

Circular Informativa

N.º 029/CD/100.20.200

Data: 04/04/2023

Assunto: **Indisponibilidade temporária de insulinas da Sanofi**

Para: Divulgação geral

Contacto: Centro de Informação do Medicamento e dos Produtos de Saúde (CIMI); Tel. 21 798 7373;
E-mail: cimi@infarmed.pt; Linha do Medicamento: 800 222 444

A empresa Sanofi Aventis Deutschland GmbH notificou a rutura prolongada das seguintes insulinas:

DCI	Nome do medicamento	Número de registo	Data de início da rutura	Data prevista para reposição
Insulina humana (isofânica)	Insuman Basal, 100 U.I./ml, Suspensão injetável (5 unidade(s))	2850881	01/06/2023	30/11/2023
	Insuman Basal, 100 U.I./ml, Suspensão injetável (5 unidade(s))	5354063	01/06/2023	30/11/2023
Insulina humana (solúvel)	Insuman Rapid, 100 U.I./ml, Solução injetável (5 unidade(s))	5354055	01/06/2023	30/11/2023
Insulina humana (solúvel + isofânica)	Insuman Comb 25, 100 U.I./ml (25% + 75%), Suspensão injetável (5 unidade(s))	5354105	01/05/2023	30/11/2023
	Insuman Comb 25, 100 U.I./ml (25% + 75%), Suspensão injetável (5 unidade(s))	2851889	01/06/2023	30/11/2023

Esta rutura deve-se a problemas no fabrico e afeta diversos países europeus, nomeadamente Alemanha, Áustria, República Checa e Roménia, entre outros.

Neste contexto, o INFARMED contactou as demais empresas responsáveis pela comercialização de insulina, designadamente a Lilly-Portugal, Produtos Farmacêuticos, Lda. e a Novo Nordisk, A/S, as quais confirmaram a disponibilidade para assegurar o abastecimento durante este período de rutura.

Contudo, verificando-se a necessidade de recorrer a outras marcas de insulina, como alternativas terapêuticas, e atendendo ao impacto que esta situação poderá ter nos doentes, importa assegurar a substituição atempada da terapêutica instituída, em acordo com as orientações preparadas pela Comissão Nacional de Farmácia e Terapêutica (CNFT) anexas à presente circular, recomendando o INFARMED o seguinte:

Médicos:

- Não devem ser iniciados novos tratamentos com estes medicamentos;

- Deve ser promovida a substituição atempada da insulina aos doentes em tratamento com estes medicamentos. Para apoio na escolha da alternativa terapêutica, a Comissão Nacional de Farmácia e Terapêutica elaborou as orientações¹ anexas à presente Circular;
- Aquando da substituição, os doentes devem ser acompanhados com maior frequência nas primeiras semanas de utilização do novo tratamento;
- Os doentes e/ou cuidadores devem ser instruídos para o correto manuseamento do novo dispositivo de administração².

Farmacêuticos:

- Devem aconselhar os doentes em tratamento com estes medicamentos a contactar o médico, por forma a ser promovida a substituição da terapêutica o mais cedo possível;
- Devem, sempre que necessário, ajudar os doentes e/ou cuidadores a utilizar corretamente os novos dispositivos de administração.

Doentes:

- Se está em tratamento com estes medicamentos, deve continuar a utilizar as insulinas conforme prescrito pelo médico;
- Com a maior brevidade possível, deve consultar o seu médico para que lhe possa ser prescrita outra insulina semelhante, o dispositivo de administração (canetas e agulhas), bem como todas as instruções necessárias para facilitar a substituição.

Por forma a gerir as quantidades disponíveis destes medicamentos, a prescrição e dispensa devem ser efetuadas de forma criteriosa, evitando açambarcamentos e distribuição desigual.

Em anexo, encontram-se as orientações de apoio à decisão clínica, elaboradas pela Comissão Nacional de Farmácia e Terapêutica.

O Conselho Diretivo

¹ Estas orientações encontram-se igualmente disponíveis na área da [CNFT](#).

² A obtenção dos dispositivos de administração pode ser feita através dos seguintes contactos:

Lilly-Portugal, Produtos Farmacêuticos, Lda. – 214 126 600

Novo Nordisk, A/S - encomendas.nnc@alloga-logifarma.pt.

