



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
ANMAT

DISPOSICIÓN N°

8 3 5 4

BUENOS AIRES, 11 DIC 2014

VISTO el Expediente N° 1-47-6128-14-1 del Registro de esta ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma ELI LILLY INTERAMERICANA INC SUCURSAL ARGENTINA solicita autorización de nuevos rótulos y prospectos para la Especialidad Medicinal denominada HUMULIN N y HUMULIN R/ INSULINA, Forma farmacéutica: SOLUCION INYECTABLE, autorizada por el Certificado N° 39018.

Que lo presentado se encuadra dentro de los alcances de las normativas vigentes, Ley de Medicamentos 16463, Decreto 150/92.

Que como surge de la documentación aportada, se han satisfecho los requisitos exigidos por la normativa aplicable.

Que a fojas 90 a 91 de las actuaciones referenciadas en el Visto de la presente, obra el informe técnico de evaluación favorable de la Dirección de Evaluación y Control de Biológicos y Radiofármacos del Instituto Nacional de Medicamentos.

Que se actúa en ejercicio de las facultades conferidas por los Decretos Nros. 1490/92 y 1886/14.



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
ANMAT

DISPOSICIÓN N° 8354

Por ello,

EL ADMINISTRADOR NACIONAL DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE
MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTÍCULO 1º.- Autorízase a la firma ELI LILLY INTERAMERICA INC SUCURSAL ARGENTINA, el cambio de rótulos y prospectos presentado para la especialidad medicinal denominada HUMULIN N y HUMULIN R/INSULINA HUMANA ISOFANA, forma farmacéutica SUSPENSIÓN INYECTABLE, autorizada por el Certificado N° 39018, cuyos textos constan a fojas 44 a 45, 47 a 48 y 50 a 51 para los rótulos; y 63 a 70, 72 a 79 y 81 a 88 para los prospectos, desglosando las fojas 44 y 45 para rótulos y 63 a 70 para los prospectos, anulando los anteriores.

ARTÍCULO 2º.- Practíquese la atestación correspondiente en el certificado N° 39018, cuando el mismo se presente acompañado de la copia autenticada de la presente Disposición.

ARTÍCULO 3º.- Regístrese; por la Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la copia autenticada de la presente disposición conjuntamente con el prospecto; gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a sus efectos. Cumplido, archívese.

EXPEDIENTE N° 1-47-0000-006128-14-1

DISPOSICIÓN N° 8354

Ing. ROGETIO LOPEZ
Administrador Nacional
A.N.M.A.T.

8354



(PROYECTO DE ROTULO)

Venta bajo receta

Industria Estadounidense

Frasco ampolla de 10 ml

HI-310

HUMULIN® N

INSULINA HUMANA ISOFANA
(Origen: ADN recombinante)

Suspensión Inyectable
Vía subcutánea

100 UI/ ml

Logo Lilly

Fórmula: Cada ml contiene:

100UI de Insulina humana isofana. Excipientes (metacresol, glicerol, fenol, sulfato de protamina, fosfato dibásico de sodio, óxido de zinc, agua para inyección) csp 1ml. Solución de hidróxido de sodio al 10% y/o solución de ácido clorhídrico al 10% c.s. para ajustar pH.

Contiene 0,16% de metacresol y 0,065% de fenol como conservadores.

Consérvese refrigerado (2°C a 8°C). No congelar. **Agítese suavemente antes de usar.** Para mezclar, haga girar el frasco entre la palma de ambas manos.

Su venta requiere receta médica. Producto de uso delicado, que solo debe ser administrado bajo estricta vigilancia médica.

Manténgase fuera del alcance de los niños. No exceda la dosis prescrita. No suspenda el medicamento sin la indicación de su médico tratante.

Posología, Modo de uso, Contraindicaciones y otras informaciones: Ver inserto adjunto.

ADVERTENCIAS: Cualquier cambio de una insulina por otra debe realizarse con cautela y solo bajo vigilancia médica. La dosis debe ser prescrita por el médico y no es intercambiable unidad por unidad con las insulinas convencionales.

