



"2012 - Año de Homenaje al doctor D. MANUEL BELGRANO"

Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

DISPOSICIÓN Nº

2220

BUENOS AIRES, 19 ABR 2012

VISTO el Expediente Nº 1-0047-0000-001777-12-8 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma ELI LILLY INTERAMÉRICA INC. (SUCURSAL ARGENTINA), solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos para los productos HUMULIN R / INSULINA HUMANA, forma farmacéutica y concentración: SOLUCIÓN INYECTABLE 100 UI/ml; HUMULIN N / INSULINA HUMANA ISOFANA, SUSPENSIÓN INYECTABLE 100 UI/ml; y HUMULIN N / INSULINA HUMANA ISOFANA, forma farmacéutica y concentración: SUSPENSIÓN INYECTABLE 100 UI/ml (KWIKPEN); autorizado por el Certificado Nº 39.018.

Que los proyectos presentados se adecuan a la normativa aplicable Ley 16.463, Decreto Nº 150/92 y Disposiciones Nº: 5904/96 y 2349/97.

Que a fojas 245 a 246 obra el informe técnico favorable de la Dirección de Evaluación de Medicamentos.

J

RA
CS

9



"2012 - Año de Homenaje al doctor D. MANUEL BELGRANO"

Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.7.

DISPOSICIÓN N°

2220

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto N° 1.490/92 y del Decreto N° 425/10.

Por ello:

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

DISPONE:

ARTICULO 1º. - Autorízase los prospectos de fojas 84 a 91, 93 a 100, 102 a 109, 121 a 128, 130 a 137 y 139 a 146, desglosando de fojas 84 a 91 y 121 a 128, para las Especialidades Medicinales denominadas HUMULIN R / INSULINA HUMANA, forma farmacéutica y concentración: SOLUCIÓN INYECTABLE 100 UI/ml; y HUMULIN N / INSULINA HUMANA ISOFANA, SUSPENSIÓN INYECTABLE 100 UI/ml; y de fojas 167 a 183, 185 a 200 y 203 a 219, desglosando de fojas 167 a 183, para la Especialidad Medicinal denominada HUMULIN N / INSULINA HUMANA ISOFANA, forma farmacéutica y concentración: SUSPENSIÓN INYECTABLE 100 UI/ml (KWIKPEN); propiedad de la firma ELI LILLY INTERAMERICA INC. (SUCURSAL ARGENTINA), anulando los anteriores.

S,
RIA
CV
9



"2012 - Año de Homenaje al doctor D. MARCELA BELGRANO"

Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.7.

DISPOSICIÓN Nº 2220

ARTICULO 2º. - Practíquese la atestación correspondiente en el Certificado Nº 39.018 cuando el mismo se presente acompañado de la copia autenticada de la presente Disposición.

ARTICULO 3º. - Regístrese; gírese al Departamento de Registro a sus efectos, por Mesa de Entradas notifíquese al interesado y hágase entrega de la copia autenticada de la presente Disposición. Cumplido, archívese PERMANENTE.

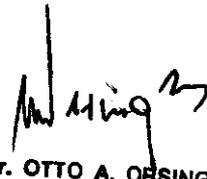
RPA
CZ

Expediente Nº 1-0047-0000-001777-12-8

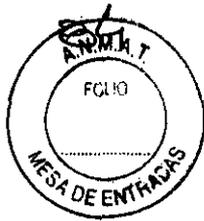
DISPOSICIÓN Nº

nc

2220


Dr. OTTO A. ORSINGER
SUB-INTERVENTOR
A.N.M.A.T.

2220



(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 Francesa

FORMULAS

Cada ml de Humulin R contiene:

Insulina Humana (origen ADN recombinante) 100 UI; excipientes (metacresol, glicerina, agua para inyección) c.s.

Cada ml de Humulin N contiene:

Insulina Humana Isofana (origen ADN recombinante) 100 UI; excipientes (metacresol, glicerina, 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.

POSOLOGIA y MODO DE ADMINISTRACION

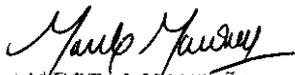
La dosis debe ser determinada por el médico de acuerdo a los requerimientos del paciente. Sin embargo, la dosis subcutánea inicial recomendada para Humulin N es de 0.5 a 0.8 unidades (UI) por Kg de peso corporal como dosis única o de 0.5 a 1.2 unidades

RA
CH

CDS19NOV10
v2.2 (19ENE12)


ROMINA LAURINO
APODERADA
ELI LILLY INTERAMERICA INC
SUC ARGENTINA

-Confidencial-


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

2220



(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 vial se administra por vía subcutánea, vía intravenosa, infusión intravenosa.

HUMULIN N vial y cartucho se administran por vía subcutánea. No deben 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.

Los cartuchos se administran por vía subcutánea solamente. Para detalles sobre la administración de los cartuchos, ver **INSTRUCCIONES DE USO**.

No obstante, 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.

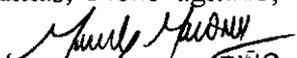
Hipoglucemia: La hipoglucemia es el evento adverso más frecuente entre los usuarios de insulina. Ver **REACCIONES ADVERSAS**.

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 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

CDS19NOV10
v2.2 (19ENE12)


ROMINA LAURINO
APODERADA
ELI LILLY INC. ARGENTINA INC.

