



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

DISPOSICIÓN N° **0142**

BUENOS AIRES, **09** ENE 2012

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-009835-11-7 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 el producto HUMALOG / INSULINA LISPRO, forma farmacéutica y concentración: SOLUCIÓN INYECTABLE 100 U/ml; HUMALOG MIX 25 / INSULINA LISPRO 25 % - INSULINA LISPRO PROTAMINA 75 %, forma farmacéutica y concentración: SUSPENSIÓN INYECTABLE 100 U/ml; HUMALOG MIX 50 / INSULINA LISPRO 50 % -INSULINA LISPRO PROTAMINA 50 %, forma farmacéutica y concentración: SUSPENSIÓN INYECTABLE 100 U/ml; HUMALOG KWIKPEN / INSULINA LISPRO, forma farmacéutica y concentración: SOLUCIÓN INYECTABLE 100 U/ml; HUMALOG MIX 25 KWIKPEN / INSULINA LISPRO 25 % -INSULINA LISPRO PROTAMINA



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

DISPOSICIÓN N° 0142

75 %, forma farmacéutica y concentración: SUSPENSIÓN INYECTABLE 100 U/ml; HUMALOG MIX 50 KWIKPEN / INSULINA LISPRO 50 % - INSULINA LISPRO PROTAMINA 50 %, forma farmacéutica y concentración: SUSPENSIÓN INYECTABLE 100 U/ml, autorizado por el Certificado N° 45.940.

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.

Que a fojas 563 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.

σ,
Por ello:

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

DISPONE:

ARTICULO 1º. - Autorízase los proyectos de prospectos de fojas 262 a 285, 287 a 310, 312 a 335, 513 a 528, 530 a 545 y 547 a 562, desglosando de



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

DISPOSICIÓN Nº

0142

fojas 262 a 285 y 513 a 528, para la Especialidad Medicinal denominada HUMALOG / INSULINA LISPRO, forma farmacéutica y concentración: SOLUCIÓN INYECTABLE 100 U/ml; HUMALOG MIX 25 / INSULINA LISPRO 25 % - INSULINA LISPRO PROTAMINA 75 %, forma farmacéutica y concentración: SUSPENSIÓN INYECTABLE 100 U/ml; HUMALOG MIX 50 / INSULINA LISPRO 50 % -INSULINA LISPRO PROTAMINA 50 %, forma farmacéutica y concentración: SUSPENSIÓN INYECTABLE 100 U/ml; HUMALOG KWIKPEN / INSULINA LISPRO, forma farmacéutica y concentración: SOLUCIÓN INYECTABLE 100 U/ml; HUMALOG MIX 25 KWIKPEN / INSULINA LISPRO 25 % -INSULINA LISPRO PROTAMINA 75 %, forma farmacéutica y concentración: SUSPENSIÓN INYECTABLE 100 U/ml; HUMALOG MIX 50 KWIKPEN / INSULINA LISPRO 50 % - INSULINA LISPRO PROTAMINA 50 %, forma farmacéutica y concentración: SUSPENSIÓN INYECTABLE 100 U/ml, propiedad de la firma ELI LILLY INTERAMERICA INC. (SUCURSAL ARGENTINA), anulando los anteriores.

ARTICULO 2º. - Practíquese la atestación correspondiente en el Certificado Nº 45.940 cuando el mismo se presente acompañado de la copia autenticada de la presente Disposición.

ARTICULO 3º. - Regístrese; por Mesa de Entradas notifíquese al interesado,



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

DISPOSICIÓN Nº 0142

haciéndole entrega de la copia autenticada de la presente disposición conjuntamente con los prospectos, gírese al Departamento de Registro a los fines de adjuntar al legajo correspondiente, Cumplido, Archívese.

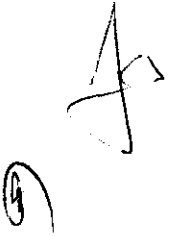
Expediente Nº 1-0047-0000-009835-11-7

DISPOSICIÓN Nº

nc

0142


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





0142

(Proyecto de Prospecto)

Humalog®
Insulina Lispro
(Origen ADN recombinante)
100 U/ml
KwikPen
Solución inyectable subcutánea

Humalog® Mix 25
100 U/ml
25% Insulina Lispro – 75% Insulina Lispro protamina
(Origen ADN recombinante)
KwikPen
Suspensión inyectable subcutánea

Humalog® Mix 50
100 U/ml
50% Insulina Lispro – 50% Insulina Lispro protamina
(Origen ADN recombinante)
KwikPen
Suspensión inyectable subcutánea

Inyector (dispositivo) prellenado descartable para la administración de insulina

Venta Bajo Receta. Industria Francesa.

FORMULA

Cada ml de **HUMALOG®** contiene:

Insulina Lispro.....100 U
Excipientes (Fosfato dibásico de sodio, glicerol, metacresol, Oxido de Zinc y agua para inyectables) c.s.p.....1.0 ml

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. Cada dispositivo contiene 3 ml.

Cada ml de **HUMALOG® MIX 25** contiene:

Insulina Lispro.....25 U
Insulina Lispro protamina.....75 U
Excipientes (Fosfato dibásico de sodio, glicerol, fenol, metacresol, sulfato de protamina, óxido de zinc y agua para inyectables) c.s.p.....1.0 ml

Durante la elaboración se puede haber agregado solución de hidróxido de sodio al 10% o solución

[Handwritten signature]
RECIBIDO
SECRETARIA DE SALUD
BUENOS AIRES



de ácido clorhídrico al 10 % para ajustar el pH. Cada dispositivo contiene 3 ml.

Cada ml de **HUMALOG® MIX 50** contiene:

- Insulina Lispro.....50 U
- Insulina Lispro protamina.....50 U
- Excipientes (Fosfato dibásico de sodio, glicerol, fenol, metacresol, sulfato de protamina, óxido de zinc y agua para inyectables) c.s.p.....1.0 ml

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. Cada dispositivo contiene 3 ml.

CLASIFICACIÓN TERAPÉUTICA

Análogo de insulina humana (Origen ADN recombinante)

ACCION TERAPEUTICA

Humalog® (Insulina Lispro [origen ADNr]) es un análogo de la insulina humana de origen ADN recombinante que es un agente hipoglucemiante de acción rápida

Humalog® Mix25 (25% de insulina lispro y 75% de insulina lispro protamina [origen ADNr]) y Humalog® Mix50 (50% de insulina lispro y 50% de insulina lispro protamina [origen ADNr]) son una combinación de insulina lispro, un agente reductor de la glucosa sanguínea de acción rápida, y de una suspensión de insulina lispro protamina, un agente reductor de la glucosa sanguínea de acción intermedia.

PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

Propiedades farmacodinámicas y farmacocinéticas

Se ha comprobado que la insulina lispro es equipotente a la insulina humana desde el punto de vista molar pero su efecto es más rápido y posee una duración más corta

La actividad primaria de Humalog®, Humalog® Mix25 y Humalog® Mix50 es la regulación del metabolismo de glucosa. Además, todas las insulinas tienen varias acciones anabólicas y anticatabólicas en muchos tejidos del cuerpo.