Fabricado por Eli Lilly and Company, Indianapolis, IN 46285, EUA. Reg. N° 18-781. Acondicionado por Eli Lilly y Compañía de México, S.A. de C.V. Calzada de Tlalpan No. 2024, 04200 México D.F. Reg. No. 075M90 SSA

IMPORTADO POR:

Argentina: Venta bajo receta. Industria Estadounidense. Medicamento autorizado por el Ministerio de Salud. Cert. No. 39.018. Importado por Eli Lilly Interamérica Inc. (Sucursal Argentina). Tronador 4890, Piso 12 (C1430DNN) Buenos Aires. Dir. Tec.: Dr. Diego Gaston Mario Prieto, Farmacéutico.

Elab / Cad / Lote

®Marca registrada

v1.0 (09APR14)

ROMINA LAURINO
APODERADA
ELI LILLY INTERAMERICA INC.
SUC ARGENTINA

MARCELA MAURINO
CO-DIRECTORA TECNICA
ELI LILLY INTERAMERICA INC SUC ARGENTINA

8354



(PROYECTO DE ROTULO)

Venta bajo receta

Industria Estadounidense

Frasco ampolla de 10 ml

HI-210

HUMULIN® R

INSULINA HUMANA
(Origen: ADN recombinante)

Solución Inyectable

Vía subcutánea, Vía intravenosa, Infusión intravenosa

100 UI/ ml

Logo Lilly

Fórmula: Cada ml contiene:

100UI de Insulina humana. Excipientes (metacresol, glicerol, agua para inyección) csp 1ml. Solución de hidróxido de sodio al 10% y/o solución de ácido clorhídrico al 10% c.s. para ajustar pH.

Contiene 0,25% de metacresol como conservador.

Consérvese refrigerado (2°C a 8°C). No congelar.

Su venta requiere receta médica. Producto de uso delicado, que solo debe ser administrado bajo estricta vigilancia médica.

Manténgase fuera del alcance de los niños. No exceda la dosis prescrita. No suspenda el medicamento sin la indicación de su médico tratante.

Posología, Modo de uso, Contraindicaciones y otras informaciones: Ver inserto adjunto.

ADVERTENCIAS: Cualquier cambio de una insulina por otra debe realizarse con cautela y solo bajo vigilancia médica. La dosis debe ser prescrita por el médico y no es intercambiable unidad por unidad con las insulinas convencionales.

Fabricado por Eli Lilly and Company, Indianapolis, IN 46285, EUA. Reg. N° 18-780.

Acondicionado por Eli Lilly y Compañía de México, S.A. de C.V. Calzada de Tlalpan No. 2024, 04200 México D.F. Reg. No. 074M90 SSA

IMPORTADO POR:

Argentina: Venta bajo receta. Industria Estadounidense. Medicamento autorizado por el Ministerio de Salud. Cert. No. 39.018. Importado por Eli Lilly Interamérica Inc. (Sucursal Argentina). Tronador 4890, Piso 12 (C1430DNN) Buenos Aires. Dir. Tec.: Dr. Diego Gastón Mario Prieto, Farmacéutico.

Elab / Cad / Lote

®Marca registrada

ROMINA LAURINO
APODERADA
ELI LILLY INTERAMERICA INC.
SUC ARGENTINA

MARCELA MAURINO
CO-DIRECTORA TECNICA
ELI LILLY INTERAMERICA INC. SUC ARGENTINA

v1.0 (09APR14)

1/1

8 3 5 4



(Proyecto de Prospecto)

Humulin® R
Insulina Humana
(origen ADN recombinante)
Solución Inyectable

Humulin® N
Insulina Humana Isofana
(origen ADN recombinante)
Suspensión Inyectable

Venta Bajo Receta. Industria Estadounidense.

FORMA FARMACÉUTICA Y VÍAS DE ADMINISTRACIÓN:

Humulin R: Solución inyectable. Vía subcutánea, Vía intravenosa, Infusión intravenosa.
Humulin N: Suspensión inyectable. Vía subcutánea.

FORMULAS:

Cada ml de **Humulin R** contiene: Insulina Humana (origen ADN recombinante) 100 UI; excipientes (metacresol, glicerol, agua para inyección) c.s.

Cada ml de **Humulin N** contiene: Insulina Humana Isofana (origen ADN recombinante) 100 UI; excipientes (metacresol, glicerol, fenol, sulfato de protamina, fosfato dibásico de sodio, óxido de Zinc, agua para inyección) c.s.

