zentrale)

**Ελλάδα**

ΦΑΡΜΑΣΕΡΒ-ΛΙΛΛΥ Α.Ε.Β.Ε  
15<sup>0</sup> χλμ Εθνικής Οδού Αθηνών-Λαμίας  
GR-145 64 Κηφισί  
Τηλ: + 30-(0) 1 629 4600

**España**

Lilly S.A.  
Avda. de la Industria, 30  
E-28108 Alcobendas  
(Madrid)  
Tel: + 34-900 100 407

**France**

Lilly France S.A.  
203 Bureaux de la Colline  
F-92213 Saint-Cloud  
Tél: + 33-(0) 1 49 11 34 34

**Ireland**

Eli Lilly & Company (Ireland) Ltd  
44 Fitzwilliam Place  
IRL - Dublin 2  
Tel: + 353-(0) 1 661 4377

**Ísland**

A. Karlsson hf  
Brautarholti 28  
IS-105 Reykjavík  
Tel: + 354- 5 600 900

**Italia**

Eli Lilly Italia S.p.A.  
Via Gramsci 731/733  
I-50019 Sesto Fiorentino (FI)  
Tel: + 39- 055 42571

**Luxembourg/Luxemburg**

Eli Lilly Benelux S.A.  
Rue de l'Etuve 52/1, Stoofstraat  
B-1000 Bruxelles, Brussel  
Tél: + 32-(0)2 548 84 84

**Nederland**

Eli Lilly Nederland B.V.,  
Grootslag 1-5, 3991 RA Houten  
Tel: + 31-(0) 30 60 25 800

**Norge**

Eli Lilly Norge A.S.  
Postboks 6090 Etterstad  
N-0601 Oslo  
Tlf: + 47 22 88 18 00

**Österreich**

Eli Lilly Ges. m.b.H.  
Barichgasse 40-42  
A-1030 Wien  
Tel: + 43-(1) 711 780

**Portugal**

Lilly Farma Produtos Farmacêuticos, Lda  
Rua Dr. António Loureiro Borges, 4- Piso 3,  
Arquiparque- Miraflores  
P-1495-131 Algés  
Tel: + 351-21 412 6600

**Suomi/Finland**

Oy Eli Lilly Finland Ab  
PL 16 / Box 16  
FIN-01641 Vantaa / Vanda  
Puh/Tln: + 358-(0) 9 85 45 250

**Sverige**

Eli Lilly Sweden AB  
Box 30037  
S-104 25 Stockholm  
Tln: + 46-(0) 8 7378800

**United Kingdom**

Eli Lilly & Company Ltd.  
Dextra Court, Chapel Hill  
Basingstoke, Hampshire, RG21 5SY – UK  
Tel: + 44-(0) 1256 315000

## **Folheto Informativo**

### **Liprolog Mix25 100 U/ml Pen suspensão injectável (Insulina lispro)**

#### **O que deve saber sobre o Liprolog Mix25 100 U/ml Pen**

Por favor leia este folheto informativo cuidadosamente antes de começar a utilizar Liprolog Mix25 100 U/ml Pen. Este folheto informativo não contém toda a informação acerca do Liprolog Mix25 100 U/ml Pen que pode necessitar de saber, assim pergunte por favor ao seu médico, farmacêutico ou enfermeira diabetologista se tiver algumas dúvidas. Este folheto informativo destina-se unicamente ao Liprolog Mix25 100 U/ml Pen.

#### **O que está no Liprolog Mix25 100 U/ml Pen ?**

O seu medicamento denomina-se Liprolog Mix25 100 U/ml Pen. É uma suspensão pré-misturada para injeção subcutânea. Usa-se para tratar a diabetes. A sua substância activa é a insulina lispro. Esta é uma forma de insulina humana fabricada pelo homem. 25% da insulina lispro no Liprolog Mix25 é dissolvida em água e actua mais rapidamente do que a insulina humana normal devido ao facto da molécula de insulina ter sido ligeiramente modificada. 75% da insulina lispro no Liprolog Mix25 está disponível numa suspensão juntamente com sulfato de protamina, pelo que a sua acção é prolongada. Deve normalmente administrar o Liprolog Mix25 no espaço de 15 minutos antes ou após a refeição. A sua dosagem é de 100 unidades por mililitro (100U/ml) de suspensão para injeção e cada caneta Pen contém 300 unidades (3 mililitros).

O Liprolog Mix25 contido na sua caneta Pen é o mesmo que o Liprolog Mix25 contido nos cartuchos de Liprolog Mix25 individuais. A caneta Pen apenas tem um cartucho incorporado. Quando a caneta está vazia, não a pode voltar a utilizar.

O Liprolog Mix25 também contém os excipientes inactivos sulfato de protamina, m-cresol, fenol, glicerol, fosfato dibásico de sódio. 7H<sub>2</sub>O, óxido de zinco e água para injectáveis. Pode ter sido utilizado hidróxido de sódio ou ácido clorídrico para ajustar a acidez.

**Verifique sempre o nome e o tipo de insulina na embalagem e no rótulo do cartucho quando o receber da farmácia. Assegure-se que recebe o Liprolog Mix25 100 U/ml Pen que o seu médico lhe receitou.**

A insulina lispro é produzida no laboratório através de um processo de “tecnologia de recombinação do DNA”. É uma forma modificada de insulina humana e por isso mesmo diferente de outras insulinas humanas e de origem animal. A insulina lispro está de perto relacionada com a insulina humana, a qual é uma hormona natural produzida pelo pâncreas.

O Liprolog Mix25 100 U/ml Pen é fabricado pela;

- Lilly France S.A., Rue du Colonel Lilly, 67640 Fegersheim, França
- Lilly S.A., Avda de la Industria 30, Poligono Industrial 28108, Alcobendas (Madrid), Espanha.

O titular da Autorização de Introdução no Mercado é a Eli Lilly Nederland B.V., Grootslag 1-5, 3991 RA Houten, Holanda

#### **Porque preciso de Liprolog Mix25 ?**

Se o seu pâncreas não produzir insulina suficiente para controlar o nível da glucose no seu sangue, você fica com diabetes. O Liprolog Mix25 é um substituto da sua própria insulina e é utilizado para o controlo da glucose a longo prazo. O Liprolog Mix25 actua muito rapidamente e durante um período de tempo mais longo que a insulina solúvel.

O seu médico pode dizer-lhe para usar o Liprolog Mix25, bem como uma insulina de acção mais prolongada. Cada tipo de insulina contém um folheto informativo com informações sobre ela. Não mude a sua insulina, a não ser por indicação do médico. Seja extremamente cuidadoso se mudar de insulina.

### **Antes de injectar Liprolog Mix25**

#### **Quando não deve utilizar Liprolog Mix25**

- **Se pensa que hipoglicémia (baixa de açúcar no sangue) está a começar, não injecte Liprolog Mix25 e não conduza. Mais à frente neste folheto informativo ser-lhe-á indicado como proceder no caso de hipoglicémia ligeira.**
- Se alguma vez tiver tido alguma reacção alérgica ao Liprolog (veja secção D) informe o seu médico, farmacêutico ou enfermeira diabetologista.
- Se os seus níveis de açúcar no sangue estão bem controlados pela sua actual terapêutica com insulina pode não sentir os sintomas de alarme quando o açúcar no sangue diminuir muito. Os sinais de alarme estão listados mais adiante neste folheto. Deve planear cuidadosamente o horário das suas refeições, a frequência com que faz exercício físico e o esforço que desenvolve. Deve também vigiar atentamente os níveis de açúcar no sangue através de análises frequentes à glucose no sangue.
- Alguns doentes que tiveram hipoglicémia após terem mudado de insulina animal para insulina humana relataram que os sintomas de alarme na fase inicial eram menos óbvios ou diferentes. Se tiver hipoglicémia com frequência ou tiver dificuldade em reconhecê-la, por favor fale com o seu médico acerca disso.

**Se a sua resposta é SIM a qualquer das perguntas seguintes, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeira diabetologista.**

- Esteve recentemente doente ?
- Está a tomar **outros** medicamentos ? As suas necessidades de insulina podem mudar se estiver a tomar contraceptivos orais, esteróides, terapêutica de substituição da hormona tiroideia, hipoglicemiantes orais, ácido acetilsalicílico, antibióticos do grupo das sulfonamidas, octreotido, estimulantes beta-<sub>2</sub> (p. ex. ritodrina, salbutamol ou terbutalina) ou alguns antidepressivos.
- Teve problemas de rins ou fígado ?
- Está a fazer mais exercício físico do que o habitual ?
- Está grávida ou a pensar engravidar ou a amamentar ? As necessidades de insulina geralmente diminuem durante os três primeiros meses de gravidez e aumentam nos restantes. Se está a amamentar, a insulina e/ou a dieta podem necessitar de ser ajustada.