Dentro del tejido muscular se incluye el incremento de glucógeno, ácidos grasos, glicerol, síntesis proteica y captación de aminoácidos, mientras que disminuye la glucogenolisis, gluconeogénesis, cetogénesis, lipólisis, catabolismo proteico y la pérdida de aminoácidos.

Los estudios en voluntarios normales y pacientes con diabetes muestran que la insulina lispro tiene un comienzo de acción más rápido, llega a un pico más temprano y su actividad hipoglucemiante es de menor duración (2 a 5 horas) que la insulina humana regular. El comienzo más temprano de la actividad de la insulina lispro, aproximadamente 15 minutos después de la administración, está directamente relacionado con su velocidad de absorción más rápida. Esto permite administrar la insulina lispro más cerca de las comidas (dentro de los 15 minutos anteriores a las comidas o inmediatamente después de éstas) en comparación con la insulina regular (30 a 45 minutos antes de comer). La velocidad de la absorción de la insulina lispro y, en consecuencia, el inicio de la actividad, puede verse afectada por el sitio de inyección y otras variables.

Los ensayos clínicos en pacientes con diabetes tipo 1 y tipo 2 han demostrado un descenso de la

0142



hiperglucemia posprandial con insulina lispro, en comparación con insulina humana soluble.

Se han realizado ensayos clínicos en niños (61 pacientes de edades comprendidas entre 2 y 11 años) y en niños y adolescentes (481 pacientes de edades comprendidas entre 9 y 19 años) comparando insulina lispro con insulina humana soluble. El perfil farmacodinámico de insulina lispro en niños es similar al observado en adultos.

Se ha observado que el tratamiento con insulina lispro, cuando se utilizó con bombas de perfusión subcutánea, produjo niveles de hemoglobina glicosilada inferiores a los observados con insulina soluble. En un estudio cruzado doble ciego, después de 12 semanas de administración, la insulina lispro disminuyó los niveles de hemoglobina glicosilada un 0,37 por ciento en comparación con la insulina soluble humana que los redujo un 0,03 por ciento (p=0,004).

Estudios en pacientes con diabetes tipo 2 que recibían dosis máximas de sulfonilureas, han demostrado que la administración concomitante de insulina lispro reduce de forma significativa la HbA1c, en comparación con aquellos que recibieron únicamente sulfonilureas. Podría también esperarse la reducción de la HbA1c con otros productos con insulina, p. ej. insulina regular o isófana. Los ensayos clínicos en pacientes con diabetes tipo 1 y tipo 2 han demostrado un número reducido de episodios de hipoglucemia nocturna con insulina lispro, en comparación con insulina humana soluble. En algunos estudios, la reducción de la hipoglucemia nocturna se asoció con un aumento de los episodios de hipoglucemia diurna.

El deterioro de la función renal o hepática no afecta a la respuesta glucodinámica a la insulina lispro. Las diferencias glucodinámicas entre insulina lispro e insulina humana soluble, medidas durante un procedimiento de *clamp* de glucosa, se mantuvieron sobre un rango amplio de la función renal.

La farmacocinética de la insulina lispro refleja un compuesto que es absorbido rápidamente, y alcanza niveles sanguíneos máximos entre los 30 a 70 minutos tras la inyección subcutánea. Cuando se considera la relevancia clínica de estas cinéticas, es más apropiado examinar las curvas de utilización de glucosa.

En pacientes con deterioro renal, la insulina lispro mantiene una absorción más rápida en comparación con la insulina humana soluble. En pacientes con diabetes tipo 2, sobre un amplio rango de la función renal las diferencias farmacocinéticas entre insulina lispro e insulina humana soluble generalmente se mantuvieron, mostrándose independientes de la función renal. En pacientes con deterioro hepático, la insulina lispro mantiene una absorción y una eliminación más rápidas, en comparación con la insulina humana soluble.

Datos preclínicos sobre seguridad

En tests *in vitro*, incluyendo estudios de unión a los receptores de insulina y efectos sobre células en crecimiento, la insulina lispro se comportó de una forma muy parecida a la insulina humana. Otros estudios demuestran que la disociación de la insulina lispro respecto a la unión al receptor de insulina es equivalente a la de la insulina humana. Los estudios de toxicología aguda, durante un mes y durante 12 meses no revelaron datos de toxicidad significativos.

En estudios con animales, la insulina lispro no indujo anomalías en la fertilidad, embriotoxicidad o teratogenicidad.

ROSANNA CALTAGIRONE
EJECUTIVA DE MARKETING
EJECUTIVA DE MARKETING

MARCELA MAURINO
CO-DIRECTORA TÉCNICA
EJECUTIVA DE MARKETING

INDICACIONES

Humalog® está indicada en el tratamiento de los pacientes con diabetes mellitus para el control de la hiperglucemia. La insulina Lispro también está indicada para la estabilización inicial del paciente con diabetes mellitus.

Humalog® Mix 25 y Humalog® Mix50 están indicadas para el tratamiento de pacientes con diabetes mellitus que requieren insulina para mantener una homeostasis de glucosa.

CONTRAINDICACIONES

Humalog®, Humalog® Mix25 y Humalog® Mix50 están contraindicadas durante episodios de hipoglucemia.

Humalog®, Humalog® Mix25 y Humalog® Mix50 están contraindicadas en pacientes con hipersensibilidad a insulina lispro o a cualquiera de los excipientes que se encuentran en la formulación.

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

Humalog® Mix 25 y Humalog® Mix 50 no se deben administrar por vía intravenosa en ninguna circunstancia

La decisión de modificar el tipo o marca de insulina administrada a un paciente, debe tomarse bajo estricta supervisión médica. Los cambios en la concentración, nombre comercial (fabricante), tipo (regular, NPH, lenta, etc), especie (animal, humana, análogo de insulina humana), y/o método de fabricación (DNA recombinante versus insulina de origen animal) puede dar lugar a la necesidad de un cambio en la dosis.

Para insulinas de acción rápida, cualquier paciente que también esté en tratamiento con una insulina basal, debe ajustar la dosis de ambas insulinas para obtener un control glucémico adecuado a lo largo del día, especialmente de la glucemia nocturna y en ayunas.

Entre las circunstancias que pueden hacer que los síntomas tempranos de alarma de hipoglucemia sean diferentes o menos pronunciados se puede citar la diabetes de larga duración, el tratamiento intensivo con insulina, las enfermedades nerviosas asociadas a la diabetes o los medicamentos, como por ej. betabloqueadores.

Algunos pacientes que han experimentado reacciones hipoglucémicas tras el cambio de insulina animal a insulina humana comunicaron que los síntomas tempranos de alarma hipoglucemia fueron menos pronunciados o diferentes de los que experimentaban con su insulina previa. La falta de corrección de las reacciones hipoglucémicas o hiperglucémicas puede ser causa de pérdida de conciencia, coma o éxitus.