En todos los casos durante la elaboración se puede haber agregado solución de hidróxido de sodio al 10% o solución de ácido clorhídrico al 10% para ajustar el pH.

DESCRIPCION:

Humulin se sintetiza en una cepa especial de laboratorio no patógena de la bacteria *Escherichia coli* que ha sido modificada genéticamente agregándole el gen humano para la producción de insulina.

Humulin R es una solución acuosa estéril, transparente e incolora de insulina humana de origen ADN recombinante de acción corta.

Humulin N es una suspensión estéril, blanca con precipitado cristalino de insulina humana isofana de origen ADN recombinante en un buffer fosfato isotónico, de acción intermedia.

INDICACIONES

Humulin está indicada para el tratamiento de pacientes con *diabetes mellitus* que requieren insulina para el mantenimiento de la homeostasis de la glucosa.

Marcelo Maurino
MARCELA MAURINO
CO-DIRECTORA TÉCNICA
ELI LILLY INTERAMERICA INC. SUC. ARGENTINA

Romina Laurino
ROMINA LAURINO
APODERADA
ELI LILLY INTERAMERICA INC.
SUC. ARGENTINA

8354



POSOLOGIA y MODO DE ADMINISTRACION

La dosis debe ser determinada por el médico de acuerdo a los requerimientos del paciente. Sin embargo, la dosis subcutánea inicial recomendada para Humulin N es de 0.5 a 0.8 unidades (UI) por Kg de peso corporal como dosis única o de 0.5 a 1.2 unidades (UI) por Kg de peso corporal por día en dosis divididas. La dosis inicial subcutánea o infusión intravenosa continua recomendada para Humulin R es de 0.5 a 1.2 unidades (UI) por Kg de peso corporal al día, en dosis divididas.

La dosis de mantenimiento debe ser determinada por el médico tratante.

Humulin R se administra por vía subcutánea, vía intravenosa, infusión intravenosa.

Humulin N se administra por vía subcutánea. No debe administrarse por vía intravenosa ni intramuscular.

La administración subcutánea puede realizarse en el antebrazo, muslo, abdomen o glúteos. El sitio de inyección deberá rotarse de manera tal que el mismo sitio no sea utilizado más de una vez por mes para evitar la aparición de trastornos lipodistróficos. Luego de la inyección de *Humulin* no masajee el sitio de inyección. Los pacientes deberían ser instruidos acerca de las técnicas de inyección adecuadas.

Humulin N puede administrarse en combinación con *Humulin R*. También existe *Humulin 70/30* pre-mezcla para evitar que el paciente tenga que hacer la mezcla en el momento de aplicación.

No obstante ello, el régimen de tratamiento de cada paciente debe basarse en los requerimientos metabólicos individuales.

CONTRAINDICACIONES

Humulin está contraindicado durante los episodios de hipoglucemia. *Humulin* está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad a la insulina humana o a cualquiera de los excipientes de la fórmula.

ADVERTENCIAS

La insulina humana Lilly difiere de la de origen animal porque es estructuralmente idéntica a la insulina que produce el páncreas y por su proceso de manufactura único.

Cambios de insulina: Cualquier cambio de una insulina por otra debe realizarse con cautela y sólo bajo instrucciones del médico. La dosis debe ser prescrita por el médico y no es intercambiable unidad por unidad con las insulinas convencionales. Los cambios en la pureza, concentración, marca (fabricante), tipo (regular, NPH, etc.), especie (bovina, porcina, bovina-porcina, humana) y/o método de elaboración (ADN recombinante vs. Insulina de origen animal) pueden hacer necesario modificar la dosis.

Algunos pacientes que usan *Humulin* pueden requerir un cambio en la dosis usada con insulinas de origen animal. La necesidad de hacer un ajuste puede presentarse con la primera dosis o en el transcurso de varias semanas o meses.

Hipoglucemia: La hipoglucemia es el evento adverso más frecuente entre los usuarios de insulina. Ver REACCIONES ADVERSAS.