Confidencial-


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

2220



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 hipofisis, 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)

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

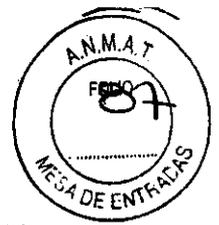
MA
CR

CDS19NOV10
v2.2 (19ENE12)


ROMINA LAURINO -Confidencial-
APODERADA
ELI LILLY INTERAMERICA INC
SUC ARGENTINA


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

2220



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.

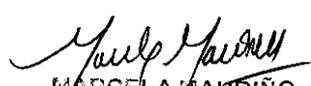
Carcinogénesis, mutagénesis, deterioro de la fertilidad: *HUMULIN* es producida por la técnica de ADN recombinante. No se han reportado eventos serios en los estudios de toxicidad subcrónica. *HUMULIN* no ha resultado mutagénica en una serie de estudios *in vitro* y en ensayos de toxicidad genética *in 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 han sido asociadas 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 del parto. Las pacientes diabéticas deberían informar a su médico si están embarazadas o están planificando un embarazo.

RAK
CV


ROMINA LAURINO
APODERADA
ELI LILLY INTERAMERICA INC
SUC ARGENTINA


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

2220



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 a 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 afectan el metabolismo o la sensibilidad a la insulina. Los primeros síntomas de cetoacidosis diabética incluyen glucosuria y cetonuria.

Sed inusual (polidipsia), orinar excesivamente (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:

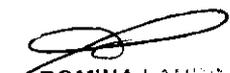
La utilización de la dosis terapéutica correcta de insulina no posee un efecto conocido sobre la capacidad de manejo o la utilización de maquinaria.

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.

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


ROMINA LAURINO
APODOCADA
ELI LILLY INTERMUNDO S.A. INC.
SUC. ARGENTINA

CDS19NOV10
v2.2 (19ENE12)

-Confidencial-


MARCELA MAURIÑO
CO-DIRECTORA TÉCNICA
ELI LILLY INTERMUNDO S.A. INC. SUC. ARGENTINA

2220



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 hiperglicemia, 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 FARMACOLÓGICAS

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 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),

CDS19NOV10
v2.2 (19ENE12)


ROMINA LAURINO -Confidencial-
APODERADA
ELI LILLY INTERAMERICA INC
SUC ARGENTINA


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

2220



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) 4-962-6666/2247

Hospital Dr. Alejandro Posadas: (011) 4-654-6648 / 4-658-7777

Optativamente otros Centros de Intoxicaciones.

CONDICIONES DE ALMACENAMIENTO:

La insulina debe conservarse en un lugar frío, preferiblemente en un refrigerador entre 2°C y 8°C pero no en el compartimiento de congelación. No use la insulina si ha sido congelada.

El cartucho en uso puede mantenerse a temperatura ambiente (por debajo de los 30°C) hasta por 28 días como máximo, pasado este tiempo debe ser descartado incluso si todavía contiene algo de producto. No exponer a la luz solar directa o calor excesivo.

No use ningún cartucho de insulina después de la fecha de caducidad que figura en la etiqueta.

*PA
CV*

INSTRUCCIONES DE USO:

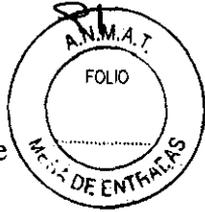
Verificar siempre la caja y la etiqueta del cartucho en cuanto al nombre y a la denominación por letra de la insulina que reciba en la farmacia para asegurarse de que es

CDS19NOV10
v2.2 (19ENE12)

Romina Laurino
ROMINA LAURINO
APODERADA
ELI LILLY INTERAMERICA INC
SUC ARGENTINA

Confidencial-

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



la misma que la prescrita por el médico. Verificar siempre el aspecto del cartucho 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 cartucho de HUMULIN N debe hacerse rodar entre las manos unas diez veces. Tomar el cartucho por uno de sus extremos, invertirlo lentamente 180° grados unas diez veces, permitiendo que la cuentecilla de vidrio en su interior recorra toda la longitud del cartucho en cada inversión. El cartucho debe presentar un aspecto turbio o lechoso homogéneo luego de la mezcla. Si esto no ocurre, repetir los pasos anteriores hasta que el contenido se mezcle.

Los cartuchos de HUMULIN N deben examinarse con frecuencia. No utilizar si la sustancia de insulina (material blanco) permanece visiblemente separada del líquido luego de mezclar. No utilizar si hay grumos de insulina luego de la mezcla. No utilizar si se observan partículas blancas sólidas adheridas a las paredes del cartucho que le otorguen un aspecto escarchado.

Los cartuchos de HUMULIN no han sido diseñados para permitir la mezcla de otra insulina en su interior.

Coloque el cartucho dentro del dispositivo de administración de insulina y siga las instrucciones de uso adjuntas en el Manual del Usuario del dispositivo. Los cartuchos, colocados dentro de dicho dispositivo, solo podrán ser administrados por vía subcutánea (ver *POSOLOGÍA y MODO DE USO*). Manténgase fuera del alcance de los niños.

Elaborado por Lilly France
Rue du Colonel Lilly,
F-67640 Fegersheim, Francia.