El uso de dosis que no sean adecuadas o la interrupción del tratamiento, especialmente en diabéticos insulino-dependientes, puede producir hiperglucemia y cetoacidosis; estas situaciones pueden ser potencialmente letales.

CDS19NOV10
v2.0 (27May11)

ROBERTO...
...
...

Paula Maurino
MARCELA MAURINO
CO-DIRECTORA TÉCNICA
EN LILLY INTERAMÉRICA INC. S.A. ARGENTINA

4/15

00742



Los requerimientos de insulina pueden disminuir en presencia de deterioro renal. Los requerimientos de insulina pueden disminuir en pacientes con deterioro hepático producido tanto por reducción de la capacidad de glucogénesis como por reducción de la degradación de insulina. Sin embargo en pacientes con deterioro hepático crónico, un aumento de la resistencia insulínica puede dar lugar a un incremento de los requerimientos insulínicos.

Los requerimientos de insulina pueden aumentar durante una enfermedad o por alteraciones emocionales.

También puede ser necesario un ajuste de la dosis de insulina si los pacientes aumentan su actividad física o modifican su dieta habitual. El ejercicio físico realizado inmediatamente después de las comidas puede aumentar el riesgo de hipoglucemia. Una de las consecuencias de la farmacodinámica de los análogos de insulina de acción rápida es que la hipoglucemia, si se produce, puede ocurrir de forma más temprana después de la inyección que con insulina humana soluble.

Tiazolidinedionas en combinación con insulinas están asociadas con un incremento del riesgo de edema y falla cardíaca, especialmente en pacientes con enfermedad cardíaca subyacente.

Humalog®.- Sólo se debe utilizar en niños como tratamiento de elección a insulina soluble, cuando se considere que la acción rápida de la insulina puede resultar beneficiosa; por ej. los tiempos de inyección en relación con las comidas.

Humalog® Mix25 y Humalog® Mix 50.- Se podría considerar la administración de insulina lispro en niños menores de 12 años sólo en el caso de un beneficio esperado, en comparación con insulina soluble.

Uso durante embarazo y lactancia

Este medicamento debe ser usado durante el embarazo sólo si es estrictamente necesario.

Los datos sobre la exposición en un gran número de embarazos no indican ningún efecto adverso de insulina lispro durante el embarazo ni en el feto o recién nacido. Sin embargo, no se han realizado estudios adecuados y bien controlados en mujeres embarazadas.

Es esencial mantener un buen control de la paciente tratada con insulina (diabetes insulínica o diabetes gestacional) durante todo el embarazo. Los requerimientos de insulina usualmente caen durante el primer trimestre y aumentan durante el segundo y tercer trimestre. Las pacientes con diabetes deben ser aconsejadas para informar a su doctor si están embarazadas o esperando un embarazo.

Puede ser necesaria información sobre contracepción (prevención del embarazo), debido a los problemas que pueden ocurrir en pacientes con diabetes durante el embarazo. Una cuidadosa monitorización del control glucémico, así como de la salud general, son esenciales en las pacientes embarazadas con diabetes.

Las pacientes en período de lactancia tal vez requieran ajustes en la dosis de insulina, la dieta o ambas cosas. No se sabe si se excreta insulina lispro o suspensión de insulina lispro protamina en cantidades significativas en la leche materna. Muchas drogas, incluyendo la insulina humana, se excretan en la leche materna.

CDS19NOV10
v2.0 (27May11)

- Confidencial-

Yulio Yury
MARCIA ANTONIO
CO-DIRECTORA TÉCNICA
EJECUTIVO DE INVESTIGACIÓN Y DESARROLLO

5/15

Efectos en la habilidad de conducir y utilizarmáquinas

El uso apropiado de las dosis terapéuticas correctas de Humalog®, Humalog® Mix25 y Humalog® Mix50 no tiene ningún efecto conocido en la conducción o el uso de maquinarias.

La habilidad del paciente para concentrarse y reaccionar puede verse afectada como resultado de la hipoglucemia. Esto puede representar un riesgo en situaciones donde estas habilidades son de especial importancia (p.ej. conducir un automóvil u operar maquinarias).

Debe advertirse a los pacientes que extremen las precauciones para evitar una hipoglucemia mientras conducen, esto es particularmente importante en aquellos pacientes con una reducción en su capacidad para percibir los síntomas de una hipoglucemia o que padecen hipoglucemia recurrente. Se considerará la conveniencia de conducir en estas circunstancias.

INTERACCIÓN CON OTROS MEDICAMENTOS Y OTRAS FORMAS DE INTERACCIÓN

El médico debería ser consultado cuando se utilicen otros medicamentos además de **Humalog® KwikPen, Humalog® Mix25 KwikPen y Humalog® Mix 50 KwikPen.** (ver ADVERTENCIAS y PRECAUCIONES)

Los requerimientos de insulina pueden aumentar por la acción de otros fármacos con actividad hiperglucémica, como anticonceptivos orales, corticoides o terapia de reemplazo tiroideo, danazol, estimulantes beta₂ (tal como ritodrina, salbutamol, terbutalina).

Los requerimientos de insulina pueden disminuir en presencia de medicamentos con actividad hipoglucemiante, tales como hipoglucemiantes orales, salicilatos (por ejemplo, ácido acetilsalicílico), antibióticos del tipo de las sulfamidas, ciertos antidepresivos (inhibidores de la monoaminoxidasa, inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina), inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (captopril, enalapril), bloqueadores de los receptores de angiotensina II, betabloqueantes, octreotida o alcohol.

INCOMPATIBILIDADES

No se han estudiado los efectos de la mezcla de la insulina lispro con las insulinas de origen animal. No se ha estudiado la mezcla de Humalog® Mix25 ni de Humalog® Mix50 con otras insulinas. En ausencia de estudios de compatibilidad, éste medicamento no debe mezclarse con ningún otro.

REACCIONES ADVERSAS

Los efectos adversos posiblemente asociados con la insulina, reportados durante los estudios clínicos fueron los siguientes:

Cuerpo en general: Reacciones alérgicas

Piel y apéndices: Reacción en el sitio de inyección, lipodistrofia, prurito, erupción cutánea, lipatrofia y lipohipertrofia en el sitio de inyección.

Otros: Hipoglucemia, hipocalemia, 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)

La hipoglucemia es el efecto indeseable más frecuente de la terapia con insulina que puede sufrir el paciente con diabetes. La hipoglucemia severa puede conducir a la pérdida del conocimiento y, en casos extremos, a la muerte (ver *Advertencias*). No se dispone de datos específicos sobre frecuencia de hipoglucemia, dado que la hipoglucemia es el resultado tanto de la dosis de insulina como de otros

factores como por ejemplo la dieta y ejercicio del paciente.

La alergia local, que es frecuente (1/100 a <1/10), se manifiesta como enrojecimiento, hinchazón o prurito en el sitio de inyección. Estas reacciones menores por lo general se resuelven en pocos días a pocas semanas. En algunos casos, estas reacciones pueden estar relacionadas con factores distintos a la insulina, como irritantes en el agente de limpieza de la piel o mala técnica de inyección.