As suas necessidades de insulina podem também alterar-se se consumir álcool.

Deve também informar o seu médico, farmacêutico ou enfermeira diabetologista se estiver a pensar em deslocar-se ao estrangeiro. As diferenças horárias entre os países podem levar a que tenha que administrar as injeções e tomar as refeições a horas diferentes daquelas a que estava habituado em casa.

## **Conduzir uma viatura e operar com máquinas**

Se tiver hipoglicémia, esta poderá afectar a sua capacidade de concentração ou de reacção. Deve manter-se consciente desse facto em todas as situações que envolvam riscos, tanto para si como para outras pessoas (condução de viaturas ou utilização de máquinas, por exemplo).

Deverá contactar o seu médico sobre a condução de viaturas no caso de:

- ter frequentes episódios de hipoglicémia.
- os sinais indicadores de hipoglicémia serem diminutos ou estarem ausentes.

## **Como utilizar o Liprolog Mix25**

### **Administração**

- Deve normalmente injectar o Liprolog Mix25 cerca de 15 minutos antes duma refeição. Em caso de necessidade pode injectar logo após a refeição. Mas o seu médico deve dizer-lhe exactamente a quantidade a administrar, quando deve ser administrada e com que frequência. Essas instruções são unicamente para si. Siga-as rigorosamente e visite regularmente o seu médico assistente.
- Se mudar o tipo de insulina que usa (por exemplo, de insulina humana ou animal para Liprolog), pode necessitar de uma quantidade maior ou menor do que anteriormente. Pode ser apenas para a primeira injeção ou pode ser uma mudança gradual durante algumas semanas ou meses.
- Injecte Liprolog Mix25 por baixo da pele. Não deve injectá-lo por uma diferente via de administração. Em nenhuma circunstância se deve administrar o Liprolog Mix25 por via intravenosa.

### **Preparação do Liprolog Mix25 100 U/ml Pen**

A caneta Pen, deve ser rodada nas palmas das mãos dez vezes e invertida 180° dez vezes, imediatamente antes de ser utilizada a fim de ressuspender a insulina, até que esta apareça uniformemente turva ou leitosa. Se isto não acontecer, repita a operação atrás descrita até que os componentes do cartucho fiquem misturados. Os cartuchos contêm uma pequena pérola de vidro para ajudar na mistura. Não agite com força, pois pode causar espuma, a qual pode interferir com a medição correcta da dose. Os cartuchos devem ser examinados com frequência e não devem ser utilizados se apresentarem pedaços de produto ou se partículas sólidas brancas se agarrarem ao fundo ou às paredes do cartucho, dando-lhe uma aparência de congelado. Verifique isso antes de cada injeção.

### **Preparação da caneta para utilização (Por favor leia o Manual do Utilizador)**

- Primeiro lave as suas mãos.
- Leia as instruções sobre como utilizar a sua caneta de insulina previamente cheia. Por favor siga cuidadosamente as instruções. Aqui estão algumas observações.
- Utilize uma agulha limpa. (As agulhas não estão incluídas)
- Elimine as bolhas de ar da sua caneta. Podem ainda ficar algumas pequenas bolhas de ar na caneta - estas são inofensivas. Mas se as bolhas de ar forem demasiado grandes isso pode afectar a dose de insulina.

## **Injecção do Liprolog Mix25**

- Antes de administrar a injeção, desinfete bem a sua pele com um algodão embebido em álcool. Injete por baixo da pele como lhe ensinaram. Não injete directamente numa veia. Após a injeção, deixe a agulha na pele durante 5 segundos para se certificar que administrou a dose na totalidade. Não esfregue a área onde acabou de dar a injeção. Assegure-se que a injeção seja administrada a pelo menos 1 cm da última injeção, e que faz uma “rotação” dos locais da injeção, conforme lhe ensinaram.

### **Após a injeção**

- Logo que acabe a injeção, retire a agulha da caneta utilizando a tampa exterior da agulha. Deste modo manterá a insulina estéril e evitará que haja derrames. Impedirá também a entrada de ar na caneta e o entupimento da agulha. Não partilhe as suas agulhas. Não partilhe a sua caneta. Reponha a tampa na caneta.

### **Futuras injeções**

- Cada vez que utilizar uma caneta Pen, deve usar uma agulha nova. Antes de cada injeção elimine quaisquer bolhas de ar. Pode verificar a quantidade de insulina que resta, segurando a caneta com a agulha virada para baixo. A escala no cartucho mostra aproximadamente quantas unidades restam.
- Não misture qualquer outra insulina na sua caneta descartável. Uma vez a caneta vazia, não a volte a utilizar. Por favor, deite-a fora de modo seguro - o seu farmacêutico ou enfermeira diabetologista dir-lhe-ão como proceder.

### **Emergências e sobredosagens**

Se o seu nível de açúcar no sangue está baixo, tome comprimidos de glucose ou açúcar, seguido de fruta ou biscoitos, e em seguida descanse. Isto leva-lo-á a superar uma hipoglicémia ligeira ou uma pequena sobredosagem de insulina. Se ficar pior e a sua respiração se tornar pouco profunda e a sua pele ficar pálida, informe o seu médico imediatamente. Uma injeção de glucagina pode tratar uma hipoglicémia bastante grave. Tome glucose ou açúcar após a injeção de glucagina. Se não responder à glucagina, deverá ser tratado no hospital. Peça ao seu médico que o informe sobre a glucagina.

Se uma hipoglicémia ou hiperglicémia (veja A e B) não for tratada, pode ser muito grave e causar dores de cabeça, náuseas, vômitos, desidratação, inconsciência, coma ou até morte.

- Tenha sempre seringas de reserva assim como um frasco-ampola de Liprolog Mix25 ou uma caneta e cartuchos de reserva, para o caso de as perder ou danificar.
- Traga sempre consigo algo que o identifique como diabético.
- Traga sempre consigo açúcar.

## **Possíveis efeitos secundários enquanto estiver a utilizar a sua insulina**

### **Problemas usuais da diabetes**

#### **A. Hipoglicémia**

Hipoglicémia (baixa de açúcar no sangue) significa que não há açúcar suficiente no sangue. Isso pode ser causado por:

- Ter administrado Liprolog Mix25 ou qualquer outra insulina em demasia;
- Perdeu ou atrasou as suas refeições ou alterou a sua dieta;
- Fez exercício ou trabalhou muito, antes ou após uma refeição;
- Tem uma infecção ou doença (especialmente diarreia ou vômitos);



- Haver uma alteração das suas necessidades de insulina; ou
- Haver um agravamento dos seus problemas de rins ou de fígado

O álcool e alguns medicamentos podem afectar os seus níveis de açúcar no sangue.

Os primeiros sintomas de uma baixa de açúcar no sangue surgem rapidamente e incluem:

- cansaço
- nervosismo ou tremores
- dor de cabeça
- batimentos rápidos do coração
- náusea
- suores frios

Enquanto não estiver confiante que reconhece os seus sintomas de aviso, evite situações, como por exemplo, conduzir uma viatura, nas quais a hipoglicémia o pode colocar a si ou aos outros em risco.

## **B. Hiperglicémia e cetoacidose diabética**

Hiperglicémia (demasiado açúcar no sangue) significa que o seu organismo não tem insulina suficiente. A hiperglicémia pode ser provocada por:

- Não ter administrado o Liprolog Mix25 ou outra insulina;
- Ter administrado menos insulina do que a recomendada pelo médico;
- Comer mais do que a sua dieta lhe permite; ou
- Febre, infecção ou stress emocional.

A hiperglicémia pode levar a cetoacidose diabética. Os primeiros sintomas aparecem lentamente durante muitas horas ou dias. Eles são:

- sensação de sonolência
- vermelhidão do rosto
- sede
- falta de apetite
- hálito com cheiro a fruta
- sensação de náusea

Sintomas mais graves são respiração profunda e pulso rápido.