Los síntomas de una disminución de glucosa en sangre deben tratarse antes que se llegue a un estado de inconsciencia. Los síntomas de hipoglucemia leve a moderada pueden aparecer repentinamente e incluyen: ansiedad, alteración de la conducta similar al estado de ebriedad, visión borrosa, transpiración fría, comportamiento depresivo, dificultad para

Marcela Maurino
MARCELA MAURINO
CO-DIRECTORA TÉCNICA
ELI LILLY INTERAMERICA INC SUC ARGENTINA

Romina Laurino
ROMINA LAURINO
APODERADA
ELI LILLY INTERAMERICA INC
SUC ARGENTINA

concentrarse, mareos, sensación de desfallecimiento, somnolencia, apetito excesivo, pulso acelerado, dolor de cabeza, irritabilidad, inquietud, temblores, alteración de la conducta, cambios de personalidad, nerviosismo, pesadillas, sueño agitado, dificultad para hablar y hormigueo en manos, pies, labios o lengua. Los síntomas de hipoglucemia severa pueden incluir: desorientación, convulsiones, inconsciencia, coma y muerte.

Los primeros síntomas de advertencia de hipoglucemia pueden ser diferentes o menos pronunciados bajo ciertas condiciones, tales como duración prolongada de la diabetes, enfermedad nerviosa diabética, medicamentos tales como los bloqueadores beta, cambio en las preparaciones de insulina o control intenso de la diabetes (3 ó más inyecciones de insulina por día).

Unos pocos pacientes que experimentaron reacciones hipoglucémicas después de cambiar de la insulina de origen animal a insulina humana, han comunicado que estos primeros síntomas de reacción a la insulina fueron diferentes o menos pronunciados que con la insulina de origen animal.

Sin el reconocimiento de los primeros síntomas de advertencia de hipoglucemia, los pacientes podrían no ser capaces de tomar medidas para evitar cuadros de hipoglucemia más severos. Los pacientes que experimenten hipoglucemia sin los primeros síntomas de advertencia deben monitorear sus niveles de glucosa en sangre frecuentemente, especialmente antes de actividades cotidianas tales como manejar o conducir vehículos. La hipoglucemia leve a moderada podría ser tratada tomando alimentos o líquidos que contenga azúcar. Los pacientes deben siempre llevar consigo una fuente rápida de azúcar como caramelos de menta o tabletas de glucosa.

Los pacientes cuyo control de la glucemia ha mejorado (por ejemplo, por intensificación de la terapia con insulina) pueden perder alguno o todos los síntomas de alerta de hipoglucemia y deben ser entrenados por el médico para identificarlos.

PRECAUCIONES

Problemas de hipersensibilidad: Los pacientes hipersensibles a sulfato de protamina pueden también ser hipersensibles al sulfato de protamina contenido en las insulinas. Los pacientes que hayan sido sensibilizados a la protamina a través de administración de insulinas conteniendo protamina, están en riesgo de sufrir una reacción anafilactoide severa si se administra protamina subsecuentemente.

Enfermedad concomitante: Los requerimientos de insulina pueden variar significativamente en presencia de enfermedad de las suprarrenales, tiroides o hipófisis, o en presencia de insuficiencia renal o hepática.

Enfermedad o disturbios emocionales: Los requerimientos de insulina pueden verse aumentados durante la enfermedad o disturbios emocionales.

Cambios en la actividad física y/o dieta: Un ajuste de dosis puede ser necesario en aquellos pacientes que cambien sus hábitos alimentarios o nivel de actividad física.

Tiazolidinedionas (TZDs) usadas en combinación con Insulinas: TZDs en combinación con insulinas están asociadas con un incremento del riesgo de edema y falla cardíaca, especialmente en pacientes con enfermedad cardíaca subyacente.

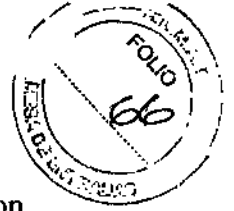
Pruebas de Laboratorio: Glucosa en sangre y orina, glicohemoglobina y cetonas en orina deben ser monitoreadas frecuentemente.