La alergia sistémica a la insulina es rara (1/10,000 a <1/1,000) pero potencialmente más grave. La alergia generalizada a la insulina puede ocasionar erupción cutánea en todo el cuerpo, dificultad para respirar (dísnea), respiración jadeante (sibilancias), reducción de la presión arterial (hipotensión), taquicardia o sudoración. Los casos severos de reacción alérgica generalizada pueden hacer peligrar la vida.

POSOLOGIA Y FORMA DE ADMINISTRACION

La dosis debe ser recomendada por el médico, según los requerimientos del paciente.

Humalog®, **Humalog® Mix25** y **Humalog® Mix 50** puede ser administrado poco antes de las comidas. Cuando sea necesario pueden ser administradas poco después de las comidas.

Los preparados de **Humalog®** deben ser administrados por vía subcutánea o por bomba de perfusión subcutánea continua y puede aunque no es recomendable, ser administrado por inyección intramuscular.

Cuando sea necesario se puede inyectar **Humalog®** por vía intravenosa, por ejemplo, para controlar los niveles de glucosa en sangre durante una cetoacidosis, enfermedades agudas o durante un proceso quirúrgico y en el postoperatorio.

La administración subcutánea deberá realizarse en la parte superior de los brazos, los muslos, las nalgas o el abdomen. Deberán rotarse los sitios de inyección de modo que no se utilice el mismo sitio más de aproximadamente una vez por mes para evitar la aparición de trastornos lipodistróficos.

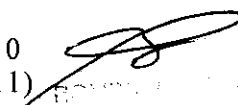
Hay que tomar precauciones cuando se inyecte **Humalog® KwikPen** por vía subcutánea para tener la seguridad de no haber penetrado un vaso sanguíneo. Después de la inyección, no se debe realizar masaje de la zona de inyección. Los pacientes deberán ser instruidos en las técnicas de inyección correctas.

Humalog KwikPen actúa con rapidez y tiene una duración de actividad más corta (2 a 5 horas) administrado por vía subcutánea cuando se compara con insulina soluble. Este rápido comienzo de actividad permite la inyección de **Humalog** (o, en caso de administrar por perfusión subcutánea continua, un bolo de **Humalog**) muy próximo a las comidas.


El perfil de acción de cualquier insulina puede variar considerablemente entre diferentes personas o en diferentes momentos dentro de una misma persona. Independientemente del lugar de inyección, se mantiene el rápido comienzo de acción en comparación con la insulina humana soluble. Como sucede con todos los preparados de insulina, la duración de los efectos de **Humalog KwikPen** depende de la dosis, lugar de inyección, perfusión sanguínea, temperatura y del ejercicio físico.

Se puede utilizar **Humalog®** en combinación con una insulina de acción prolongada o sulfonilureas orales, según criterio facultativo.

CDS19NOV10
v2.0 (27May11)


CONFIDENCIAL

- Confidencial -


MARCELA VILLARINO
CO-DIRECTORA TÉCNICA
EN ULLY INTERMEDIARIA S.A. SUC. ARGENTINA

7/15

Uso de Humalog® en una bomba de perfusión de insulina:

Para la perfusión de insulina lispro se pueden utilizar únicamente ciertas bombas de perfusión de insulina con marcado CE. Antes de la perfusión de insulina lispro, deberían estudiarse las instrucciones de los fabricantes para cerciorarse de la idoneidad de la bomba en particular. Lea y siga las instrucciones que acompañan a la bomba de perfusión. Utilice el depósito y catéter adecuados a la bomba. Cambie el equipo de perfusión cada 48 horas. Utilice una técnica aséptica al insertar el equipo de perfusión. En el caso de que se produzca un episodio de hipoglucemia, debe interrumpirse la perfusión hasta que dicho episodio se solucione. Si se produjeran bajos niveles de glucosa en sangre graves o repetidos, avise al personal sanitario y valore la necesidad de reducir o interrumpir la perfusión de insulina. El mal funcionamiento de la bomba o la obstrucción del equipo de perfusión pueden provocar una subida rápida de los niveles de glucosa. Si se sospecha que el flujo de insulina pudiera haberse interrumpido, siga las instrucciones del prospecto del dispositivo y, si fuese necesario, póngase en contacto con un profesional de la salud. Humalog® no se debe mezclar con ninguna otra insulina cuando se utilice con una bomba de perfusión de insulina.

Administración intravenosa de insulina: La inyección intravenosa de insulina lispro debe realizarse siguiendo la práctica clínica normal para inyecciones intravenosas, por ejemplo a través de un bolo intravenoso o mediante un sistema de perfusión. Se requiere la monitorización frecuente de los niveles de glucosa en sangre. Los sistemas de perfusión a concentraciones a partir de 0.1U/ml hasta 1.0 U/ml de insulina lispro en cloruro de sodio al 0.9% o dextrosa al 5% son estables a temperatura ambiente durante 48 horas. Se recomienda que el sistema se puerge antes de comenzar la perfusión al paciente. Tras la administración de Humalog® Mix25 por vía subcutánea, se observa un comienzo de acción rápido y un pico temprano de actividad similar al de Humalog®. Esto permite administrar Humalog® Mix25 muy próximo a una comida. La duración de acción de la suspensión lispro protamina (BASAL), componente de Humalog® Mix25 es similar al de la insulina basal (NPH).

Indicaciones de re-suspensión y administración:

Rotar el dispositivo suavemente entre las palmas de ambas manos 10 veces. Luego, invertir 180° el dispositivo 10 veces. La insulina deberá verse uniformemente mezclada. Una vez mezclada la insulina deberá tener un aspecto uniformemente turbio o lechoso. De no ser así, repetir los pasos anteriores hasta que se mezcle el contenido. Se deberán examinar los dispositivos con frecuencia. No utilizarlos si su contenido sigue visiblemente separado tras la mezcla. No usar si hay grumos. No usar si se pegan partículas sólidas blancas al fondo o al costado del soporte del cartucho del dispositivo, dándole un aspecto cristalizado. Siga las indicaciones del Manual de Uso del dispositivo.

SOBREDOSIS

Acudir al médico inmediatamente.

Las insulinas no tienen una definición específica de sobredosificación porque las concentraciones séricas de glucosa son el resultado de interacciones complejas entre los niveles de insulina, disponibilidad de glucosa y otros procesos metabólicos. La hipoglucemia puede producirse como resultado de un exceso de actividad insulínica en relación con la ingesta de alimentos y el gasto energético.

La sobredosis de insulina puede ocasionar hipoglucemia con síntomas acompañantes que pueden incluir apatía o desgano, confusión, palpitaciones, sudoración, vómitos y cefalea.