**Obtenha ajuda médica imediatamente.**

## **C. Doença**

Se estiver doente, especialmente se sentir náusea ou estiver adoentado, as suas necessidades de insulina podem mudar. **Mesmo que não esteja a comer como normalmente faz, continua a necessitar de insulina.** Faça uma análise de sangue ou teste a sua urina, siga as “instruções relativas a doença”, e informe o seu médico.

## **D. Alergia à insulina**

*Alergia local:* algumas pessoas ficam com vermelhidão, inchaço ou comichão no local da injeção. Isso desaparece normalmente após alguns dias ou semanas. Se isso lhe acontecer informe o seu médico.

*Alergia sistémica:* Esta alergia à insulina não é vulgar, os sintomas são:

- rash no corpo inteiro
- dificuldade em respirar
- zumbidos
- baixa de tensão arterial
- batimento rápido do coração
- suores

Se pensa que está a ter este tipo de alergia com o Liprolog Mix25, informe imediatamente o seu médico.

## **E. Lipodistrofia (pele mais espessa e com sulcos)**

Se notar que a sua pele está a ficar mais espessa ou com sulcos no local da injeção, informe o seu

médico.

**Se observar alguns dos efeitos secundários atrás mencionados ou outros, informe o seu médico.**

#### **Como conservar o Liprolog Mix25 100 U/ml Pen**

Conserve o seu Pen num frigorífico a 2°- 8° C. Não o coloque perto do calor ou ao sol. Não o congele. Mantenha a caneta em uso à temperatura ambiente (inferior a 30° C) até 28 dias. Não guarde a caneta que está a usar no frigorífico. Mantenha os medicamentos num local fora da vista e do alcance das crianças. Não o utilize após a data indicada em “Prazo de validade”.

**Recorde-se:** Este medicamento é para si. Nunca o dê a outros. Pode prejudicá-los, mesmo que os sintomas sejam os mesmos que os seus.

**Data da revisão deste folheto informativo**

**Para qualquer informação adicional, é favor contactar o seu representante local da Eli Lilly:**

**België/Belgique/Belgien**

Eli Lilly Benelux S.A.  
Rue de l'Etuve 52/1, Stoofstraat  
B-1000 Bruxelles, Brussel  
Tél/Tel: + 32-(0)2 548 84 84

**Luxembourg/Luxemburg**

Eli Lilly Benelux S.A.  
Rue de l'Etuve 52/1, Stoofstraat  
B-1000 Bruxelles, Brussel  
Tél: + 32-(0)2 548 84 84

**Danmark**

Eli Lilly Danmark A/S  
Nybrovej 110  
DK-2800 Lyngby  
Tlf: +45- 45 26 60 00

**Nederland**

Eli Lilly Nederland B.V.,  
Grootslag 1-5, 3991 RA Houten  
Tel: + 31-(0) 30 60 25 800

**Deutschland**

Berlin-Chemie AG  
Glienicke Weg 125  
D-12489 Berlin  
Tel: (0 30) 67 07-0 (Zentrale)

**Norge**

Eli Lilly Norge A.S.  
Postboks 6090 Etterstad  
N-0601 Oslo  
Tlf: + 47 22 88 18 00

**Ελλάδα**

ΦΑΡΜΑΣΕΡΒ-ΛΙΛΛΥ Α.Ε.Β.Ε  
15<sup>0</sup> χλμ Εθνικής Οδού Αθηνών-Λαμίας  
GR-145 64 Κηφισί  
Τηλ: + 30-(0) 1 629 4600

**Österreich**

Eli Lilly Ges. m.b.H.  
Barichgasse 40-42  
A-1030 Wien  
Tel: + 43-(1) 711 780

**España**

Lilly S.A.  
Avda. de la Industria, 30  
E-28108 Alcobendas  
(Madrid)  
Tel: + 34-900 100 407

**Portugal**

Lilly Farma Produtos Farmacêuticos, Lda  
Rua Dr. António Loureiro Borges, 4- Piso 3,  
Arquiparque- Miraflores  
P-1495-131 Algés  
Tel: + 351-21 412 6600

**France**

Lilly France S.A.  
203 Bureaux de la Colline  
F-92213 Saint-Cloud  
Tél: + 33-(0) 1 49 11 34 34

**Suomi/Finland**

Oy Eli Lilly Finland Ab  
PL 16 / Box 16  
FIN-01641 Vantaa / Vanda  
Puh/Tln: + 358-(0) 9 85 45 250

**Ireland**

Eli Lilly & Company (Ireland) Ltd  
44 Fitzwilliam Place  
IRL - Dublin 2  
Tel: + 353-(0) 1 661 4377

**Sverige**

Eli Lilly Sweden AB  
Box 30037  
S-104 25 Stockholm  
Tln: + 46-(0) 8 7378800

**Ísland**

A. Karlsson hf  
Brautarholti 28  
IS-105 Reykjavík  
Tel: + 354- 5 600 900

**United Kingdom**

Eli Lilly & Company Ltd.  
Dextra Court, Chapel Hill  
Basingstoke, Hampshire, RG21 5SY – UK  
Tel: + 44-(0) 1256 315000

**Italia**

Eli Lilly Italia S.p.A.  
Via Gramsci 731/733  
I-50019 Sesto Fiorentino (FI)  
Tel: + 39- 055 42571

## **Folheto Informativo**

### **Liprolog Mix50 100 U/ml Pen, suspensão injectável (Insulina lispro)**

#### **O que deve saber sobre o Liprolog Mix50 100 U/ml Pen**

Por favor leia este folheto informativo cuidadosamente antes de começar a utilizar Liprolog Mix50 100 U/ml Pen. Este folheto informativo não contém toda a informação acerca do Liprolog Mix50 100 U/ml Pen que pode necessitar de saber, assim pergunte por favor ao seu médico, farmacêutico ou enfermeira diabetologista se tiver algumas dúvidas. Este folheto informativo destina-se unicamente ao Liprolog Mix50 100 U/ml Pen.

#### **O que está no Liprolog Mix50 100 U/ml Pen ?**

O seu medicamento denomina-se Liprolog Mix50 100 U/ml Pen. É uma suspensão pré-misturada para injeção subcutânea. Usa-se para tratar a diabetes. A sua substância activa é a insulina lispro. Esta é uma forma de insulina humana fabricada pelo homem. 50% da insulina lispro no Liprolog Mix50 é dissolvida em água e actua mais rapidamente do que a insulina humana normal devido ao facto da molécula de insulina ter sido ligeiramente modificada. 50% da insulina lispro no Liprolog Mix50 está disponível numa suspensão juntamente com sulfato de protamina, pelo que a sua acção é prolongada. Deve normalmente administrar o Liprolog Mix50 no espaço de 15 minutos antes ou após a refeição. A sua dosagem é de 100 unidades por mililitro (100U/ml) de suspensão para injeção e cada caneta Pen contém 300 unidades (3 mililitros).

O Liprolog Mix50 contido na sua caneta Pen é o mesmo que o Liprolog Mix50 contido nos cartuchos de Liprolog Mix50 individuais. A caneta Pen apenas tem um cartucho incorporado. Quando a caneta está vazia, não a pode voltar a utilizar.

O Liprolog Mix50 também contém os excipientes inactivos sulfato de protamina, m-cresol, fenol, glicerol, fosfato dibásico de sódio. 7H<sub>2</sub>O, óxido de zinco e água para injectáveis. Pode ter sido utilizado hidróxido de sódio ou ácido clorídrico para ajustar a acidez.

**Verifique sempre o nome e o tipo de insulina na embalagem e no rótulo do cartucho quando o receber da farmácia. Assegure-se que recebe o Liprolog Mix50 100 U/ml Pen que o seu médico lhe receitou.**

A insulina lispro é produzida no laboratório através de um processo de “tecnologia de recombinação do DNA”. É uma forma modificada de insulina humana e por isso mesmo diferente de outras insulinas humanas e de origem animal. A insulina lispro está de perto relacionada com a insulina humana, a qual é uma hormona natural produzida pelo pâncreas.

O Liprolog Mix50 100 U/ml Pen é fabricado pela;

- Lilly France S.A., Rue du Colonel Lilly, 67640 Fegersheim, França
- Lilly S.A., Avda de la Industria 30, Poligono Industrial 28108, Alcobendas (Madrid), Espanha.

O titular da Autorização de Introdução no Mercado é a Eli Lilly Nederland B.V., Grootslag 1-5, 3991 RA Houten, Holanda

#### **Porque preciso de Liprolog Mix50 ?**

Se o seu pâncreas não produzir insulina suficiente para controlar o nível da glucose no seu sangue, você fica com diabetes. O Liprolog Mix50 é um substituto da sua própria insulina e é utilizado para o controlo da glucose a longo prazo. O Liprolog Mix50 actua muito rapidamente e durante um período de tempo mais longo que a insulina solúvel.