Interacciones: El médico debería ser consultado cuando se utilicen otros medicamentos junto con insulina humana (*ver* ADVERTENCIAS y PRECAUCIONES)

MARCELA MAURINO
MARCELA MAURINO
CO-DIRECTORA TÉCNICA
ELI LILLY INTERAMERICA INC. SUC. ARGENTINA

ROMINA LAURINO
ROMINA LAURINO
APODERADA
ELI LILLY INTERAMERICA INC
SUC. ARGENTINA

8354



Los requerimientos de insulina pueden aumentar por efecto de otros medicamentos con actividad hiperglucémica tales como, danazol, corticosteroides, simpaticomiméticos beta₂ (como ritodrina, salbutamol, terbutalina), somatropina, tiazidas, ciertos medicamentos utilizados para bajar los niveles de lípidos (por ejemplo niacina), estrógenos, anticonceptivos orales, fenotiazinas o tratamiento de sustitución tiroidea.

Los requerimientos de insulina pueden disminuir en presencia de agentes que incrementan la sensibilidad a la insulina o tienen actividad hipoglucémica tales como: agentes antidiabéticos orales, salicilatos (por ejemplo, la aspirina), antibióticos del tipo de las sulfamidas, ciertos antidepresivos (inhibidores de la monoamino oxidasa), inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, bloqueadores de los receptores de angiotensina II, bloqueadores beta-adrenérgicos, inhibidores de la función pancreática (por ejemplo octreotida) y alcohol. Los bloqueadores beta-adrenérgicos pueden enmascarar los síntomas de la hipoglucemia en algunos pacientes.

El consumo de cantidades moderadas o grandes de alcohol aumenta el efecto hipoglucemiante de la insulina, incrementando el riesgo de prolongar la hipoglucemia severa, especialmente bajo condiciones acelerantes o cuando las reservas de glucógeno hepático están bajas. Pequeñas cantidades de alcohol consumidas con alimentos usualmente no presentan problemas.

El uso concomitante de cloroquina, quinidina o quinina con insulina puede incrementar la concentración de insulina en sangre, debido a la disminución de la degradación de insulina e incrementar el riesgo de hipoglucemia.

Los agentes bloqueadores beta-adrenérgicos pueden inhibir la secreción insulínica, modificando el metabolismo de los carbohidratos e incrementando la resistencia insulínica periférica y llevando a hiperglucemia. Sin embargo estos agentes también pueden causar hipoglucemia y bloquear la normal respuesta a la hipoglucemia mediada por catecolaminas (glicogenólisis y movilización de glucosa).

La pentamidina tiene efectos tóxicos sobre la célula beta pancreática, que resulta en efectos bifásicos sobre la concentración de glucosa.

Carcinogénesis, mutagénesis, deterioro de la fertilidad: *Humulin* es producida por la técnica de ADN recombinante. No se han reportado eventos serios en los estudios de toxicidad subcrónica. *Humulin* no ha resultado mutagénica en una serie de estudios *in vitro* y en ensayos de toxicidad genética *in vivo*.

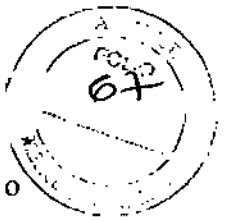
Embarazo y Lactancia: Si bien la insulina no atraviesa la placenta, sin embargo, la glucosa materna y los anticuerpos insulínicos maternos sí lo hacen, por lo que podrían causar hiperinsulinemia fetal y problemas relacionados como infantes con tiempo gestacional prolongado y macrosomía, resultando en una posible necesidad de inducir parto por cesárea. Adicionalmente, la concentración elevada de glucosa en sangre ocurrida durante las primeras semanas (5-8) de gestación ha sido asociada con una elevada incidencia de anomalías congénitas mayores, y en estadios avanzados de gestación, con incremento de morbilidad y mortalidad.

Es esencial mantener un buen control de la diabetes durante todo el período del embarazo en pacientes que reciben insulina (diabetes gestacional o insulino dependiente). Los requerimientos de insulina usualmente disminuyen durante el primer trimestre y aumentan durante el segundo y tercer trimestre. Estas pacientes requieren de un cuidadoso monitoreo toda vez que los requerimientos de insulina podrían disminuir luego

Marcela Maurino
MARCELA MAURINO
 CO-DIRECTORA TÉCNICA
 ELI LILLY INTERAMERICA INC. SUC. ARGENTINA

Romina Laurino
ROMINA LAURINO
 APODERADA
 ELI LILLY INTERAMERICA INC
 SUC. ARGENTINA

8 3 5 4



del parto. Las pacientes diabéticas deberían informar a su médico si están embarazadas o están planificando un embarazo.