Puede haber hipoglucemia como resultado de un exceso de actividad de la insulina en relación con el consumo de alimentos, el gasto de energía o las dos cosas. También puede ocurrir hipoglucemia si se usa

insulina en conjunto con otro medicamento para la diabetes; si se atrasa o se omite una comida, si el paciente hace mas ejercicio de lo usual, si bebe alcohol, o no ha podido ingerir alimentos por tener nauseas, vómitos o diarrea .Por lo general se puede tratar los casos leves de hipoglucemia con glucosa oral. Tal vez hagan falta ajustes en las dosis del fármaco, los patrones alimentarios o el ejercicio. Los episodios más severos que incluyan coma, convulsiones o deterioro neurológico se pueden tratar con glucagón intramuscular/subcutáneo o glucosa intravenosa concentrada. Tal vez haga falta un consumo de hidratos de carbono y observación clínica, ya que la hipoglucemia puede repetirse después de una aparente recuperación clínica. Los pacientes que no responden a glucagón, deben recibir una solución intravenosa de glucosa. El paciente debe recibir alimentos tan pronto como recobre la conciencia, si la perdió.

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

Envases no usados (cerrados): Los dispositivos KwikPen de Humalog®, Humalog® Mix25 o Humalog® Mix50 no usados deben conservarse en refrigeración entre 2°C y 8°C en su envase original. No congelar. No utilice los dispositivos KwikPen de Humalog®, Humalog® Mix25 o Humalog® Mix50 que hayan sido congelados. Protéjase de la luz solar directa o calor excesivo.

Envases en uso: Los dispositivos KwikPen de Humalog®, Humalog® Mix25 y Humalog® Mix50 en uso no deben refrigerarse. Los dispositivos en uso pueden mantenerse a temperatura ambiente inferior a 30°C hasta por 28 días como máximo, pasado este tiempo deben ser descartados incluso si todavía contiene algo de producto. No utilice los dispositivos KwikPen de Humalog®, Humalog® Mix25 y Humalog® Mix50 en uso que hayan sido congelados. 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.

PRESENTACIONES

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

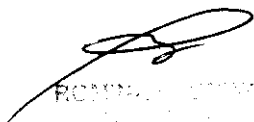
Elaborado por: Lilly France. Rue de Colonel Lilly F 67640 Fegersheim, Francia.

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

Argentina: Venta bajo receta. Industria Francesa. Medicamento autorizado por el Ministerio de Salud. Cert. No. 45.940. 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.

Fecha de última revisión ANMAT: __/__/__

CDS19NOV10
v2.0 (27May11)


 ROMANA GONZALEZ
 COORDINADORA GENERAL
 DE REGISTRO Y CONTROL
 DE FARMACOS Y MEDICAMENTOS
 ANMAT


 MARCELA MAURIÑO
 CO DIRECTORA GENERAL
 DE REGISTRO Y CONTROL
 DE FARMACOS Y MEDICAMENTOS
 ANMAT

9/15

0042



INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE

PROBLEMAS COMUNES DE LA DIABETES

Hipoglucemia (Reacción a la insulina)

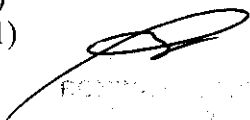
La hipoglucemia (muy poca glucosa en la sangre) es uno de los efectos adversos más frecuentes que experimentan quienes utilizan insulina. La misma puede ser causada por:

1. Omitir o demorar las comidas
2. Administrar demasiada insulina (sobredosis)
3. Hacer ejercicios o trabajar más de lo habitual
4. Infección o enfermedad (especialmente con diarrea o vómitos)
5. Cambio en la necesidad de insulina del organismo.
6. Enfermedades de las glándulas suprarrenal, hipofisaria o tiroidea, o progresión de enfermedad renal o hepática.
7. Interacciones con otras drogas que disminuyen el nivel de glucosa en sangre, tales como hipoglucemiantes por vía oral, salicilatos (por ejemplo, ácido acetil salicílico), sulfas, y ciertos antidepresivos.
8. Consumo de bebidas alcohólicas.


Repentinamente pueden producirse síntomas de hipoglucemia leves a moderados, y los mismos pueden ser:

- sudoración
- somnolencia
- vértigo
- alteraciones del sueño
- palpitaciones
- ansiedad
- temblor
- visión borrosa
- apetito
- habla dificultosa
- insomnio
- estado de ánimo depresivo
- hormigueo en manos, pies, labios o lengua
- irritabilidad
- mareos
- comportamiento anormal
- incapacidad de concentración
- marcha inestable
- cefalea
- cambios de la personalidad

CDS19NOV10
v2.0 (27May11)


FARMACIA...
EL...
BUENOS AIRES

- Confidencial -


MANAGER...
CO-DIRECTORA...
ELI LILLY INTL. ARGENTINA

10/15

Los signos de hipoglucemia severa pueden ser

- desorientación
- convulsiones
- inconsciencia
- muerte

Por lo tanto, es importante recibir ayuda inmediata. Los primeros síntomas de hipoglucemia pueden ser diferentes o menos pronunciados bajo ciertas condiciones, tales como duración prolongada de la diabetes, enfermedad diabética del SNC, medicamentos como los betabloqueantes, cambio en los preparados insulínicos, o intensificación del control de la diabetes (3 o más inyecciones de insulina por día).

Unos pocos pacientes que han experimentado reacciones hipoglucémicas después de pasar de insulina de origen animal a insulina humana han informado que los primeros síntomas de advertencia de hipoglucemia fueron menos pronunciados o distintos de los experimentados con la insulina anterior.

Sin el reconocimiento de los primeros síntomas de alarma, puede no ser posible tomar las medidas necesarias para evitar una hipoglucemia más severa. Esté alerta ante los distintos tipos de síntomas que pueden indicar hipoglucemia. Los pacientes que experimentan hipoglucemia sin síntomas de alarma tempranos deben controlar frecuentemente el nivel de glucosa en sangre, especialmente antes de actividades tales como conducir. Si el nivel de glucosa en sangre está por debajo del nivel normal de glucosa en ayunas, deberá considerar ingerir alimentos que contengan azúcar para tratar la hipoglucemia

La hipoglucemia leve a moderada puede ser tratada por medio de la ingestión de alimentos o bebidas que contienen azúcar. Los pacientes siempre deben llevar consigo algo dulce como caramelos o comprimidos de glucosa. La hipoglucemia más severa puede requerir la ayuda de otra persona. Los pacientes que no pueden ingerir azúcar por vía oral o que están inconscientes necesitan una inyección de glucagón o se les debe administrar glucosa por vía intravenosa en una institución médica.

Debe aprender a reconocer sus propios síntomas de hipoglucemia. Si no está seguro acerca de estos síntomas, deberá controlar frecuentemente el nivel de glucosa en sangre como medio para aprender a reconocer los síntomas que experimenta cuando tiene hipoglucemia.

Si tiene episodios de hipoglucemia frecuentes o tiene dificultad para reconocer los síntomas, debe consultar al médico para conversar sobre los posibles cambios en el tratamiento, planes de alimentación, y/o programas de ejercicios para ayudar a evitar la hipoglucemia.