® Marca Registrada

ARGENTINA:

Venta bajo receta. Industria Francesa. Med. autorizado por el Ministerio de Salud. Cert. N° 39018 (Humulin R y Humulin N). Importado por Eli Lilly Interamérica Inc. (Sucursal Argentina). Tronador 4890 Piso 12, (C1430DNN) .Buenos Aires. Dir. Tec.: Dr. Livio Centanni. Farm. y Lic. en Cs. Químicas.

Presentaciones: Humulin R, Humulin N envases conteniendo 5 cartuchos de 3 ml.

RA
CA


ROMINA LAURINO
APODERADA
ELI LILLY INTERAMERICA INC
SUC ARGENTINA


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

2220



(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 Norteamericana.

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

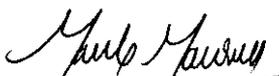
Humulin está indicada para el tratamiento de pacientes con *diabetes mellitus* que requieren insulina para el mantenimiento de la homeostasis de la glucosa.

APA
CR

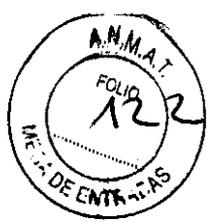
CDS19NOV10
V1.0 (20ENE12)


ROMINA LAURINO
APODERADA
ELI LILLY INTERAMERICA INC
SUC ARGENTINA

-Confidencial-


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

2220



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

PA
CV

22



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)

RA
CV

CDS19NOV10
V1.0 (20ENE12)


ROMINA LAURINO
APODERADA
ELI LILLY INTERAMERICA INC
SUC. ARGENTINA

-Confidencial-


MARCELA MAURIÑO
CO-DIRECTORA TÉCNICA
ELI LILLY INTERAMERICA INC SUC ARGENTINA

3/8

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 anormalidades 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

2220



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.

RIA
CR

CDS19NOV10
V1.0 (20ENE12)


ROMINA LAURINO
APODERADA
ELI LILLY INTERAMERICA INC
SUC. ARGENTINA

-Confidencial-


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

5/8

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

222



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

Optativamente 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.

CDS19NOV10
V1.0 (20ENE12)


ROMINA LAURINO
APODERADA
ELI LILLY INTERAMÉRICA INC
SUC ARGENTINA

-Confidencial-


MARCELA MAURIÑO
CO-DIRECTORA TÉCNICA
ELI LILLY INTERAMÉRICA INC SUC ARGENTINA

7/8

2220



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 Norteamericana. 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. Livio Centanni. Farm. y Lic. en Cs. Químicas.

RMA
CS

Fecha última revisión ANMAT: __/__/__


ROMINA LAURINO
APODERADA
ELI LILLY INTERAMERICA INC
SUC ARGENTINA


MARGELA MAURINO
CO-DIRECTORA TÉCNICA
ELI LILLY INTERAMERICA INC SUC ARGENTINA

2220



(Proyecto de Prospecto)

Humulin® N
Insulina Humana Isofana
(origen ADN recombinante)
100 U/ml
KwikPen
Suspensión Inyectable
Via Subcutánea

Venta Bajo Receta. Industria Francesa

FORMULA

Cada ml de Humulin® N contiene:

Insulina Humana Isofana (origen ADN recombinante), 100 UI; excipientes (metacresol, glicerina, fenol, sulfato de protamina, fosfato dibásico de sodio, óxido de Zinc, agua para inyección) c.s.

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

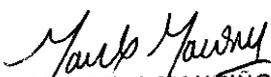
PROPIEDADES FARMACOLOGICAS:

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.

PA
CV

CDS19NOV10
v1.0 (20ENE12)


ROMINA LAURINO
APODERADA
ELI LILLY INTERAMERICA INC
SUC ARGENTINA


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

7220



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® 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.

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 KwikPen 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.

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

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

Humulin® N KwikPen se administra solo por vía subcutánea. No debe administrarse por vía intravenosa.

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® N KwikPen no masajee el sitio de inyección. Los pacientes deberían ser instruidos acerca de las técnicas de inyección adecuadas.

INSTRUCCIONES DE USO:

Verificar siempre la caja y la etiqueta de su dispositivo 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 la insulina antes de extraer una dosis.

Humulin® N KwikPen debe tener un aspecto uniformemente turbio o lechoso después de la mezcla.

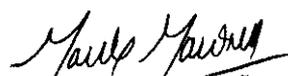
Rotar el dispositivo suavemente entre las palmas de las manos 10 veces. Luego, invertir el dispositivo 180° grados diez veces. La insulina deberá verse uniformemente mezclada.

La insulina deberá presentar un aspecto turbio o lechoso homogéneo luego de la mezcla. Si esto no ocurre, repetir los pasos anteriores hasta que el contenido se mezcle.

Los dispositivos deben examinarse con frecuencia. No utilizar si la sustancia de insulina (material blanco) permanece visiblemente separada del líquido luego de mezclar. No utilizar si hay grumos de insulina luego de la mezcla. No utilizar si se observan partículas blancas sólidas adheridas a las paredes del cartucho que le otorguen un aspecto escarchado. Siga las indicaciones del Manual de Usuario del dispositivo.