Se desconoce si la insulina se excreta en la leche materna en cantidades significativas o no. Durante la lactancia, las pacientes diabéticas pueden requerir un ajuste de la dosis de insulina y/o de la dieta.

Pediatría, adolescencia y geriatría: La terapia con insulina en estos grupos es similar al de otros grupos etáreos.

Hiperglucemia, cetoacidosis diabética y síndrome hiperosmolar no-cetótico: Puede desarrollarse hiperglucemia, cetoacidosis diabética o coma hiperosmolar en pacientes que reciben menos insulina de la que necesitan para controlar sus niveles de glucosa en sangre. Esto se puede deber a un incremento en la demanda de insulina por enfermedad o infección, descuido en la dieta, omisión o administración inapropiada de la dosis prescrita de insulina o uso de fármacos que afecta el metabolismo o la sensibilidad a la insulina. Los primeros síntomas de cetoacidosis diabética incluyen glucosuria y cetonuria.

Sed inusual (polidipsia), gasto urinario excesivo (poliuria), pérdida del apetito, fatiga, piel seca, dolor abdominal, náuseas y vómitos y taquipnea compensatoria devienen gradualmente, usualmente dentro de un periodo de algunas horas o días, en conjunción con hiperglucemia y cetonemia. La hiperglucemia no corregida puede causar pérdida de la conciencia, coma hiperosmolar o muerte.

Hipocalemia: La insulina estimula el movimiento del potasio dentro de las células, el cual posiblemente conduzca a una hipocalemia que si se deja sin tratar podría causar parálisis respiratoria, arritmia ventricular y muerte. Toda vez que la administración intravenosa de insulina tiene un rápido inicio de acción, es necesario poner especial atención a la hipocalemia. Por lo tanto, los niveles de potasio deben ser monitoreados muy estrechamente cuando se administra Humulin R o cualquier otra insulina de administración intravenosa. Tenga cuidado en pacientes con riesgo para hipocalemia (por ejemplo, pacientes que usan fármacos para bajar los niveles de potasio, pacientes que reciben fármacos sensibles a las concentraciones de potasio sérico).

Habilidad para conducir vehículos motorizados o utilizar máquinas:

La utilización de la dosis terapéutica correcta de insulina no posee un efecto conocido sobre la capacidad de manejo o la utilización de maquinaria.

La habilidad de los pacientes para concentrarse y reaccionar puede estar disminuida como resultado de una hipoglucemia. Esto puede ser riesgoso en situaciones en que estas habilidades son de especial importancia, como conducir un vehículo motorizado u operar una máquina.

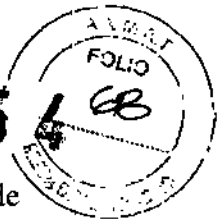
Los pacientes deben ser advertidos de tomar las precauciones necesarias para evitar un episodio de hipoglucemia mientras conducen. Esto es especialmente importante en aquellos pacientes incapaces de reconocer los síntomas de la hipoglucemia o en aquellos que presentan frecuentes episodios de hipoglucemia. Se considerará la conveniencia de conducir en estas circunstancias.

El uso de este producto puede desencadenar en algunos individuos reacciones alérgicas variables y desarrollo de anticuerpos anti-insulina, con la consecuente resistencia al efecto del producto.

Margela Maurino
MARGELA MAURINO
CO-DIRECTORA TECNICA
-31 LILLY INTERAMERICA INC SUC ARGENTINA

Romina Laurino
ROMINA LAURINO
APODERADA
ELI LILLY INTERAMERICA INC.
SUC. ARGENTINA

8354



Con la utilización de éste producto debe realizarse un control regular del nivel de glucemia.

El riesgo-beneficio debe ser considerado para los casos de:

- diarrea, gastroparesis, obstrucción intestinal, vómitos y otras condiciones que causen el retardo de la absorción alimentaria
- condiciones que causen hiperglucemia, tales como cambios en las hormonas femeninas, fiebre alta, hiperadrenalismo, infección severa, estrés psicológico e hipertiroidismo
- condiciones que producen hipoglucemia tales como insuficiencia adrenal e insuficiencia pituitaria.