Insulina Humana – identificação de alternativas terapêuticas e recomendações para a substituição em caso de indisponibilidade temporária

A Sanofi - Produtos Farmacêuticos, Lda. notificou a rutura de insulinas. O período previsto de rutura é longo, pelo que será necessário que os médicos procedam à substituição destas insulinas. Este documento pretende fornecer algumas orientações e alternativas.

São três as insulinas que terão a sua acessibilidade comprometida durante um período de tempo considerável:

- Insulina humana (solúvel + isofânica) - Insuman Comb 25, 100 U.I./ml (25% + 75%), Suspensão injetável (5 unidade(s));
- Insulina humana (isofânica) - Insuman Basal, 100 U.I./ml, Suspensão injetável (5 unidade(s)); período de rutura estimado;
- Insulina humana (solúvel) - Insuman Rapid, 100 U.I./ml, Solução injetável (5 unidade(s)); período de rutura estimado.

Todas se destinam ao tratamento de doentes com Diabetes mellitus, tipo 1 e tipo 2, em adição à dieta e atividade física. Duas são de ação intermédia, a insulina humana isofânica e a insulina humana solúvel + isofânica, e a insulina humana solúvel é de ação curta (tabela 1).

Tabela 1 – Insulinas em rutura

DCI	Insulina humana (isofânica)	Insulina humana (solúvel + isofânica)	Insulina humana (solúvel)
Classificação farmacoterapêutica	8.4.1.2 de ação intermédia	8.4.1.2 de ação intermédia	8.4.1.1 de ação curta
Marca comercial	Insuman Basal®	Insuman Comb 25®	Insuman Rapid®
Indicação RCM	Tratamento de doentes que sofrem de Diabetes Mellitus que necessitam de insulina para manter a homeostase da glucose.	Tratamento de doentes que sofrem de Diabetes Mellitus que necessitam de insulina para manter a homeostase da glucose.	Tratamento de doentes que sofrem de Diabetes Mellitus que necessitam de insulina para manter a homeostase da glucose.
Indicações utilização FNM	Diabetes mellitus Tipo 1 e 2, em adição à dieta e exercício físico.	Diabetes mellitus Tipo 1 e 2, em adição à dieta e exercício físico.	Diabetes mellitus Tipo 1 e 2, em adição à dieta e exercício físico.
Linhas de tratamento (Nível/Condições)	DM2: 1ª linha preferencial nos doentes com indicação para insulinoaterapia em add-on aos AD não insulínicos. DM1: 1ª linha em associação às insulinas humanas de ação curta, ou análogos de insulinas de ação rápida, em esquemas basal/bólus	DM2: 2ª linha preferencial nos doentes com indicação para insulinoaterapia DM1: 2ª linha	DM2: 3ª linha nos doentes com indicação para insulinoaterapia em add-on à insulina basal humana ou análogo (esquemas basal/bólus) DM1: 1ª linha em associação à insulina basal humana ou análogo em esquemas basal/bólus, ou em monoterapia em infusão contínua

De acordo com o FNM, existem, no mercado nacional, várias alternativas disponíveis às insulinas em referência. No entanto, distinguem-se destas quer quanto à forma de apresentação - necessitando de procedimentos de administração diferentes - quer em relação aos seus perfis farmacocinéticos (tabela 2). É, assim, indispensável a monitorização cuidadosa do impacto das substituições terapêuticas realizadas no perfil glicémico do utente.

Tabela 2– Características farmacocinéticas das insulinas

Tipos de insulina		Insulina	Início de ação	Tempo para Cmax	Duração de ação
Bólus	Análogos de ação rápida	Insulina aspártico	Até 5 min	1 hora	3-4 horas
		Insulina lispro (solúvel) Insulina glulisina (solúvel)	5-15 min	30-120 min	3-5 horas
	Humana de ação curta	Insulina humana solúvel	30 min	2-4 horas	5-8 horas
Basal	Ação intermédia (humana)	Insulina humana isofânica	2-4 horas	4-10 horas	10-18 horas
	Ação longa (análogos)	Insulina detemir	1-3 horas	6-8 horas	18-20 horas
		Insulina glargina	2-4 horas	NA	20-24 horas
		Insulina degludec	30-90 min	NA	> 24 horas (até 42 horas)
Pré-misturas	Insulina humana	Insulina solúvel + isofânica	30-60 min	3-12 horas	10-16 horas
	Análogos	Insulina aspártico (solúvel + protamina) Insulina lispro (solúvel + protamina)	5-15 min	1-4 horas	10-16 horas

Com vista à facilitação do processo de substituição destas insulinas, compilaram-se as seguintes orientações, no sentido de garantir a máxima efetividade e segurança do mesmo.