R/A
C/V


ROMINA LAURINO
APODERADA
ELI LILLY INTERAMERICA INC
SUC ARGENTINA


MARCELA MAURIÑO
CO-DIRECTORA TÉCNICA
ELI LILLY INTERAMERICA INC SUC ARGENTINA

2220



CONTRAINDICACIONES:

Humulin® N KwikPen está contraindicado durante los episodios de hipoglucemia. Humulin® N KwikPen 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, isofana, 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® N KwikPen 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 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 o 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

R/A
CG

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 hipofisis, 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)

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 han sido asociadas 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 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 afectan el metabolismo o la sensibilidad a la insulina. Los primeros síntomas de cetoacidosis diabética incluyen glucosuria y cetonuria.

Sed inusual (polidipsia), orinar excesivamente (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. Si aparecieran estos síntomas revise el nivel de azúcar en

sangre y consulte a su médico sobre instrucciones a seguir. 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.

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.

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.

2220



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 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 Glucagón 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.

RA
CW

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) 4-962-6666/2247

Hospital Dr. Alejandro Posadas: (011) 4-654-6648 / 4-658-7777

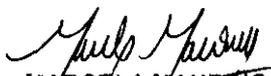
Optativamente otros Centros de Intoxicaciones.

PRESENTACIONES

Envases conteniendo 5 inyectores (dispositivos) prellenados, descartables de 3,0ml

CDS19NOV10
v1.0 (20ENE12)


ROMINA LAURINO
APODERADA
ELI LILLY INTERAMERICA INC
SUC. ARGENTINA


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

7/8

2220



CONDICIONES DE ALMACENAMIENTO:

Envases no usados (cerrados): Los dispositivos Humulin® N KwikPen no usados deben conservarse en refrigeración entre 2°C y 8°C en su envase original. No congelar. No utilice el dispositivo Humulin® N KwikPen si ha sido congelado.

Envases en uso: Los dispositivos Humulin® N KwikPen en uso pueden mantenerse a temperatura ambiente no mayor a 30°C hasta por 28 días como máximo, pasado este tiempo deben ser descartados incluso si todavía contiene algo de producto. Protéjase de la luz solar directa o calor excesivo.

Manténgase fuera del alcance de los niños.

No usar este medicamento después de la fecha de vencimiento indicada en el envase.
No repita el tratamiento sin consultar antes con el médico.
No recomiende este medicamento a otra persona.

Elaborado por Lilly France
Rue du Colonel Lilly,
F-67640 Fegersheim, Francia.

Acondicionado y Exportado por: Eli Lilly and Company, Indianápolis, IN 46.285, USA

® Marca Registrada

Importado por:

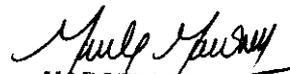
ARGENTINA:

Venta bajo receta. Industria Francesa. Medicamento autorizado por el Ministerio de Salud. Cert. N° 39018. Importado por Eli Lilly Interamérica Inc. (Sucursal Argentina). Tronador 4890 Piso 12, (C1430DNN) .Buenos Aires. Dir. Tec.: Dr. Livio Centanni. Farm. y Lic. en Cs. Químicas.

RPA
CS

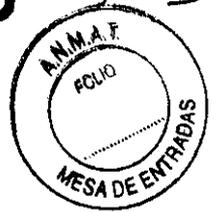
Fecha última revisión ANMAT: __/__/__


ROMINA LAURINO
APODEADA
ELI LILLY INTERAMERICA INC
SUC ARGENTINA


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

MANUAL DEL USUARIO

2220



Humulin® KwikPen™



Inyector (Dispositivo) prellenado descartable para la administración de insulina

Lilly

Introducción

KwikPen™ inyector (“dispositivo”) prellenado para la administración de insulina está diseñado para mayor facilidad de uso. Es un inyector (dispositivo) descartable para la administración de insulina que contiene 3 mL (300 unidades) de insulina U-100. Usted puede inyectarse de 1 a 60 unidades de insulina en una sola inyección. Puede marcar la dosis de a una unidad por vez. Si marca demasiadas unidades puede marcar hacia atrás para corregir la dosis sin desperdiciar insulina.

Antes de usar KwikPen, lea completamente este manual, y siga sus instrucciones cuidadosamente. Si no sigue las instrucciones completamente, Ud. puede administrarse demasiada o muy poca insulina.

Su KwikPen inyector (dispositivo) prellenado descartable para la administración de insulina debe ser usado solo para sus aplicaciones. No comparta su inyector (dispositivo) ni sus agujas toda vez que una infección o enfermedad puede propagarse de una persona a otra. Use una aguja nueva para cada inyección.

NO USE su dispositivo si alguna de las partes está rota o dañada. Comuníquese con la afiliada de Lilly en su País o con su profesional de la salud para su reemplazo. Tenga siempre a la mano un dispositivo para la administración de insulina de repuesto, en caso de que pierda su dispositivo o éste se dañe.

No se recomienda el uso de éste dispositivo en personas ciegas o con deterioro de la visión sin la ayuda de una persona capacitada en el uso correcto del producto.

Preparación del dispositivo KwikPen

Notas importantes

- Lea y siga las instrucciones que se proporcionan en el inserto del producto.

