



"2011 - Año del Trabajo Decente, la Salud y Seguridad de los Trabajadores"

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

DISPOSICIÓN N° **8328**

BUENOS AIRES, 13 DIC 2011

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-011219-11-0 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 rótulos para el producto HUMULIN N / INSULINA HUMANA BIOSINTÉTICA, forma farmacéutica y concentración: SUSPENSIÓN INYECTABLE 100 UI/ml, presentación DISPOSITIVO PRELLENADO DESCARTABLE KWIKPEN; y de nuevos proyectos de prospectos para el producto HUMULIN R – HUMULIN N / INSULINA HUMANA BIOSINTÉTICA, forma farmacéutica y concentración: SOLUCIÓN INYECTABLE 100 UI/ml; SUSPENSIÓN INYECTABLE 100 UI/ml, presentación VIAL / CARTUCHO; autorizado por el Certificado N° 39.018.

Que los proyectos presentados se adecuan a la normativa aplicable Ley 16.463, Decreto N° 150/92 y Disposiciones N°: 5904/96 y 2349/97.



DISPOSICIÓN N° 8328

"2011 - Año del Trabajo Decente, la Salud y Seguridad de los Trabajadores"

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

Que a fojas 339 y 397 obra el informe técnico favorable de la Dirección de Evaluación de Medicamentos.

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 proyectos de rótulos de fojas 307 a 308, 318 a 319 y 329 a 330, desglosando de fojas 307 a 308, para la Especialidad Medicinal denominada HUMULIN N / INSULINA HUMANA BIOSINTÉTICA, forma farmacéutica y concentración: SUSPENSIÓN INYECTABLE 100 UI/ml, presentación DISPOSITIVO PRELLENADO DESCARTABLE KWIKPEN; y prospectos de fojas 343 a 350, 352 a 359 y 361 a 368 (para el envase primario CARTUCHO), y 371 a 378, 380 a 387 y 389 a 396 (para el envase primario VIAL), desglosando de fojas 343 a 350 y 371 a 378, para la Especialidad Medicinal denominada HUMULIN R – HUMULIN N / INSULINA HUMANA BIOSINTÉTICA, forma farmacéutica y concentración: SOLUCIÓN



DISPOSICIÓN N° 8328

"2011 - Año del Trabajo Decente, la Salud y Seguridad de los Trabajadores"

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

INYECTABLE 100 UI/ml - SUSPENSIÓN INYECTABLE 100 UI/ml, presentación VIAL / CARTUCHO, propiedad de la firma ELI LILLY INTERAMERICA INC. (SUCURSAL ARGENTINA), anulando los anteriores.

ARTICULO 2º. - Practíquese la atestación correspondiente en el Certificado N° 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.

Expediente N° 1-0047-0000-011219-11-0

DISPOSICIÓN N° 8328

nc


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



8 3 2 8



(Proyecto de Rótulo)

Venta Bajo Receta

Industria Francesa

5 Inyectores (dispositivos) prellenados, descartables de 3,0 mL

HP8805

Humulin[®] N
Insulina Humana Isofana
(origen ADN recombinante)
100 U/ml
KwikPen

Suspensión Inyectable
Vía Subcutánea

Lilly

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.

Este dispositivo es adecuado para ser utilizado con agujas Becton Dickinson. Las agujas no están incluidas.

Vía de Administración: SUBCUTÁNEA solamente.

Indicación y posología: La que el médico indique. A juicio del facultativo.

Contraindicaciones, Advertencias, Modo de uso y otras informaciones: Ver inserto y manual de uso adjuntos.

Cualquier cambio de insulina por otra debe ser hecho cautelosamente y solo bajo supervisión médica. La dosificación debe ser prescrita por el médico y no es intercambiable unidad por unidad con las insulinas convencionales. El empleo del producto no excluye el régimen dietético ni los demás controles indicados por el médico. No suspenda el medicamento sin la indicación de su médico tratante.

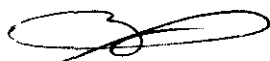
Manténgase fuera del alcance de los niños.