Considerações gerais para a substituição por outra insulina

A prescrição das alternativas que se adequem deve ser feita sob rigorosa supervisão médica.

Deve cumprir-se o disposto no RCM do novo medicamento e realizarem-se os necessários ajustes de dose.

O ajuste posológico deve ser individualizado, considerando-se o estado geral do utente, o controlo metabólico e o risco de hipoglicémias.

Este ajuste pode ter lugar com a primeira administração e/ou durante as primeiras semanas ou meses. De uma forma geral, a administração dos análogos de insulina de ação rápida deve ser imediatamente antes ou pouco após as refeições, de forma a compensar o seu início de ação mais rápido comparativamente ao da insulina humana.

O tratamento antidiabético concomitante pode, também ele, requerer ajuste (da dose e/ou da hora de administração dos medicamentos antidiabéticos orais ou outras insulinas de ação rápida/curta ou de ação intermédia/longa).

É necessária a monitorização rigorosa da glucose, aquando da substituição, e nas primeiras semanas de utilização.

É necessário formar o doente e/ou cuidador no manuseio correto do novo dispositivo de administração. A escolha entre alternativas terapêuticas deve ter em conta as especificidades clínicas do utente, cumprindo-se a hierarquização, do FNM, em primeiras linhas e linhas subsequentes, de acordo com os seus perfis de eficácia e segurança.

O custo relativo do tratamento deve ser igualmente um critério de seleção entre as alternativas terapêuticas consideradas adequadas, garantindo-se uma melhor relação de custo-efetividade na utilização destes medicamentos.

Considerações específicas para a substituição das insulinas com rutura reportada

- Insuman Rapid 100 U.I./ml, Solução injetável (5 unidade(s))

Existem no mercado alternativas terapêuticas de outras marcas com a mesma substância ativa de Insuman Rapid (tabela 3). No entanto, todas têm formas de apresentação diferentes da caneta pré-cheia da Insuman Rapid, estando apenas disponíveis na forma de cartuchos para canetas de insulina reutilizáveis.

Tabela 3– Possíveis alternativas Insuman Rapid

Substância Ativa/DCI	Nome do Medicamento	Forma Farmacêutica	Dosagem	Titular de AIM	Genérico	Estado da AIM	Comercialização	Apresentação
Insulina humana (solúvel)	Actrapid Penfill	Solução injetável	100 U.I./ml	Novo Nordisk, A/S	Não	Autorizado	Comercializado	Cartucho
Insulina humana (solúvel)	Humulin Regular	Solução injetável	100 U.I./ml	Lilly-Portugal, Produtos Farmacêuticos, Lda.	Não	Autorizado	Comercializado	Cartucho
Insulina humana (solúvel)	Insuman Rapid	Solução injetável	100 U.I./ml	Sanofi Aventis Deutschland GmbH	Não	Autorizado	Comercializado	Caneta pré-cheia

- Insuman Basal, 100 U.I./ml, Suspensão injetável (5 unidade(s))

Existem no mercado alternativas terapêuticas de outras marcas com a mesma substância ativa de Insuman Basal (tabela 4). No entanto, todas têm formas de apresentação diferentes da caneta pré-cheia da Insuman Basal, estando apenas disponíveis na forma de cartuchos para canetas de insulina reutilizáveis.

Tabela 4 – Possíveis alternativas Insuman Basal

Substância Ativa/DCI	Nome do Medicamento	Forma Farmacêutica	Dosagem	Titular de AIM	Genérico	Estado da AIM	Comercialização	Apresentação
Insulina humana (isofânica)	Insuman Basal	Suspensão injetável	100 U.I./ml	Sanofi Aventis Deutschland GmbH	Não	Autorizado	Comercializado	Cartucho
Insulina humana (isofânica)	Insulatard Penfill	Suspensão injetável	100 U.I./ml	Novo Nordisk, A/S	Não	Autorizado	Comercializado	Cartucho
Insulina humana (isofânica)	Insuman Basal	Suspensão injetável	100 U.I./ml	Sanofi Aventis Deutschland GmbH	Não	Autorizado	Comercializado	Caneta pré-cheia
Insulina humana (isofânica)	Humulin Nph	Suspensão injetável	100 U.I./ml	Lilly-Portugal, Produtos Farmacêuticos, Lda.	Não	Autorizado	Comercializado	Cartucho