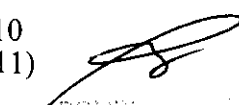
Hiperglucemia y Acidosis Diabética

Puede desarrollarse hiperglucemia (demasiada glucosa en la sangre) si el organismo tiene escasa insulina. La hiperglucemia puede originarse por:


1. Omitir la insulina o administrar menos de lo prescrito por el médico.
2. Ingerir significativamente más alimentos que los que sugiere el plan de alimentación
3. Desarrollar fiebre o infección, o cualquier otra situación tensionante.

En pacientes con diabetes insulino-dependiente, la hiperglucemia prolongada puede causar acidosis diabética. Los primeros síntomas de acidosis diabética por lo general se manifiestan

CDS19NOV10
v2.0 (27May11)


BO...
SECRETARÍA DE SALUD
Buenos Aires, Argentina

- Confidencial -


MARCELA MOURINO
CO-DIRECTORA TÉCNICA
EL LILLY INTERMEDICINA PBC SJO ARGENTINA

11/15

0142



gradualmente, durante un período de horas o días, e incluyen sensación de somnolencia, enrojecimiento facial, sed, pérdida del apetito, y aliento afrutado.

Con la acidosis, los análisis de orina muestran grandes cantidades de glucosa y acetona. La respiración dificultosa y un pulso rápido son los síntomas más severos.

Si no la corrige, la hiperglucemia o la acidosis diabética prolongadas pueden producir náuseas, vómitos, deshidratación, pérdida de conocimiento, o muerte. Por lo tanto, es importante obtener asistencia médica de inmediato.

Lipodistrofia

Excepcionalmente, la insulina administrada por vía subcutánea puede producir lipoatrofia (depresión cutánea) o lipohipertrofia (agrandamiento o engrosamiento del tejido). Si se observan cualquiera de estos trastornos, consulte a su médico. Un cambio en la técnica de inyección puede ayudar a aliviar el problema.

Alergia

Alergia Local -- Los pacientes ocasionalmente experimentan enrojecimiento, tumefacción y prurito en el sitio de la inyección de la insulina. Este trastorno, denominado alergia local, usualmente desaparece en el transcurso de unos pocos días a unas pocas semanas. En algunos casos, este trastorno puede estar relacionado con otros factores que no son la insulina, tales como irritantes cutáneos, agentes limpiadores o una técnica de inyección deficiente. Si tiene reacciones locales, consulte a su médico.

Alergia Sistémica -- La alergia generalizada a la insulina es menos común pero es potencialmente más seria. La misma puede causar erupción en todo el cuerpo, insuficiencia respiratoria, sibilancia, disminución de la presión arterial, aceleración del pulso, o sudación. Casos severos de alergia generalizada pueden poner en riesgo la vida. Si usted cree que tiene alergia generalizada a la insulina, comuníquelo a un médico de inmediato.

PRECAUCIONES:

Alergias: El paciente debe comunicar a su médico si alguna vez ha presentado una reacción alérgica a este medicamento o a alguna otra sustancia, ya sea alimentos, preservantes, colorantes, saborizantes u otros medicamentos.

Hiperglucemia: Puede ocurrir hiperglucemia si es que no se recibe la dosis suficiente o si se olvida de ésta, si ha comido en exceso, si no ha seguido su dieta, si tiene fiebre o un estado infeccioso o se ha hecho menos ejercicios que el habitual. Los síntomas de la hiperglucemia incluyen: visión borrosa, somnolencia, boca seca, piel seca y enrojecida, aliento con olor frutal, pérdida de apetito, dolor de estómago, náuseas o vómitos, cansancio, alteración de la respiración (rápida y profunda), inconsciencia, sed inusual.

Otras:

- **Presencia de otras enfermedades:** El efecto de un medicamento puede modificarse por la presencia de una enfermedad, dando lugar a efectos no deseados, algunos de ellos severos. Comunique a su médico si padece de alguna enfermedad principalmente en los siguientes casos: diarrea, vómito, insuficiencia adrenal, insuficiencia pituitaria (estas condiciones pueden producir hipoglucemia y por lo tanto disminuir la cantidad de insulina que usted necesita), fiebre o

CDS19NOV10
v2.0 (27May11)

- Confidencial -

MARCELA PADRINO
CO-DIRECTORA TÉCNICA
ELI Lilly INTERNACIONAL S.R.L. BUENOS AIRES ARGENTINA

12/15

0142



infección (estas condiciones pueden producir hiperglucemia y por lo tanto aumentar la cantidad de insulina que usted necesita). Usted y su médico deben establecer un plan diario para la enfermedad para que lo aplique en caso que esté enfermo. Cuando está enfermo, controle frecuentemente la sangre y la orina y llame al médico conforme a lo indicado.

- **Viajes:** En caso de viajes; mantenga una prescripción reciente de su médico y su historial médico con usted, esté preparado para una emergencia del modo habitual, tenga en cuenta los cambios de zona horaria y mantenga su horario de comidas lo más próximo a su horario habitual.

- **En caso de emergencia:** Puede haber algún momento en que usted necesite ayuda de emergencia por algún problema causado por su diabetes. Usted debe estar preparado para estas emergencias. Los siguientes consejos pueden ser de utilidad:

- Usar algún tipo de identificación, por Ej. una tarjeta que señale que usted es diabético.
- Llevar una lista de todos sus medicamentos.
- Llevar consigo insulina y jeringas desechables en caso que ocurra un gran aumento de sus niveles de glucosa en sangre.
- Mantener a mano dulces, alguna bebida no diet o miel en caso que ocurra una disminución de sus niveles de glucosa en sangre.

Los factores que pueden afectar la dosis de Humalog®, Humalog® Mix 25 o Humalog® Mix 50 son:

Embarazo

Es especialmente importante un buen control de la diabetes para usted y para el neonato. El embarazo puede dificultar el control de la diabetes. Si planea tener un bebé, o está embarazada, o está en período de lactancia, consulte a su médico.

Medicación

Los requerimientos de insulina pueden aumentar si está tomando otras drogas con actividad hiperglucémica, tales como anticonceptivos orales, corticoesteroides, o terapia de reemplazo tiroideo. Los requerimientos de insulina pueden disminuir en presencia de drogas con actividad hipoglucémica, tales como hipoglucemiantes orales, salicilatos (por ejemplo, ácido acetil salicílico), sulfas, y ciertos antihipertensivos.

Su médico está informado de otras medicaciones que pueden afectar el control de su diabetes por lo tanto siempre informe a su médico acerca de las medicaciones que toma.

Humalog® puede administrarse en combinación con sulfonilureas orales según indicación médica. Los estudios han demostrado que en los pacientes con diabetes tipo II que se encuentran medicados con dosis orales máximas de sulfonilureas, la adición de Humalog® reduce significativamente la HbA1c comparados con los pacientes que continúan con la terapia oral solamente.

Ejercicio

El ejercicio puede disminuir la necesidad de insulina del organismo durante la actividad y por algún tiempo después de la misma. El ejercicio también puede acelerar el efecto de una dosis de Humalog®, Humalog® Mix 25 o Humalog® Mix 50, especialmente si el ejercicio involucra el sitio de la inyección. Hable con su médico para determinar la manera de ajustar el régimen para adecuarlo al ejercicio.