CM29OCT10
v2.0 (17Jun11)


ROMINA LAURINO
APODERADA
ELI LILLY INTERAMERICA INC.
SUC. ARGENTINA

-Confidencial-


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

1/9

- Antes de cada inyección, revise la etiqueta de su dispositivo para verificar la fecha de vencimiento y asegurarse de que está utilizando el tipo correcto de insulina. No retire la etiqueta del dispositivo.
Nota: El color de la perilla dosificadora de su **KwikPen** coincide con la banda de color específica para cada insulina que se muestra en la etiqueta del dispositivo. En éste manual, la perilla dosificadora se muestra en color gris. El cuerpo del dispositivo Humulin **KwikPen** es beige para indicar que éste contiene una familia de productos Humulin.



2220

Código de colores de la perilla dosificadora:



HUMULIN



HUMULIN
70/30



Humulin KwikPen

- Su médico le recetó el mejor tipo de insulina para usted. **Cualquier cambio en la insulino terapia deberá realizarse sólo bajo supervisión médica.**
- Se recomienda usar **KwikPen** con agujas para dispositivos para aplicación de insulina Becton, Dickinson & Company (BD).
- Asegúrese de que la aguja esté completamente conectada al dispositivo antes de utilizarlo.
- Conserve estas instrucciones para referencia futura.

Preguntas frecuentes sobre la preparación del Dispositivo KwikPen

- **¿Qué aspecto debe tener mi insulina?** Algunas insulinas son turbias mientras que otras son claras. Asegúrese de consultar el inserto del producto para conocer el aspecto de su insulina específica.
- **¿Qué debo hacer si mi dosis es superior a 60 unidades?** Si su dosis es superior a 60 unidades de insulina, Ud. debe administrarse múltiples inyecciones o contactar a su médico.
- **¿Por qué debo usar una nueva aguja para cada inyección?** Si vuelve a utilizar la misma aguja puede suceder que se inyecte una cantidad incorrecta de insulina, que se obstruya la aguja, que se atasque el dispositivo o que adquiera una infección porque la esterilidad no está asegurada.
- **¿Qué debo hacer si no estoy seguro de cuanta insulina queda en mi cartucho?** Sostenga el dispositivo con la punta de la aguja hacia abajo. La escala en el soporte transparente del cartucho muestra un estimado del número

PA
CH

de unidades remanentes. Estos números **NO** deben ser usados para **calcular una dosis de insulina.**

- **¿Qué debo hacer si no puedo retirar la tapa del dispositivo?** Retire la tapa del dispositivo de un solo tirón. Si tiene dificultades para retirar la tapa, gire ligeramente la tapa hacia un lado y hacia el otro para realinearla, y luego retire la tapa del dispositivo de un solo tirón.



2220

Purgado del dispositivo KwikPen

Notas importantes

- **Purgar en cada uso.** Usted debe purgar el dispositivo hasta obtener un chorro de insulina antes de cada inyección para asegurarse de que el dispositivo está listo para liberar la dosis.
- **Si usted no purga su dispositivo hasta que aparezca un chorro, puede administrarse demasiada o muy poca insulina.**

Preguntas frecuentes sobre el purgado

- **¿Por qué debo purgar mi dispositivo antes de cada dosis?**
 1. Asegura que el dispositivo esté listo para liberar la dosis.
 2. Confirma que el chorro de insulina salga por la punta de la aguja cuando usted presiona la Perilla Dosificadora.
 3. Elimina el aire que puede acumularse en la aguja o en el cartucho de insulina durante el uso normal.
- **¿Qué debo hacer si no puedo presionar la Perilla Dosificadora en su totalidad durante el purgado de KwikPen?**
 1. Coloque una nueva aguja.
 2. Purgue el dispositivo
- **¿Qué debo hacer si veo una burbuja de aire en el cartucho?** Es necesario que purgue el dispositivo. Recuerde, no guarde el dispositivo con la aguja puesta porque esto puede hacer que se acumulen burbujas de aire en el cartucho de insulina. Una pequeña burbuja de aire no afectará su dosis y usted puede continuar aplicándose la dosis en la forma habitual.

Inyección de la dosis

Notas importantes

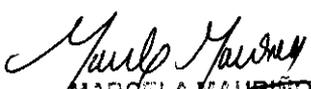
- Siga las instrucciones para la técnica de inyección higiénica recomendadas por su profesional de la salud.
- Asegúrese de haber recibido su dosis completa presionando y manteniendo presionada la perilla dosificadora y **contando lentamente hasta 5** antes de retirar la aguja. Si gotea insulina desde el dispositivo Ud. podría no haber mantenido la aguja dentro de su piel lo suficiente.
- El dispositivo no le permitirá marcar más unidades que las que quedan en el dispositivo.
- Si su dosis es mayor que el número de unidades que quedan en el dispositivo, Ud. puede inyectarse la cantidad remanente en su dispositivo actual y luego usar uno nuevo para completar su dosis o administrarse la totalidad de su dosis con un nuevo dispositivo.

RA
CH

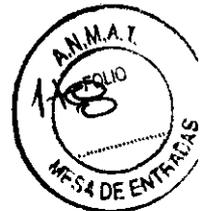
CM29OCT10
v2.0 (17Jun11)


ROMINA LAURINO
APODERADA
ELI LILLY INTERAMERICA INC.
SUC. ARGENTINA

-Confidencial-


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

3/9



- No intente inyectarse la insulina *girando* la Perilla Dosificadora. Usted **NO** recibirá insulina girando la Perilla Dosificadora. **Debe PRESIONAR la Perilla Dosificadora en línea recta para liberar la dosis.**
- No intente cambiar la dosis mientras se aplica la inyección.
- Las instrucciones dadas respecto del manejo de agujas no intentan reemplazar a las políticas locales, de su profesional de la salud o de su institución.
- Retire la aguja después de aplicar cada inyección.