- Insuman Comb 25, 100 U.I./ml (25% + 75%), Suspensão injetável (5 unidade(s))

As alternativas terapêuticas que existem no mercado com as mesmas substâncias ativas apresentam concentração relativa de insulina de ação rápida e de ação mais lenta (basal) diferente da Insuman Comb (tabela 5). Acresce ainda que nenhum dos medicamentos de insulina humana pré-mistura têm a mesma apresentação da Insuman Comb 25 em caneta pré-cheia, apenas estando disponíveis sob a forma de cartuchos para canetas de insulina reutilizáveis.

De forma a garantir a mesma proporção de insulina de ação rápida e de ação mais lenta (basal) e a mesma forma de apresentação (em caneta pré-cheia), será necessário recorrer à prescrição de análogos de insulina, que possuem perfis farmacocinéticos diferentes do da Insuman Comb 25. Nestes análogos, de insulina pré-mistura, é esperado um início de ação e pico de concentração mais precoce com o componente de ação rápida em comparação com a insulina humana pré-mistura presente na Insuman Comb 25 (tabela 2 – Características farmacocinéticas das insulinas).

Assim, para a substituição da Insuman Comb, será necessário a alteração para um medicamento com proporção de insulina humana de ação rápida e basal diferente (de 25/75 para 30/70) ou para tipos de insulina diferentes, os análogos, pelo que se reforça a importância de se acautelar o risco de ocorrência de hipoglicemia.

Tabela 5– Possíveis alternativas Insuman Comb 25

Humanas								
Substância Ativa/DCI	Nome do Medicamento	Forma Farmacêutica	Dosagem	Titular de AIM	Genérico	Estado da AIM	Comercialização	Apresentação
Insulina humana (solúvel+isofânica)	Insuman Comb 25	Suspensão injetável	100 U.I./ml (25% + 75%)	Sanofi Aventis Deutschland GmbH	Não	Autorizado	Comercializado	Cartucho
Insulina humana (solúvel+isofânica)	Mixtard 30 Penfill	Suspensão injetável	100 U.I./ml (30% + 70%)	Novo Nordisk, A/S	Não	Autorizado	Comercializado	Cartucho
Insulina humana (solúvel+isofânica)	Humulin M3	Suspensão injetável	100 U.I./ml (30% + 70%)	Lilly-Portugal, Produtos Farmacêuticos, Lda.	Não	Autorizado	Comercializado	Cartucho
Insulina humana (solúvel+isofânica)	Insuman Comb 25	Suspensão injetável	100 U.I./ml (25% + 75%)	Sanofi Aventis Deutschland GmbH	Não	Autorizado	Comercializado	Caneta pré-cheia
Análogos								
Substância Ativa/DCI	Nome do Medicamento	Forma Farmacêutica	Dosagem	Titular de AIM	Genérico	Estado da AIM	Comercialização	Apresentação
Insulina aspártico (solúvel+protamina)	NovoMix 30 FlexPen	Suspensão injetável	100 U/ml (30% + 70%)	Novo Nordisk, A/S	Não	Autorizado	Comercializado	Caneta pré-cheia
Insulina aspártico (solúvel+protamina)	NovoMix 30 Penfill	Suspensão injetável	100 U/ml (30% + 70%)	Novo Nordisk, A/S	Não	Autorizado	Comercializado	Cartucho
Insulina lispro (solúvel+protamina)	Humalog Mix50 KwikPen	Suspensão injetável	100 U/ml (50% + 50%)	Eli Lilly Nederland, B.V.	Não	Autorizado	Comercializado	Caneta pré-cheia
Insulina lispro (solúvel+protamina)	Humalog Mix50	Suspensão injetável	100 U/ml (50% + 50%)	Eli Lilly Nederland, B.V.	Não	Autorizado	Comercializado	Cartucho
Insulina lispro (solúvel+protamina)	Humalog Mix25 KwikPen	Suspensão injetável	100 U/ml (25% + 75%)	Eli Lilly Nederland, B.V.	Não	Autorizado	Comercializado	Caneta pré-cheia

Aprovado pela CNFT em março de 2023.