O seu médico pode dizer-lhe para usar o Liprolog Mix50, bem como uma insulina de acção mais prolongada. Cada tipo de insulina contém um folheto informativo com informações sobre ela. Não mude a sua insulina, a não ser por indicação do médico. Seja extremamente cuidadoso se mudar de insulina.

### **Antes de injectar Liprolog Mix50**

#### **Quando não deve utilizar Liprolog Mix50**

- **Se pensa que hipoglicémia (baixa de açúcar no sangue) está a começar, não injecte Liprolog Mix50 e não conduza. Mais à frente neste folheto informativo ser-lhe-á indicado como proceder no caso de hipoglicémia ligeira.**
- Se alguma vez tiver tido alguma reacção alérgica ao Liprolog (veja secção D) informe o seu médico, farmacêutico ou enfermeira diabetologista.
- Se os seus níveis de açúcar no sangue estão bem controlados pela sua actual terapêutica com insulina pode não sentir os sintomas de alarme quando o açúcar no sangue diminuir muito. Os sinais de alarme estão listados mais adiante neste folheto. Deve planear cuidadosamente o horário das suas refeições, a frequência com que faz exercício físico e o esforço que desenvolve. Deve também vigiar atentamente os níveis de açúcar no sangue através de análises frequentes à glucose no sangue.
- Alguns doentes que tiveram hipoglicémia após terem mudado de insulina animal para insulina humana relataram que os sintomas de alarme na fase inicial eram menos óbvios ou diferentes. Se tiver hipoglicémia com frequência ou tiver dificuldade em reconhecê-la, por favor fale com o seu médico acerca disso.

**Se a sua resposta é SIM a qualquer das perguntas seguintes, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeira diabetologista.**

- Esteve recentemente doente ?
- Está a tomar **outros** medicamentos ? As suas necessidades de insulina podem mudar se estiver a tomar contraceptivos orais, esteróides, terapêutica de substituição da hormona tiroideia, hipoglicemiantes orais, ácido acetilsalicílico, antibióticos do grupo das sulfonamidas, octreotido, estimulantes beta-2 (p. ex. ritodrina, salbutamol ou terbutalina) ou alguns antidepressivos.
- Teve problemas de rins ou fígado ?
- Está a fazer mais exercício físico do que o habitual ?
- Está grávida ou a pensar engravidar ou a amamentar ? As necessidades de insulina geralmente diminuem durante os três primeiros meses de gravidez e aumentam nos restantes. Se está a amamentar, a insulina e/ou a dieta podem necessitar de ser ajustada.

As suas necessidades de insulina podem também alterar-se se consumir álcool.

Deve também informar o seu médico, farmacêutico ou enfermeira diabetologista se estiver a pensar em deslocar-se ao estrangeiro. As diferenças horárias entre os países podem levar a que tenha que administrar as injeções e tomar as refeições a horas diferentes daquelas a que estava habituado em casa.

## **Conduzir uma viatura e operar com máquinas**

Se tiver hipoglicémia, esta poderá afectar a sua capacidade de concentração ou de reacção. Deve manter-se consciente desse facto em todas as situações que envolvam riscos, tanto para si como para outras pessoas (condução de viaturas ou utilização de máquinas, por exemplo).

Deverá contactar o seu médico sobre a condução de viaturas no caso de:

- ter frequentes episódios de hipoglicémia.
- os sinais indicadores de hipoglicémia serem diminutos ou estarem ausentes.

## **Como utilizar o Liprolog Mix50**

### **Administração**

- Deve normalmente injectar o Liprolog Mix50 cerca de 15 minutos antes duma refeição. Em caso de necessidade pode injectar logo após a refeição. Mas o seu médico deve dizer-lhe exactamente a quantidade a administrar, quando deve ser administrada e com que frequência. Essas instruções são unicamente para si. Siga-as rigorosamente e visite regularmente o seu médico assistente.
- Se mudar o tipo de insulina que usa (por exemplo, de insulina humana ou animal para Liprolog Mix50 Pen), pode necessitar de uma quantidade maior ou menor do que anteriormente. Pode ser apenas para a primeira injeção ou pode ser uma mudança gradual durante algumas semanas ou meses.
- Injecte Liprolog Mix50 por baixo da pele. Não deve injectá-lo por uma diferente via de administração. Em nenhuma circunstância se deve administrar o Liprolog Mix50 por via intravenosa.

### **Preparação do Liprolog Mix50 100 U/ml Pen**

- A caneta Pen, deve ser rodada nas palmas das mãos dez vezes e invertida 180° dez vezes, imediatamente antes de ser utilizada, a fim de ressuspender a insulina, até que esta apareça uniformemente turva ou leitosa. Se isto não acontecer, repita a operação atrás descrita até que os componentes do cartucho fiquem misturados. Os cartuchos contêm uma pequena pérola de vidro para ajudar na mistura. Não agite com força, pois pode causar espuma, a qual pode interferir com a medição correcta da dose. Os cartuchos devem ser examinados com frequência e não devem ser utilizados se apresentarem pedaços de produto ou se partículas sólidas brancas se agarrarem ao fundo ou às paredes do cartucho, dando-lhe uma aparência de congelado. Verifique isso antes de cada injeção.

### **Preparação da caneta para utilização (Por favor leia o Manual do Utilizador)**

- Primeiro lave as suas mãos.
- Leia as instruções sobre como utilizar a sua caneta de insulina previamente cheia. Por favor siga cuidadosamente as instruções. Aqui estão algumas observações.
- Utilize uma agulha limpa. (As agulhas não estão incluídas)
- Elimine as bolhas de ar da sua caneta. Podem ainda ficar algumas pequenas bolhas de ar no caneta - estas são inofensivas. Mas se as bolhas de ar forem demasiado grandes isso pode afectar a dose de insulina.

## **Injecção do Liprolog Mix50**

- Antes de administrar a injeção, desinfete bem a sua pele com um algodão embebido em álcool. Injete por baixo da pele como lhe ensinaram. Não injete directamente numa veia. Após a injeção, deixe a agulha na pele durante 5 segundos para se certificar que administrou a dose na totalidade. Não esfregue a área onde acabou de dar a injeção. Assegure-se que a injeção seja administrada a pelo menos 1 cm da última injeção, e que faz uma “rotação” dos locais da injeção, conforme lhe ensinaram.

### **Após a injeção**

- Logo que acabe a injeção, retire a agulha da caneta utilizando a tampa exterior da agulha. Deste modo manterá a insulina estéril e evitará que haja derrames. Impedirá também a entrada de ar na caneta e o entupimento da agulha. Não partilhe as suas agulhas. Não partilhe a sua caneta. Reponha a tampa na caneta.

### **Futuras injeções**

- Cada vez que utilizar uma Pen, deve usar uma agulha nova. Antes de cada injeção elimine quaisquer bolhas de ar. Pode verificar a quantidade de insulina que resta, segurando a caneta com a agulha virada para baixo. A escala no cartucho mostra aproximadamente quantas unidades restam.
- Não misture qualquer outra insulina na sua caneta descartável. Uma vez a caneta vazia, não a volte a utilizar. Por favor, deite-a fora de modo seguro - o seu farmacêutico ou enfermeira diabetologista dir-lhe-ão como proceder.

### **Emergências e sobredosagens**

Se o seu nível de açúcar no sangue está baixo, tome comprimidos de glucose ou açúcar, seguido de fruta ou biscoitos, e em seguida descanse. Isto leva-lo-á a superar uma hipoglicémia ligeira ou uma pequena sobredosagem de insulina. Se ficar pior e a sua respiração se tornar pouco profunda e a sua pele ficar pálida, informe o seu médico imediatamente. Uma injeção de glucagina pode tratar uma hipoglicémia bastante grave. Tome glucose ou açúcar após a injeção de glucagina. Se não responder à glucagina, deverá ser tratado no hospital. Peça ao seu médico que o informe sobre a glucagina.

Se uma hipoglicémia ou hiperglicémia (veja A e B) não for tratada, pode ser muito grave e causar dores de cabeça, náuseas, vômitos, desidratação, inconsciência, coma ou até morte.