No usar este medicamento después de la fecha de vencimiento indicada en el envase.

Los dispositivos deben conservarse refrigerados en su envase original entre 2°C y 8°C cuando no están en uso. No congelar. **Agítese suavemente antes de usar.** Para mezclar, haga girar el dispositivo entre la palma de ambas manos.

No use el dispositivo si ha sido congelado. **El dispositivo 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. Protéjase de la luz solar directa o calor excesivo.

v2.1 (21OCT11)


ROMANA...
CO-DIRECTORA TÉCNICA
SU DEPARTAMENTO DE INVESTIGACIÓN


MARCELA MAURINO
CO-DIRECTORA TÉCNICA
SU DEPARTAMENTO DE INVESTIGACIÓN

1/2

8 3 2 8

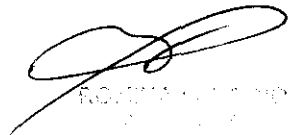


Elaborado por: Lilly France. Rue du Colonel Lilly F- 67640 Fegersheim, Francia.
Acondicionado y Exportado por: Eli Lilly and Company, Indianápolis, IN 46.285, USA

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

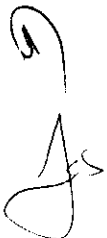
Lote Nro.:
Elaboración:
Expiración:



LIVIO CENTANNI
DIRECTOR TÉCNICO



MARCELA MAURIÑO
CO-DIRECTORA TÉCNICA
ELI LILLY INTERAMÉRICA INC. SUCURSAL ARGENTINA



8 3 2 8



(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

CDS19NOV10
v2.1 (18NOV11)

-Confidencial-

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

1/8

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 administran 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 instruídos 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 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).

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. De ser imprescindible su uso por no existir otra alternativa terapéutica, suspender definitivamente la lactancia materna.

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

Hiper glucemia, cetoacidosis diabética y síndrome hiperosmolar no-cetótico: Puede desarrollarse hiper glucemia, 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 hiper glucemia y cetonemia. La hiper glucemia 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 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), 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:

No se han descrito.

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

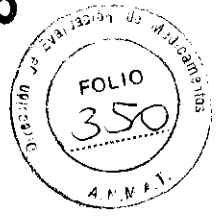
Optativamente otros Centros de Intoxicaciones.

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.



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 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.

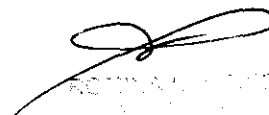
® Marca Registrada

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 y Humulin N envases conteniendo 5 cartuchos de 3 ml.

Fecha última Revisión ANMAT: __/__/__


RODOLFO A. ...
...
...


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

CDS19NOV10
v2.1 (18NOV11)

-Confidencial-

8/8

(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.

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 instruídos 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



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)



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

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

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

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

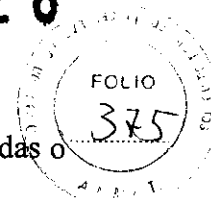
Los agentes bloqueadores beta-adrenérgicos pueden inhibir la secreción insulínica, modificando el metabolismo de los carbohidratos e incrementando la resistencia insulínica periférica y llevando a hiperglucemia. Sin embargo estos agentes también pueden causar hipoglucemia y bloquear la normal respuesta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

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

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

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

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



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.

Hiper glucemia, cetoacidosis diabética y síndrome hiperosmolar no-cetótico: Puede desarrollarse hiper glucemia, 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 hiper glucemia y cetonemia. La hiper glucemia 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.

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

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:

No se han descrito.

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

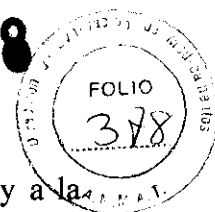
Hospital Dr. Alejandro Posadas: (011) 4-654-6648 / 4658-7777

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.

8 3 2 8



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.

Fecha última revisión ANMAT: __/__/__

Marcela Maurino
MARCELA MAURINO
CO DIRECTORA TÉCNICA
ELI LILLY INTERAMERICA S.A. DE C.V. ARGENTINA