Preguntas frecuentes sobre la inyección de su dosis

- **¿Por qué es difícil presionar la Perilla Dosificadora cuando trato de inyectar la dosis?**
 1. La aguja puede estar obstruida. Intente colocar una nueva aguja. Cuando lo haga, puede ver que sale insulina de la aguja. Luego purgue el dispositivo.
 2. Presionar la Perilla Dosificadora rápidamente puede hacer que sea más difícil presionarla. Puede ser más fácil presionando la Perilla Dosificadora más lentamente.
 3. Utilizar una aguja de mayor diámetro hará que sea más fácil presionar la Perilla Dosificadora durante la inyección. Consulte a su profesional de la salud para determinar cuál es el mejor tamaño de aguja para usted.
 4. Si después de los pasos anteriores continúa siendo difícil presionar la Perilla Dosificadora, reemplace el dispositivo.
- **¿Qué debo hacer si mi KwikPen se traba?** Si es difícil inyectar o marcar una dosis, su dispositivo puede estar trabado. Para destrabarlo:
 1. Coloque una nueva aguja. Cuando lo haga, puede ver que sale insulina de la aguja.
 2. Purgue el dispositivo.
 3. Marque su dosis e inyecte.No intente lubricar su dispositivo, puede dañar el mecanismo.

La perilla dosificadora podría ser más difícil de presionar si material extraño (suciedad, polvo, comida, insulina u otros líquidos) entra al dispositivo. Evite hacer entrar material extraño al dispositivo.

- **¿Por qué sale insulina de la aguja después de terminar de inyectarme mi dosis?** Usted puede haber retirado la aguja de su piel con demasiada rapidez:
 1. Asegúrese de ver un 0 en el Visor de Dosis para confirmar que haya recibido la dosis completa.
 2. Para la próxima dosis, **presione y mantenga presionada la Perilla Dosificadora y cuente lentamente hasta 5** antes de retirar la aguja.
- **¿Qué debo hacer si marco mi dosis y presiono accidentalmente la Perilla Dosificadora sin la aguja colocada?**
 1. Vuelva el marcador del dispositivo a cero.
 2. Coloque una nueva aguja.
 3. Purgue el dispositivo
 4. Marque su dosis e inyecte.
- **¿Qué debo hacer si marco una dosis incorrecta (demasiado alta o demasiado baja)?** Gire la Perilla Dosificadora hacia adelante o hacia atrás para corregir la dosis antes de aplicar la inyección.

RA
W



- **¿Qué debo hacer si veo que sale insulina de la aguja del dispositivo KwikPen mientras estoy marcando o corrigiendo la dosis?** No se inyecte la dosis porque puede no recibir la dosis completa. Vuelva el marcador del dispositivo a cero y purgue nuevamente el dispositivo (vea la sección **Uso Rutinario**. "Purgado del dispositivo KwikPen", pasos 2B a 2D). Marque su dosis e inyecte.
- **¿Qué debo hacer si no puedo marcar la dosis completa?** El dispositivo no le permitirá marcar una dosis superior a la cantidad de unidades de insulina que quedan en el cartucho. Por ejemplo, si usted necesita 31 unidades y sólo quedan 25 unidades en el cartucho, no podrá marcar más de 25. No intente marcar una dosis superior. Usted puede:
 1. Inyectarse la dosis parcial y luego inyectarse el resto de la dosis utilizando un nuevo dispositivo o
 2. Inyectarse la dosis completa con un nuevo dispositivo
- **¿Por qué no puedo marcar la dosis para usar la pequeña cantidad de insulina que queda en mi cartucho?** El dispositivo está diseñado para liberar por lo menos 300 unidades de insulina. El diseño del dispositivo evita que el cartucho se vacíe por completo porque la pequeña cantidad de insulina que queda en el cartucho no puede ser liberada.

Conservación y eliminación

Notas importantes

- Un dispositivo no debe ser usado después de haber estado fuera de refrigeración más allá del tiempo especificado en el inserto del producto.
- No guarde el dispositivo con la aguja colocada. Si la aguja queda colocada, el dispositivo puede perder insulina, la insulina puede secarse dentro de la aguja haciendo que ésta se bloquee, o se pueden formar burbujas de aire dentro del cartucho.
- Los dispositivos que no hayan sido utilizados deberán conservarse en refrigeración (2°C a 8°C) pero no congelarse. No utilice el dispositivo si fue congelado.
- Los dispositivos actualmente en uso pueden mantenerse a temperatura ambiente inferior no mayor a 30°C hasta por 28 días como máximo, pasado este tiempo deben ser descartados incluso si todavía contiene algo de producto. Protéjase de la luz solar directa o calor excesivo.
- Remítase al inserto del producto para información completa sobre las condiciones de almacenamiento de las insulinas.
- Mantenga el dispositivo fuera del alcance de los niños.
- Descarte las agujas usadas en un contenedor resistente a la punción o como se lo recomiende su profesional de la salud.
- Elimine los dispositivos usados de acuerdo con las instrucciones de su profesional de la salud y sin la aguja colocada.