- Tenha sempre seringas de reserva assim como um frasco-ampola de Liprolog Mix50 ou uma caneta e cartuchos de reserva, para o caso de as perder ou danificar.
- Traga sempre consigo algo que o identifique como diabético.
- Traga sempre consigo açúcar.

### **Possíveis efeitos secundários enquanto estiver a utilizar a sua insulina**

#### **Problemas usuais da diabetes**

##### **A. Hipoglicémia**

Hipoglicémia (baixa de açúcar no sangue) significa que não há açúcar suficiente no sangue. Isso pode ser causado por:

- Ter administrado Liprolog Mix50 ou qualquer outra insulina em demasia;
- Perdeu ou atrasou as suas refeições ou alterou a sua dieta;
- Fez exercício ou trabalhou muito, antes ou após uma refeição;
- Tem uma infecção ou doença (especialmente diarreia ou vômitos);
- Haver uma alteração das suas necessidades de insulina; ou

- Haver um agravamento dos seus problemas de rins ou de fígado

O álcool e alguns medicamentos podem afectar os seus níveis de açúcar no sangue.

Os primeiros sintomas de uma baixa de açúcar no sangue surgem rapidamente e incluem:

- cansaço
- nervosismo ou tremores
- dor de cabeça
- batimentos rápidos do coração
- náusea
- suores frios

Enquanto não estiver confiante que reconhece os seus sintomas de aviso, evite situações, como por exemplo, conduzir uma viatura, nas quais a hipoglicémia o pode colocar a si ou aos outros em risco.

## **B. Hiperglicémia e cetoacidose diabética**

Hiperglicémia (demasiado açúcar no sangue) significa que o seu organismo não tem insulina suficiente. A hiperglicémia pode ser provocada por:

- Não ter administrado o Liprolog Mix50 ou outra insulina;
- Ter administrado menos insulina do que a recomendada pelo médico;
- Comer mais do que a sua dieta lhe permite; ou
- Febre, infecção ou stress emocional.

A hiperglicémia pode levar a cetoacidose diabética. Os primeiros sintomas aparecem lentamente durante muitas horas ou dias. Eles são:

- sensação de sonolência
- vermelhidão do rosto
- sede
- falta de apetite
- hálito com cheiro a fruta
- sensação de náusea

Sintomas mais graves são respiração profunda e pulso rápido.

**Obtenha ajuda médica imediatamente.**

## **C. Doença**

Se estiver doente, especialmente se sentir náusea ou estiver adoentado, as suas necessidades de insulina podem mudar. **Mesmo que não esteja a comer como normalmente faz, continua a necessitar de insulina.** Faça uma análise de sangue ou teste a sua urina, siga as “instruções relativas a doença”, e informe o seu médico.

## **D. Alergia à insulina**

**Alergia local:** algumas pessoas ficam com vermelhidão, inchaço ou comichão no local da injeção. Isso desaparece normalmente após alguns dias ou semanas. Se isso lhe acontecer informe o seu médico.

**Alergia sistémica:** Esta alergia à insulina não é vulgar, os sintomas são:

- rash no corpo inteiro
- dificuldade em respirar
- zumbidos
- baixa de tensão arterial
- batimento rápido do coração
- suores

Se pensa que está a ter este tipo de alergia com o Liprolog Mix50, informe imediatamente o seu médico.

## **E. Lipodistrofia (pele mais espessa e com sulcos)**

Se notar que a sua pele está a ficar mais espessa ou com sulcos no local da injeção, informe o seu médico.

**Se observar alguns dos efeitos secundários atrás mencionados ou outros, informe o seu médico.**



### **Como conservar o Liprolog Mix50 100 U/ml Pen**

Conserve o seu Pen num frigorífico a 2° - 8° C. Não o coloque perto do calor ou ao sol. Não o congele. Mantenha a caneta em uso à temperatura ambiente (inferior a 30° C) até 28 dias. Não guarde a caneta que está a usar no frigorífico. Mantenha os medicamentos num local fora da vista e do alcance das crianças. Não o utilize após a data indicada em “Prazo de validade”.

**Recorde-se:** Este medicamento é para si. Nunca o dê a outros. Pode prejudicá-los, mesmo que os sintomas sejam os mesmos que os seus.

**Data da revisão deste folheto informativo**

Nota: O Manual do Utilizador será impresso nas costas do Folheto Informativo. Excepção: Os Folhetos multi-língua, os quais necessitam de um Manual do Utilizador em separado, devido a restrições de espaço.

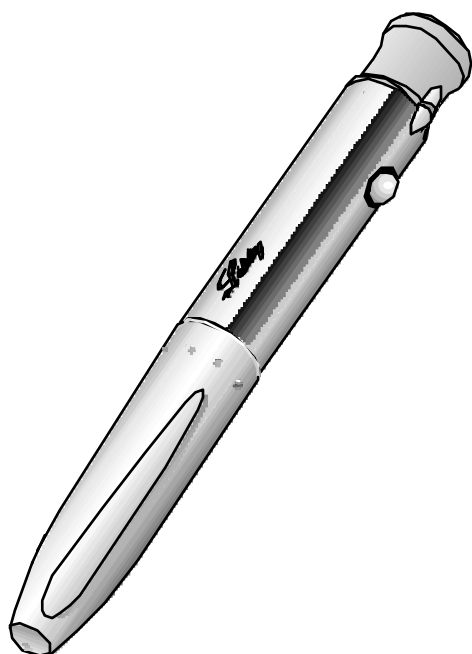
A finalidade é o manual de instruções ser idêntico para todos os produtos de insulina. Os números de página e o índice não serão incluídos se o texto for impresso nas costas do Folheto Informativo.

### Instruções de utilização

**Leia e siga estas instruções passo a passo cuidadosamente. O não cumprimento rigoroso destas instruções pode resultar numa dose incorrecta de insulina. Leia também o *Folheto Informativo* incluído na embalagem da sua caneta.**

#### Características da caneta

- Caneta descartável, de dose múltipla, previamente cheia contendo 300 unidades de insulina U-100
- Dispensa até 60 unidades por dose em incrementos de uma unidade
- Fácil de usar, tamanho compacto