CDS19NOV10
v2.0 (27May11)

ROBERTO J. BURGOS
SE JEFE DE SECCION DE ATENCION AL PACIENTE

- Confidencial -

MARCELA MAIRINO
CO-DIRECTORA TECNICA
EL LILY INFORMACION Y CUIDADO ARGENTINA

13/15



42

POSOLOGÍA y FORMA DE ADMINISTRACIÓN

El médico le ha indicado qué insulina utilizar, qué cantidad, cuándo y con qué frecuencia inyectarla. Debido a que los casos de diabetes son diferentes en cada paciente, este esquema ha sido individualizado para usted.

Su dosis habitual de Humalog®, Humalog® Mix25 o Humalog® Mix50 puede ser afectada por cambios en la alimentación, actividad o esquema laboral. Siga cuidadosamente las instrucciones de su médico para tomar en consideración estos cambios. El médico determina las dosis de Humalog®, Humalog® Mix25 o Humalog® Mix50 según los requisitos del paciente (necesidades metabólicas, hábitos alimenticios y otras variables de estilo de vida).

El inicio rápido de la actividad de la insulina lispro permite que se administre Humalog®, Humalog® Mix25 o Humalog® Mix50 más cerca de las comidas (dentro de los 15 minutos anteriores a las comidas o bien inmediatamente después de estas) en comparación con las combinaciones de insulina que contienen insulina regular (30 a 45 minutos antes de la comida).

INSTRUCCIONES DE USO

Siempre verifique que el estuche y la etiqueta del dispositivo KwikPen de **Humalog®, Humalog® Mix 25 o Humalog® Mix 50** que se le entregue en la farmacia, corresponda a lo que su médico le ha indicado. Se deberá examinar el dispositivo KwikPen de Humalog®, Humalog® Mix 25 o Humalog® Mix 50 con frecuencia a fin de comprobar que el aspecto del dispositivo y de la insulina contenida en el mismo se mantienen inalterados.

Siempre verifique el aspecto del dispositivo KwikPen de **Humalog®, Humalog® Mix 25 o Humalog® Mix 50** antes de utilizarlo, y si observa algo inusual en su aspecto o detecta cambios en la apariencia de su insulina, consulte a su médico.

Humalog® es un líquido claro e incoloro de aspecto y consistencia acuosos. No utilice **Humalog®** si el líquido tiene aspecto turbio, espeso, ligeramente coloreado o si se visualizan partículas sólidas.

Humalog® Mix 25 y Humalog® Mix 50 son insulinas de aspecto turbio, luego de la re-suspensión deben presentar un aspecto uniformemente turbio o lechoso (ver MANUAL DEL USUARIO, preparación del dispositivo KwikPen).

Aplicación de la Dosis

1. Lávese las manos.
2. **Antes de inyectar su dosis de insulina, lea el MANUAL DEL USUARIO del dispositivo KwikPen**
3. Para evitar daño tisular, elija un sitio para cada inyección que esté por los menos a 1 cm (0,5 pulgadas) del sitio de la inyección anterior.
4. Limpie con alcohol la zona donde va a aplicarse la inyección.
5. Con la mano estabilice la piel afirmándola o pellizcando una zona amplia.
6. Inserte la aguja de acuerdo con lo indicado por su médico.
7. **Para inyectar Humalog siga las instrucciones de uso contenidas en el MANUAL DEL**

CDS19NOV10
v2.0 (27May11)

MARCELA ANTUÑA
CO-DIRECTORA TÉCNICA
EJECUTIVA DE INVESTIGACIÓN Y DESARROLLO

- Confidencial -

MARCELA ANTUÑA
CO-DIRECTORA TÉCNICA
EJECUTIVA DE INVESTIGACIÓN Y DESARROLLO

14/15

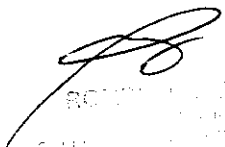
USUARIO del dispositivo KwikPen.

8. Retire la aguja y presione suavemente sobre el sitio de la inyección durante varios segundos. No frote la zona.

9. Inmediatamente después de la inyección, retire la aguja del dispositivo. Esto garantizará esterilidad y evitará goteo, reentrada de aire, y posibles obstrucciones de la aguja. Deseche la aguja de manera responsable. No vuelva a utilizar la aguja.

AGUJAS, CARTUCHOS Y DISPOSITIVOS PARA APLICACIÓN DE INSULINA NO DEBEN SER COMPARTIDOS.

4

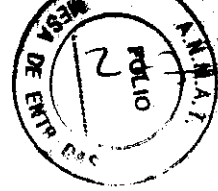

ROBERTO...
...
...
... ARGENTINA


MARCELA MARRINO
CO-DIRECTORA TECNICA
ELI LILLY INTERNAZIONALE SUC ARGENTINA

3

MANUAL DEL USUARIO

Humalog® KwikPen™
Humalog® Mix 25 KwikPen™
Humalog® Mix 50 KwikPen™



0142



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

v2.1 (27May11) **Confidencial-**

MARCELA MAURINO
CO-DIRECTORA TÉCNICA
EJECUTIVA DE INVESTIGACIÓN Y DESARROLLO

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 es mostrada en color gris. El cuerpo del dispositivo **KwikPen** es azul para indicar que éste contiene una familia de productos Humalog; a saber: Humalog, Humalog Mix 25 y Humalog Mix 50.

0142

Código de colores de la perilla dosificadora:



Humalog KwikPen
Humalog Mix 25 KwikPen
Humalog Mix 50 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 de unidades remanentes. **Estos números NO deben ser usados para calcular una dosis de insulina.**

[Handwritten signature]

- **¿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.



0142

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.**

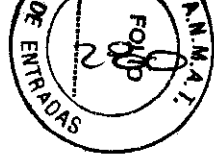
Preguntas frecuentes sobre el purgado

- **¿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 purge 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 tomar 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.



- 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 direcciones 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.

0142

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.

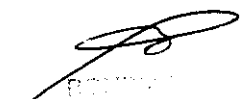
La perilla dosificadora podría ser más difícil de presionar si material extraño (suciedad, polvo, comida, insulina u otros líquidos) entra al dispositivo. Evite hacer entrar material extraño al dispositivo.

- **¿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, **preslone y mantenga presionada** la Perilla Dosificadora y **cuenta 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.



MARCELA MAURINO
COORDINADORA DE ENFERMERÍA
INSTITUTO NACIONAL DE SALUD



MARCELA MAURINO
COORDINADORA DE ENFERMERÍA
INSTITUTO NACIONAL DE SALUD



0142

- **¿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.
- **¿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.
- El dispositivo actualmente en uso no debe refrigerarse. El dispositivo actualmente en uso deberá conservarse según las instrucciones indicadas en el inserto del producto.
- 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.

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.