AAA
CH

Si tiene alguna pregunta o algún problema con su inyector (dispositivo) prellenado descartable para la administración de insulina KwikPen, comuníquese con la afiliada de Lilly en su país o consulte a su médico, para recibir asesoría.

En Argentina: 0800-444-4633

2220



Elaborado por:

Lilly France. Rue du Colonel Lilly F- 67640 Fegersheim, Francia.

Acondicionado y Exportado por:

Eli Lilly and Company, Indianápolis, IN 46.285, USA

Importado por:

ARGENTINA: Venta bajo receta. Industria Francesa. Medicamento Autorizado por el Ministerio de Salud. Certificado N° 39.018. Importado por Eli Lilly Interamérica Inc. (Sucursal Argentina). Tronador 4890, Piso 12 (C1430DNN), Buenos Aires. Director Técnico: Livio Centanni. Farmacéutico y Lic. en Cs. Químicas

Humulin® y Humulin® KwikPen™ son marcas registradas de Eli Lilly and Company. Patentes pendientes para el dispositivo para la administración de insulina KwikPen.

Copyright © 2009, 2010 Eli Lilly and Company. Todos los derechos reservados

El inyector (dispositivo) prellenado descartable para la administración de insulina KwikPen cumple con los requisitos vigentes de exactitud de la dosis y funcionalidad de la norma ISO 11608-1:2000.

RBA
CV

Última revisión: DD/MM/AAAA


ROMINA LAURINO
APODERADA
ELI LILLY INTERAMERICA INC
SUC. ARGENTINA


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

2220



Preparación

Asegúrese de tener los siguientes artículos:

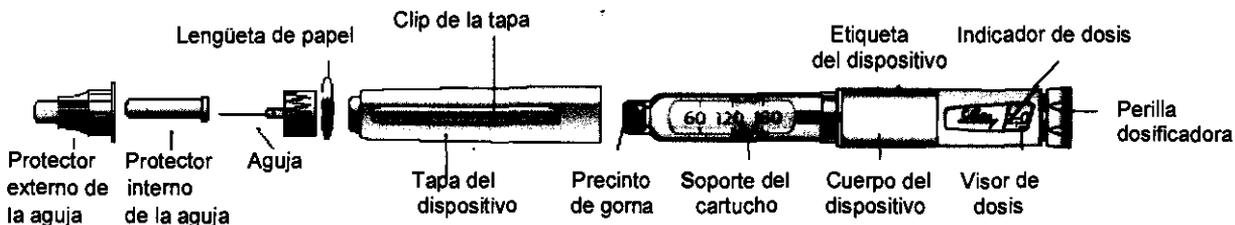
- KwikPen
- Aguja para dispositivo nueva
- Gasa con alcohol

Partes del dispositivo KwikPen y montaje de la aguja*

* se vende por separado

Partes de la aguja del dispositivo (Agujas no incluidas)

Partes del dispositivo Humulin KwikPen,



Código de colores de la perilla dosificadora:



HUMULIN

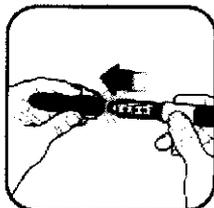


HUMULIN 70/30

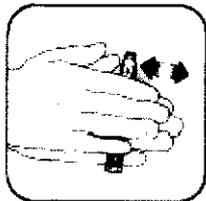
Uso Rutinario Siga estas instrucciones para cada inyección

1. Preparación del dispositivo KwikPen

A.

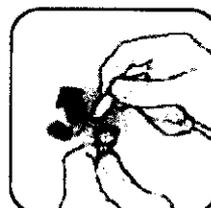


B.

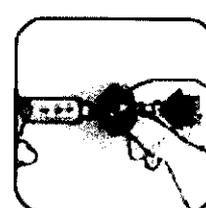


Sólo para insulina turbia:
Gire suavemente el dispositivo diez veces e invierta el dispositivo diez veces. La insulina deberá verse uniformemente mezclada

C.

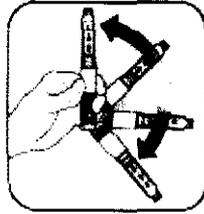


D.



RA
CV

Retire la Tapa del dispositivo de un solo tirón. No gire la Tapa. **No retire la Etiqueta del dispositivo.**



Asegúrese de verificar su insulina en cuanto a:

- tipo
- fecha de vencimiento
- aspecto

Cuidado: Lea siempre la etiqueta del dispositivo para asegurarse que está usando el tipo de insulina correcto.

Retire la lengüeta de papel del Protector Externo de la Aguja

Utilice una gasa con alcohol para limpiar el Sello de Goma en el extremo del Soporte del Cartucho

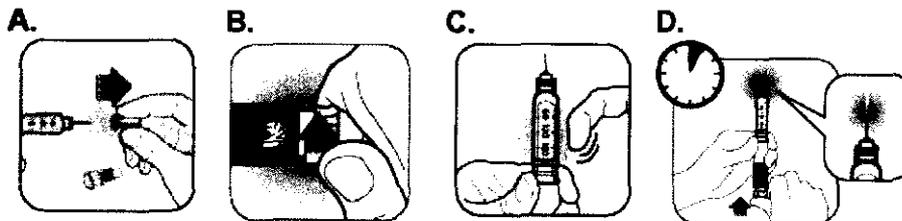
2220
Presione el protector externo de la aguja **directamente** contra el dispositivo.