PROPIEDADES FARMACOLOGICAS:

Propiedades farmacodinámicas: La actividad primaria de la insulina es la regulación del metabolismo de la glucosa. En adición, la insulina tiene otras actividades anabólicas y anti-catabólicas en varios tejidos del organismo humano. En el músculo y otros tejidos (excepto el cerebro), la insulina causa un rápido transporte de glucosa y aminoácidos intracelularmente, promueve el anabolismo e inhibe el catabolismo proteico. En el hígado, la insulina promueve la captación y almacenamiento de glucosa en forma de glucógeno, inhibe la gluconeogénesis y promueve la conversión del exceso de glucosa en grasa.

Propiedades farmacocinéticas: La farmacocinética de la insulina no refleja la acción metabólica de esta hormona. Por lo tanto, es más apropiado examinar las curvas de utilización de glucosa para hacer consideraciones de la actividad de la insulina.

Las variaciones individuales de la glucemia dependen de varios factores tales como la dosis de insulina, sitio de inyección y actividad física del paciente.

Humulin R tiene efecto rápido y una relativamente corta duración de la actividad, comparada con las otras insulinas. Inicio de acción: 30 minutos, pico máximo: 2 a 4 horas, duración de acción: 4 – 12 horas.

Humulin N es una insulina de acción intermedia con un inicio de acción más lento y mayor duración de la actividad que **Humulin R**. Inicio de acción: 1 hora, pico máximo: 4 a 10 horas, duración de acción: hasta 24 horas.

REACCIONES ADVERSAS

Generales: Reacciones alérgicas

Piel y apéndices: Rara vez puede observarse Lipoatrofia (depresión a nivel de la piel), Lipodistrofia o Lipohipertrofia (ampliación o engrosamiento del tejido) en el lugar de inyección, edema.

Metabólicos: Hipoglucemia. Resistencia a la insulina.

La hipoglucemia es el efecto adverso más frecuente que un paciente diabético puede sufrir durante la terapia con insulina. La hipoglucemia severa puede llevar a la pérdida de la conciencia y en casos extremos, a la muerte (*ver* ADVERTENCIAS).

Alergia local: Los pacientes ocasionalmente experimentan enrojecimiento, inflamación y prurito en el sitio de inyección de la insulina. Estos efectos generalmente desaparecen en pocos días a algunas semanas. En algunos casos estas reacciones están relacionadas a

Marcela Maurino
MARCELA MAURINO
CO-DIRECTORA/TECNICA
ELI LILLY INTERAMERICA INC SIF ARGENTINA

Romina Laurino
ROMINA LAURINO
APODERADA
ELI LILLY INTERAMERICA INC
SUC ARGENTINA



otros factores distintos de la insulina como irritantes en el agente limpiador o una técnica de inyección deficiente.

Alergia sistémica: Menos común, pero potencialmente más seria, es la alergia generalizada a la insulina, la cual puede producir erupción cutánea por todo el cuerpo, dificultad para respirar (disnea), sibilancia, reducción de la presión arterial (hipotensión), taquicardia o sudoración. Los casos severos de alergia generalizada pueden amenazar la vida.

Aumento de Peso: Puede ocurrir un aumento de peso con algunas terapias con insulina. Este evento ha sido atribuido al efecto anabólico de la insulina y a la disminución en la glucosuria.

Edema periférico: Una terapia con insulina podría causar retención de sodio y edema, particularmente si el control metabólico pobre previo es mejorado por intensificación de la terapia con insulina (*ver* ADVERTENCIAS y PRECAUCIONES)

INCOMPATIBILIDADES:

Los preparados de Insulina Humana (HUMULIN) no deben mezclarse con insulinas producidas por otros fabricantes o con preparados de insulina animal.

SOBREDOSIS:

Acudir al médico inmediatamente.

La sobredosis causa hipoglucemia, con los síntomas acompañantes tales como apatía, confusión, palpitaciones, sudoración, vómitos y dolor de cabeza. La hipoglucemia puede ocurrir como resultado de un exceso de insulina humana relativa a la ingesta de alimentos, gasto de energía o ambos.