## ÍNDICE

---

**Componentes da caneta**

**Notas Importantes**

**Preparação da caneta**

**Colocação da agulha**

**Purgação da caneta**

**Marcação da dose**

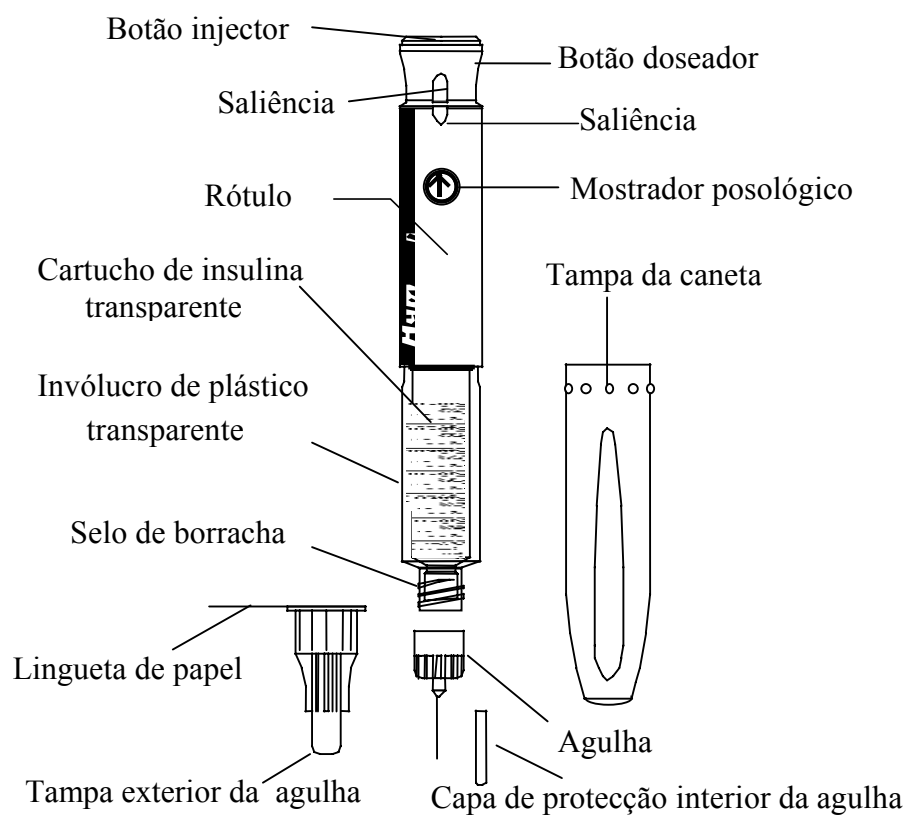
**Administração da dose**

**Após a injeção**

**Perguntas e respostas**

---

## Componentes da caneta

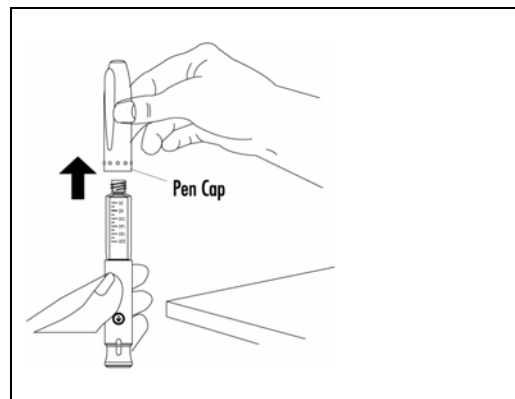


### **Notas importantes**

- **Por favor leia as instruções cuidadosamente antes de utilizar a sua caneta. O não cumprimento rigoroso destas instruções pode resultar numa dose incorrecta de insulina.**
- Utilize uma agulha nova para cada injeção.
- Certifique-se que uma agulha está colocada na caneta antes de purgar, marcar a dose e injectar a sua insulina.
- Os números no invólucro transparente do cartucho de insulina dão uma ideia da quantidade aproximada de insulina que resta no cartucho. Não utilize estes números para medir uma dose de insulina.
- Não partilhe a sua caneta.
- Mantenha a sua caneta fora do alcance das crianças.
- As canetas que não estejam a ser utilizadas devem ser conservadas no frigorífico mas não no congelador. Recorra ao *Folheto Informativo* para uma informação completa sobre as condições de conservação.
- Não guarde a sua caneta com a agulha enroscada. Fazendo-o pode originar fugas de insulina da caneta e a formação de bolhas de ar no cartucho. Adicionalmente com as suspensões (turvas) de insulina, os cristais podem entupir a agulha.
- Traga sempre consigo uma caneta extra, para o caso de perder ou estragar a sua caneta.
- Deite fora as canetas vazias, sem as agulhas enroscadas, de acordo com as instruções do seu profissional de saúde.
- Não se recomenda o uso desta caneta a cegos ou pessoas com problemas de visão, sem a assistência de uma pessoa treinada na utilização correcta deste produto.
- **Qualquer mudança de insulina deve ser efectuada cuidadosamente e somente sob vigilância clínica.**

## I. Preparação da caneta

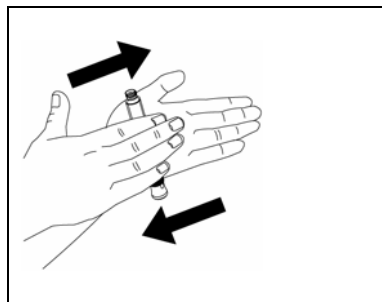
1. Antes de continuar, recorra ao *Folheto Informativo* para instruções relativas à verificação da aparência da sua insulina.
2. Verifique o rótulo da caneta, de modo a assegurar-se que a caneta contém o tipo de insulina que lhe foi prescrito.
3. Lave sempre as suas mãos antes de preparar a caneta para utilizar.
4. Puxe a tampa da caneta para a remover.



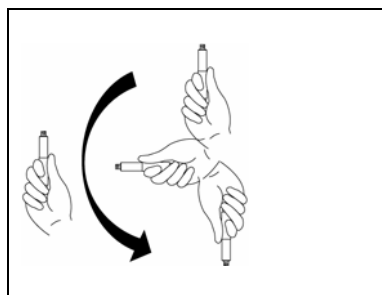
Pen Cap = Tampa da caneta

5. Se a sua insulina for uma suspensão (turva):

a. Role a caneta para a frente e para trás 10 vezes e depois efectue o passo b.

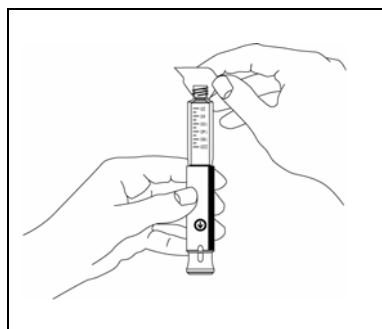


b. Suavemente levante e baixe a caneta 10 vezes até que a insulina esteja completamente misturada.



**Nota:** Cartuchos com suspensões de insulina (turvos) contêm uma pequena pérola de vidro para ajudar na mistura.

6. Utilize um toalhete embebido em álcool para limpar o selo de borracha na extremidade da caneta.

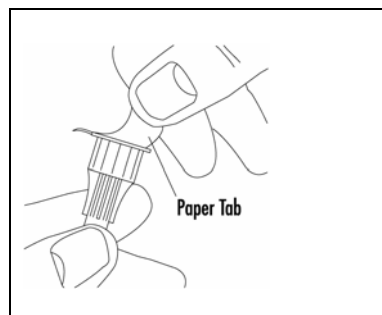


## II. Colocação da agulha

Este dispositivo é adequado para ser usado com agulhas Becton Dickinson ou equivalentes.

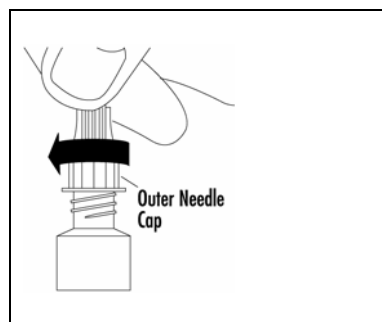
1. **Utilize sempre uma agulha nova para cada injeção. Guardar a caneta com a agulha enroscada pode originar fugas de insulina da caneta e a formação de bolhas de ar no cartucho.**

2. Retire a lingueta de papel da agulha.



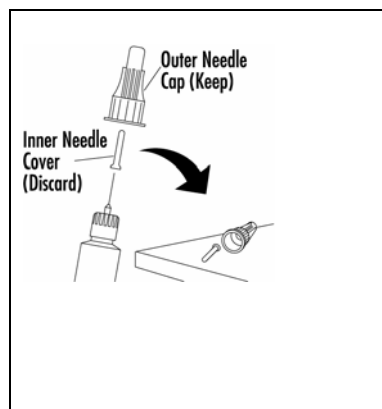
Paper tap = Lingueta de papel

3. Enrosque a agulha com a tampa, na extremidade da caneta, no sentido dos ponteiros do relógio, até estar apertada.



Outer Needle Cap = Tampa exterior da agulha

4. Segure a caneta com a agulha virada para cima e retire a **tampa exterior da agulha. Guarde a tampa exterior da agulha, para utilizar quando remover a agulha.**



Outer Needle Cap (Keep) = Tampa exterior da agulha (guarde)

Inner Needle cover (Discard) = Capa de proteção interior da agulha (deite fora)

5. **Retire a capa interior da agulha e deite-a fora.**

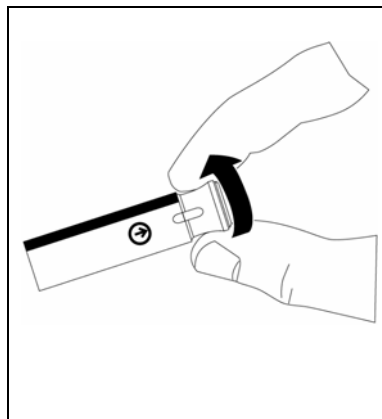


### III. Purgação da caneta (Verificação do fluxo de insulina e remoção das bolhas de ar)

- Utilize sempre uma agulha nova para cada injeção.

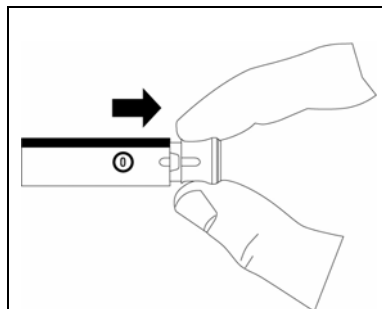
Durante a utilização normal podem formar-se pequenas bolhas de ar no cartucho de insulina. Antes de cada injeção, siga cuidadosamente estas instruções de modo a certificar-se que a sua caneta é correctamente purgada e está pronta antes de administrar a sua dose de insulina.\*

1. Não pode purgar a sua caneta até que veja a seta (→) no mostrador posológico. Se um número ou um espaço em branco estiver no mostrador posológico, empurre completamente para dentro o botão injector até que um diamante (◆) ou uma (→) apareça. Quando os diamantes (◆) puderem ser vistos no mostrador posológico, rode o botão doseador no sentido dos ponteiros do relógio até que a seta (→) apareça e as saliências na caneta e no botão doseador estejam alinhadas.