Enrosque la aguja hasta que esté asegurada.



2. Purgado del dispositivo KwikPen

Cuidado: Si usted no purga el dispositivo hasta que aparezca un chorro antes de cada inyección, puede administrarse demasiada o muy poca insulina.



A. Retire el protector externo de la aguja. No lo descarte.

B. Marque 2 unidades girando la Perilla Dosificadora.

C. Apunte el dispositivo hacia arriba.

Golpee ligeramente el soporte del cartucho para reunir el aire en la parte superior.

D. Mantenga presionada la Perilla Dosificadora y cuente lentamente hasta 5.

El purgado está completo cuando aparece un chorro de insulina en la punta de la aguja.

Si no sale insulina, repita los pasos del purgado 2B al 2D hasta cuatro veces.

- Con la aguja hacia arriba, presione la Perilla Dosificadora hasta que se detenga y en el Visor de Dosis se observe 0

Retire el protector interno de la aguja y descártela.

Nota: Si no sale insulina de la punta de la aguja y se hace difícil presionar la Perilla Dosificadora, cambie la aguja y purgue el dispositivo.

*RD
CW*


ROMINA LAURINO
APODERADA
ELI LILLY INTERAMERICA INC
SUC ARGENTINA


MARCELA MAURIÑO
CO-DIRECTORA TÉCNICA
ELI LILLY INTERAMERICA INC SUC ARGENTINA

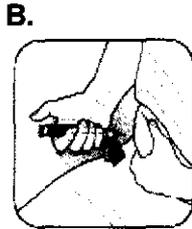
3. Inyección de su dosis

2220



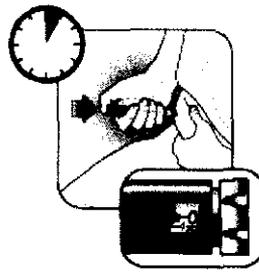
A.
Gire la Perilla Dosificadora hasta el número de unidades que necesita inyectarse. Si marca demasiadas unidades puede corregir la dosis girando la perilla en sentido inverso.

Ejemplo: se muestran 10 unidades.



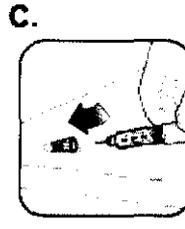
B.
Insertar la aguja en la piel utilizando la técnica de inyección recomendada por su profesional de la salud.

Coloque el pulgar sobre la Perilla Dosificadora y presione firmemente hasta que la Perilla Dosificadora se detenga.



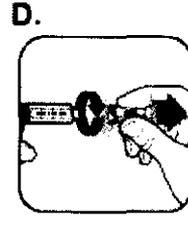
C.
Para liberar la dosis completa, mantenga presionada la Perilla Dosificadora y cuente lentamente hasta 5. Retire la aguja de la piel.

Nota: Asegúrese de ver 0 en el Visor de Dosis para confirmar que haya recibido la dosis completa.

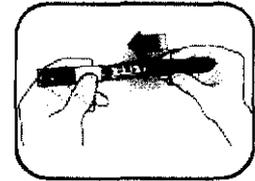


D.
Vuelva a colocar cuidadosamente el protector externo de la aguja.

Nota: Retire la aguja después de cada inyección para que no ingrese más al cartucho. No guarde el dispositivo con la aguja colocada.



Desenrosque el protector externo de la aguja y descártelo de acuerdo con las instrucciones de su profesional de la salud



Vuelva a tapar el dispositivo alineando el clip de la tapa con el indicador de dosis y presionando en forma recta.

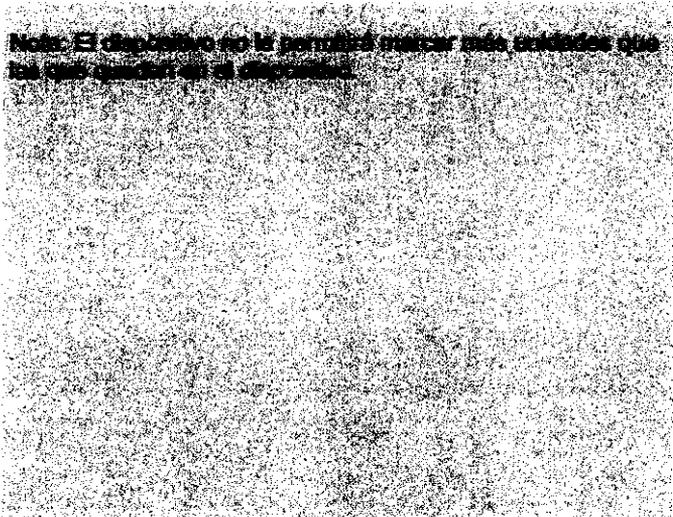
Ejemplo: se muestran 15 unidades.



Nota: El dispositivo no le permite recibir más unidades que las que quedan en el cartucho.

RAA
ENV

Los números pares se encuentran impresos en el visor. Los números impares, posteriores al número 1, se muestran como líneas completas.



ROMINA LAURINO
APODERADA
ELI LILLY INTERAMERICA INC
SUC ARGENTINA

CM29OCT10
v2.0 (17Jun11)

-Confidencial-

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