Los episodios moderados de hipoglucemia pueden tratarse usualmente con glucosa oral. Puede necesitarse un ajuste de la dosis de insulina, del patrón de comidas o del ejercicio físico. Los episodios más severos de hipoglucemia con coma, convulsiones o deterioro neurológico requieren de la administración intramuscular o subcutánea de Glucagon o de la administración intravenosa de glucosa concentrada.

Es necesaria la ingesta sostenida de carbohidratos y la observación clínica debido a que la hipoglucemia puede recurrir luego de una aparente recuperación clínica.

En Argentina: Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología:

Hospital de Pediatría Dr. Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666/2247

Hospital Dr. Alejandro Posadas: (011) 4-654-6648 / 4658-7777

Opativamente otros Centros de Intoxicaciones.

CONDICIONES DE ALMACENAMIENTO:

La insulina debe conservarse en un lugar frío, preferiblemente en un refrigerador, pero no en el compartimiento de congelación, entre 2°C y 8°C. Si la refrigeración es imposible, el frasco-ampolla en uso puede mantenerse sin refrigeración siempre y cuando se conserve en un lugar lo más fresco posible (por debajo de los 30°C) y alejado del calor y la luz. No use insulina si ha sido congelada. No use ningún frasco-ampolla de insulina después de la fecha de caducidad que figura en la etiqueta.

Paula Maurino
MARCELA MAURINO
CO-DIRECTORA TÉCNICA
INTERAMERICA INC. SUC. ARGENTINA

Romina Laurino
APODERADA
ELI LILLY INTERAMERICA INC.
SUC. ARGENTINA

8 3 5 4



INSTRUCCIONES DE USO:

Verificar siempre la caja y la etiqueta del frasco-ampolla en cuanto al nombre y a la denominación por letra de la insulina que reciba en la farmacia para asegurarse de que es la misma que la prescrita por el médico. Verificar siempre el aspecto de un frasco-ampolla de insulina antes de extraer una dosis.

Humulin R es un líquido incoloro, transparente con apariencia y consistencia acuosa. No la utilice si tiene aspecto turbio, coloreado, espeso o si hay partículas sólidas visibles.

Humulin N debe tener un aspecto uniformemente turbio o lechoso después de la mezcla. El frasco de **Humulin N** debe hacerse girar o agitarse con cuidado antes de cada inyección, de tal manera que el contenido se mezcle de manera uniforme. No la utilice si contiene grumos en la insulina después de hecha la mezcla o si se pegan al fondo o a las paredes del frasco partículas sólidas blancas, dándole un aspecto cristalizado.

Utilizar una jeringa marcada para la concentración de insulina que se está inyectando. Manténgase fuera del alcance de los niños.

PRESENTACIONES:

Humulin R: Frasco-ampolla de 10 ml, conteniendo 100 UI de insulina humana por ml.

Humulin N: Frasco-ampolla de 10 ml, conteniendo 100 UI de insulina humana por ml.

Fabricado por **Eli Lilly and Company, Indianapolis, IN 46285, EUA**. Registros N° Humulin R: 18-780; Humulin N: 18-781

Acondicionado por **Eli Lilly y Compañía de México, S.A de CV**. Calz. de Tlalpan No. 2024, 04200 México, D.F. Registros. No. Humulin R: 074M90 SSA; Humulin N: 075M90 SSA

IMPORTADO POR:

ARGENTINA: Venta bajo receta. Industria Estadounidense. Medicamento autorizado por el Ministerio de Salud. Certificados No. 39018 (Humulin R y Humulin N). Importado por Eli Lilly Interamérica Inc. (Sucursal Argentina). Tronador 4890, Piso 12 (C1430DNN) Buenos Aires. Dirección Técnica: Dr. Diego Gastón Mario Prieto, Farmacéutico.

Fecha última revisión ANMAT: / /

Marcela Maurino
MARCELA MAURINO
CO-DIRECTORA TÉCNICA
ELI LILLY INTERAMERICA INC. SUC. ARGENTINA

Romina Laurino
ROMINA LAURINO
APODERADA
ELI LILLY INTERAMERICA INC
SUC. ARGENTINA