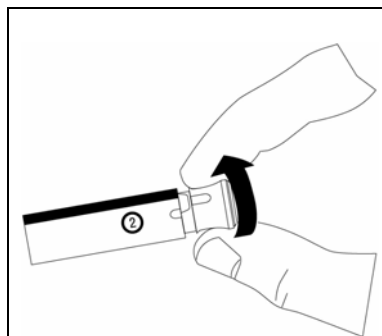


\* Veja a Secção V. Administração da dose.

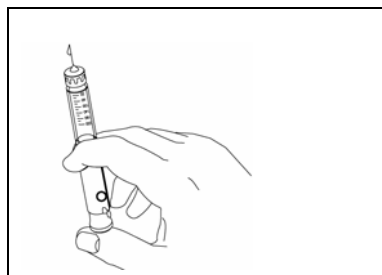
2. Com a seta no mostrador posológico, puxe o botão doseador para fora (na direcção da seta) até que se veja um "0" no mostrador posológico.



3. Rode o botão doseador na direcção dos ponteiros do relógio até que o número "2" seja visto no mostrador posológico.



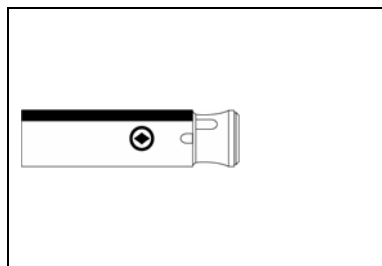
4. Segure a caneta com a agulha virada para cima. Bata com cuidado na parte transparente do invólucro do cartucho de insulina com o dedo, de modo a que qualquer bolha de ar se desloque para o topo. Se possível, utilizando o polegar, empurre completamente o botão injector e mantenha a pressão até que o fluxo de insulina pare. Deverá ver ou uma gota ou um esguicho de insulina a sair da ponta da agulha. Se não sair insulina da ponta da



agulha, repita os passos 1 a 4. Se após várias tentativas não sair insulina da ponta da agulha, recorra à Secção “Perguntas e respostas” no fim deste manual.



5. Após ter completado a purgação da caneta, deve ver-se um diamante (♦) no mostrador posológico.



**Nota:** Uma pequena bolha de ar pode ter ficado no cartucho após completar a purgação da caneta. Se purgou correctamente a caneta, esta pequena bolha de ar não afectará a sua dose de insulina.

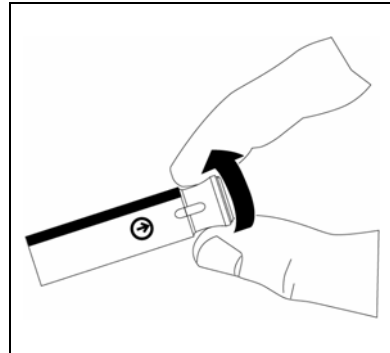
6. Agora está preparado para marcar a sua dose. Veja abaixo.

#### IV. Marcação da dose

- Utilize sempre uma agulha nova para cada injeção. Guardar a caneta com a agulha enroscada pode originar fugas de insulina da caneta e a formação de bolhas de ar no cartucho.
- Aviso: Não empurre para dentro o botão injector enquanto marca a dose. O não cumprimento rigoroso destas instruções pode resultar numa dose incorrecta de insulina.\*

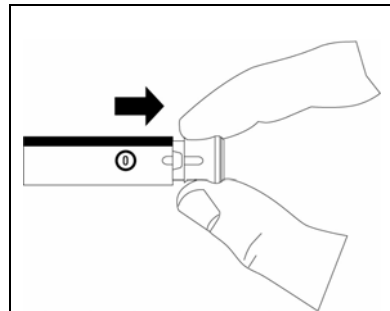
1. A caneta foi purgada e um diamante (♦) pode ser visto no mostrador posológico.

2. Rode o botão doseador na direcção dos ponteiros do relógio até que a seta (→) seja vista no mostrador posológico e as saliências na caneta e no botão doseador estejam alinhadas.

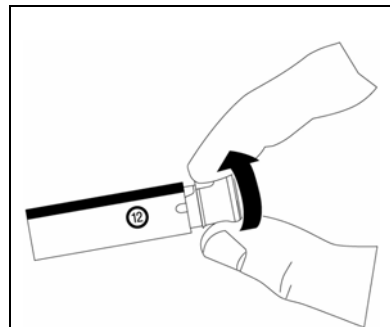


\* Veja a Secção V. Administração da dose.

3. Com a seta (→) no mostrador posológico, puxe o botão doseador para fora (na direcção da seta) até que se veja um "0" no mostrador posológico. A dose não pode ser marcada até que o botão doseador seja puxado para fora.



4. Rode o botão doseador na direcção dos ponteiros do relógio até que a dose seja vista no mostrador posológico. Se a dose que marcou é demasiado alta, simplesmente rode o botão para trás (no sentido contrário ao dos ponteiros do relógio) até que a dose correcta seja vista no mostrador posológico.



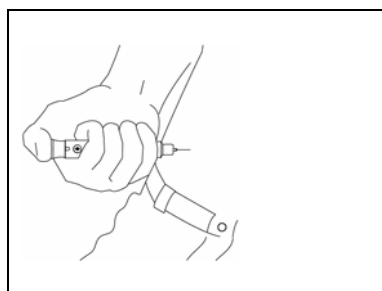
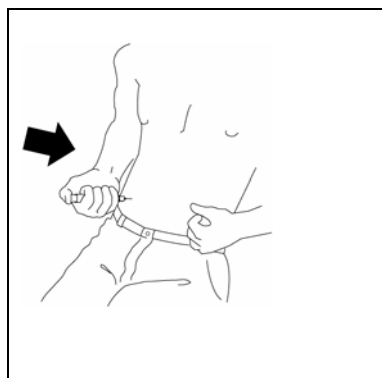
5. Se não conseguir marcar uma dose completa, veja a Secção “Perguntas e respostas” no fim deste manual.

## V. Administração da dose

- **Utilize sempre uma agulha nova para cada injeção. Guardar a caneta com a agulha enroscada pode originar fugas de insulina da caneta e a formação de bolhas de ar no cartucho.**
- **Aviso: Não tente alterar a dose após ter começado a empurrar para dentro o botão injector. O não cumprimento rigoroso destas instruções pode resultar numa dose incorrecta de insulina.\***
- **O esforço necessário para empurrar para dentro o botão injector pode aumentar enquanto estiver a administrar a sua dose de insulina. Se não conseguir empurrar completamente para dentro o botão injector, recorra à Secção “Perguntas e respostas” no fim deste manual.**

\* Se marcou a dose e empurrou para dentro o botão injector sem ter a agulha enroscada ou se não sair insulina da agulha, veja a Secção “Perguntas e respostas” no fim deste manual.

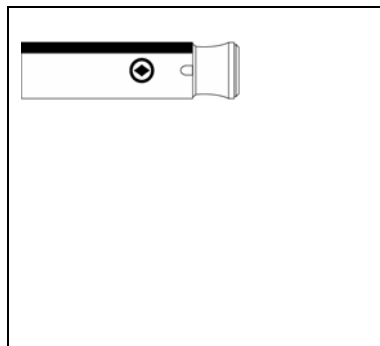
1. Lave as mãos. Prepare a pele e use a técnica de injeção recomendada pelo seu profissional de saúde.
2. Injecte a insulina, se possível utilizando o polegar, empurrando para dentro completamente o botão injector. Quando o botão injector tiver sido completamente empurrado para dentro (um diamante (◆) ou uma seta (→) deverá ser visto no mostrador posológico indicando que o botão injector foi completamente empurrado para dentro), continue a mantê-lo premido e conte devagar até 5. Retire a agulha da pele quando tiver acabado de contar.



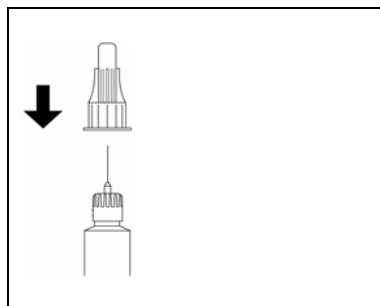
## VI. Após a injeção

**Não guarde ou deite fora a sua caneta com a agulha enroscada. Guardar a caneta com a agulha enroscada pode originar fugas de insulina da caneta e a formação de bolhas de ar no cartucho.**

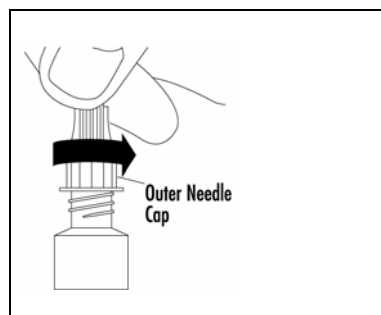
Verifique que o botão injector foi completamente empurrado para dentro e que pode ver um diamante (♦) ou uma seta (→) no mostrador posológico. Se um diamante (♦) ou uma seta (→) não puder ser visto no mostrador posológico, a sua dose não foi administrada. Contacte imediatamente o seu profissional de saúde para instruções adicionais.



2. Cuidadosamente reponha a **tampa exterior da agulha**.

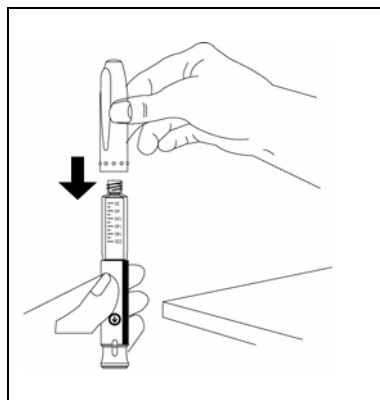


3. Remova a agulha com a tampa rodando-a no sentido contrário ao dos ponteiros do relógio conforme aconselhado pelo seu profissional de saúde.



Outer Needle Cap = Tampa exterior da agulha

4. Reponha a tampa na caneta.



5. A caneta que está actualmente a utilizar deve ser mantida a uma temperatura inferior a 30°C e afastada do calor e da luz. Deve ser deitada fora de acordo com o tempo especificado no *Folheto Informativo*, mesmo que ainda contenha insulina.

## Perguntas e Respostas

| Problema                                                                                | Ação                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
|-----------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| A dose foi marcada e o botão injector empurrado para dentro sem ter colocado a agulha . | Para obter uma dose precisa, deve:<br>1) Enroscar uma agulha nova.<br>2) Empurrar completamente para dentro o botão injector (mesmo se um "0" for visto no mostrador), até que um diamante (♦) ou uma seta (→) seja visto no mostrador posológico.<br>3) Purgar a caneta.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| A insulina não sai da agulha.                                                           | Para obter uma dose precisa, deve:<br>1) Enroscar uma agulha nova.<br>2) Empurrar completamente para dentro o botão injector (mesmo se um "0" for visto no mostrador), até que um diamante (♦) ou uma seta (→) seja vista no mostrador posológico.<br>3) Purgar a caneta.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| Marcou a dose errada (demasiado alta ou demasiado baixa).                               | Se não empurrou para dentro o botão injector, simplesmente rode o botão doseador para trás ou para a frente para corrigir a dose.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| Não tem a certeza da quantidade de insulina que deixou na caneta.                       | Segure na caneta com a ponta da agulha virada para baixo. A escala (20 unidades entre as marcas) do cartucho transparente de insulina, mostra aproximadamente o número de unidades que restam. <b>Estes números não devem ser utilizados para medir uma dose de insulina.</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| Não consegue marcar a dose completa.                                                    | A caneta não lhe permitirá marcar um número superior de unidades de insulina do que aquelas que restarem no cartucho. Por exemplo se necessitar de 31 unidades e somente 25 unidades ficaram no cartucho, você não será capaz de marcar a partir de 25. Não tente marcar a partir deste ponto. (A insulina que resta não é para ser utilizada e não faz parte das 300 unidades). Se uma porção da dose de insulina ficar na caneta pode escolher entre:<br>1) Administrar a porção que resta e completar a totalidade da dose usando uma caneta nova; ou<br>2) Administrar a totalidade da dose utilizando uma caneta nova. |
| Uma pequena porção de insulina permanece no cartucho mas a dose não pode ser marcada.   | O desenho da caneta impede o cartucho de ficar completamente vazio. A caneta administrou 300 unidades de insulina utilizável.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |

|                                                                                                                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p>Não consegue empurrar completamente para dentro o botão injector quando purga a caneta ou administra a dose.</p> | <p>1) A agulha não está colocada ou está entupida.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>a. Coloque uma agulha nova.</li> <li>b. Empurre completamente para dentro o botão injector (mesmo se um "0" for visto no mostrador), até que um diamante (♦) ou uma seta (→) seja visto no mostrador posológico.</li> <li>c. Purgue a caneta.</li> </ul> <p>2) Se tiver a certeza que a insulina sai da agulha, empurre mais devagar para dentro o botão injector de modo a reduzir o esforço necessário e manter uma pressão constante até que o botão injector esteja completamente para dentro.</p> |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

**Para qualquer informação adicional, é favor contactar o seu representante local da Eli Lilly:**

**België/Belgique/Belgien**

Eli Lilly Benelux S.A.  
Rue de l'Etuve 52/1, Stoofstraat  
B-1000 Bruxelles, Brussel  
Tél/Tel: + 32-(0)2 548 84 84

**Danmark**

Eli Lilly Danmark A/S  
Nybrovej 110  
DK-2800 Lyngby  
Tlf: +45- 45 26 60 00

**Deutschland**

Berlin-Chemie AG  
Glienicke Weg 125  
D-12489 Berlin  
Tel: (0 30) 67 07-0 (Zentrale)

**Ελλάδα**

ΦΑΡΜΑΣΕΡΒ-ΛΙΛΛΥ Α.Ε.Β.Ε  
15<sup>0</sup> χλμ Εθνικής Οδού Αθηνών-Λαμίας  
GR-145 64 Κηφισί  
Τηλ: + 30-(0) 1 629 4600

**España**

Lilly S.A.  
Avda. de la Industria, 30  
E-28108 Alcobendas  
(Madrid)  
Tel: + 34-900 100 407

**France**

Lilly France S.A.  
203 Bureaux de la Colline  
F-92213 Saint-Cloud  
Tél: + 33-(0) 1 49 11 34 34

**Ireland**

Eli Lilly & Company (Ireland) Ltd  
44 Fitzwilliam Place  
IRL - Dublin 2  
Tel: + 353-(0) 1 661 4377

**Ísland**

A. Karlsson hf  
Brautarholti 28  
IS-105 Reykjavík  
Tel: + 354- 5 600 900

**Italia**

Eli Lilly Italia S.p.A.  
Via Gramsci 731/733  
I-50019 Sesto Fiorentino (FI)  
Tel: + 39- 055 42571

**Luxembourg/Luxemburg**

Eli Lilly Benelux S.A.  
Rue de l'Etuve 52/1, Stoofstraat  
B-1000 Bruxelles, Brussel  
Tél: + 32-(0)2 548 84 84

**Nederland**

Eli Lilly Nederland B.V.,  
Grootslag 1-5, 3991 RA Houten  
Tel: + 31-(0) 30 60 25 800

**Norge**

Eli Lilly Norge A.S.  
Postboks 6090 Etterstad  
N-0601 Oslo  
Tlf: + 47 22 88 18 00

**Österreich**

Eli Lilly Ges. m.b.H.  
Barichgasse 40-42  
A-1030 Wien  
Tel: + 43-(1) 711 780

**Portugal**

Lilly Farma Produtos Farmacêuticos, Lda  
Rua Dr. António Loureiro Borges, 4- Piso 3,  
Arquiparque- Miraflores  
P-1495-131 Algés  
Tel: + 351-21 412 6600

**Suomi/Finland**

Oy Eli Lilly Finland Ab  
PL 16 / Box 16  
FIN-01641 Vantaa / Vanda  
Puh/Tln: + 358-(0) 9 85 45 250

**Sverige**

Eli Lilly Sweden AB  
Box 30037  
S-104 25 Stockholm  
Tln: + 46-(0) 8 7378800

**United Kingdom**

Eli Lilly & Company Ltd.  
Dextra Court, Chapel Hill  
Basingstoke, Hampshire, RG21 5SY – UK  
Tel: + 44-(0) 1256 315000