MARCELA MAURINO
CO-DIRECTORA TÉCNICA
EJECUTIVO DE LA FARMACIA ARGENTINA

En Argentina: 0800-444-4633

0142



Elaborado por:

Lilly France. Rue de 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° 45.940. 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
Fecha de última revisión de ANMAT: _____

Humalog, Humalog Mix25, Humalog Mix50 y KwikPen son marcas registradas de Eli Lilly and Company.

Copyright © 2006, 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.

Ultima revisión: DD/MMM/AAAA

(Handwritten mark)

(Handwritten signature)
ROMINA MARTINO
FOLIO 0142
ANMAT

(Handwritten signature)
MARCELA MAURINO
COORDINADORA TÉCNICA
FOLIO 0142
ANMAT

CM29OCT10
v2.1 (27May11)

-Confidencial-

Preparación

0142



Asegúrese de tener los siguientes artículos:

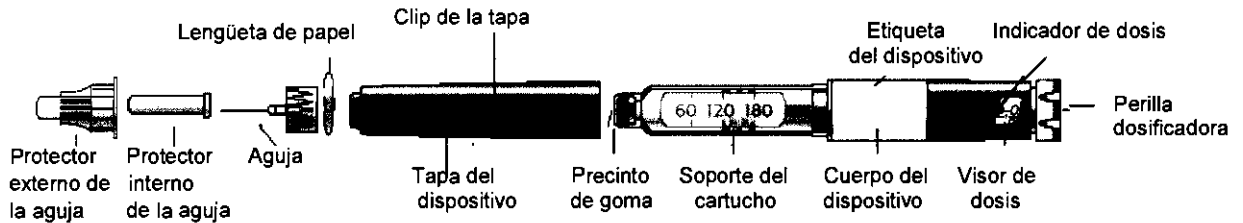
- KwikPen
- Aguja para dispositivo nueva
- Gasa con alcohol

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 Humalog KwikPen, Humalog Mix 25 KwikPen y Humalog Mix 50 KwikPen

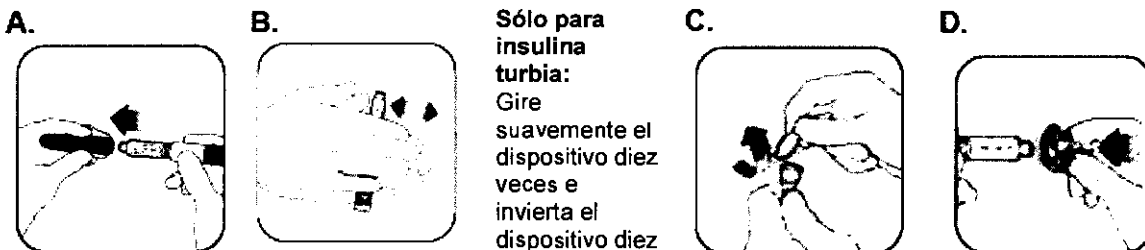


Código de colores de la perilla dosificadora:



Uso Rutinario Siga estas instrucciones para cada inyección

1. Preparación del dispositivo KwikPen



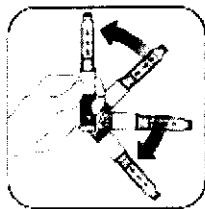
Sólo para insulina turbia:
Gire suavemente el dispositivo diez veces e invierta el dispositivo diez veces. La insulina deberá verse uniformemente mezclada

[Handwritten signature]
RODRIGO...
SELECCIONADO...
...

[Handwritten signature]
MARCELA MAURINO
CO-DIRECTORA TÉCNICA
EJ. LILLY BIOTECNOLÓGICA S.A. ARGENTINA



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

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

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

Enrosque la aguja hasta que esté asegurada.

0142

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.

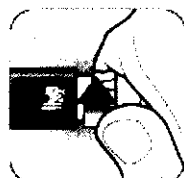
A.



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

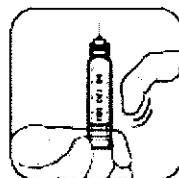
Retire el protector interno de la aguja y descártela.

B.



Marque 2 unidades girando la Perilla Dosificadora.

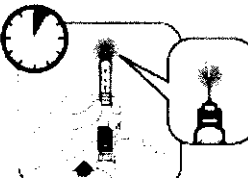
C.



Apunte el dispositivo hacia arriba.

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

D.



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

- 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.

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.

[Handwritten signature]
ROMINA...
BOLIVIA

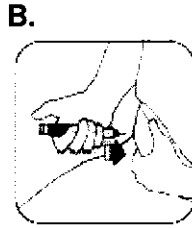
[Handwritten signature]
MARCELA MAMRÉO
COORDINADORA TÉCNICA
EJECUTIVA DE INVESTIGACIÓN Y DESARROLLO

3. Inyección de su dosis



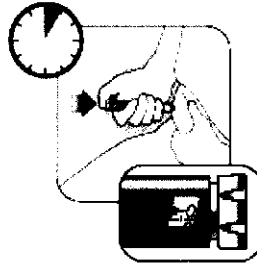
Gire la Perilla Dosificadora hasta el número de unidades que necesita inyectarse. Si marca demasiadas unidades puede corregir la dosis girando la perilla en sentido inverso.

Ejemplo: se muestran 10 unidades.



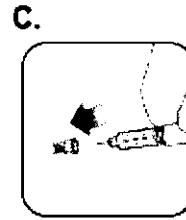
Insertar la aguja en la piel utilizando la técnica de inyección recomendada por su profesional de la salud.

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



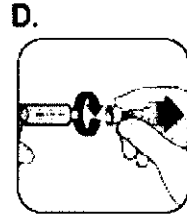
Para liberar la dosis completa, mantenga presionada la Perilla Dosificadora y cuente **lentamente hasta 5**. Retire la aguja de la piel.

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

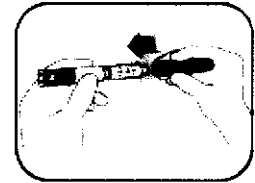


Vuelva a colocar cuidadosamente el protector externo de la aguja.

Nota: Retire la aguja después de cada inyección para que no ingrese aire 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 permitirá marcar más unidades que las que quedan en el dispositivo.

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

[Handwritten signature]
 ROBERTO...
 ...

[Handwritten signature]
 MARCELA TAUBIRO
 COORDINADORA DE ENFERMERIA
 EN EL ILLUMINADO DE LA UNIDAD

0142



(Proyecto de Prospecto)

Humalog®

Insulina Lispro

(Origen ADN recombinante)

100 U/ml

Solución inyectable subcutánea

Humalog® Mix 25

25% Insulina Lispro – 75% Insulina Lispro protamina

(Origen ADN recombinante)

100 U/ml

Suspensión inyectable subcutánea

Humalog® Mix 50

50% Insulina Lispro – 50% Insulina Lispro protamina

(Origen ADN recombinante)

100 U/ml

Suspensión inyectable subcutánea

Venta Bajo Receta.

Industria Italiana (Humalog® y Humalog® Mix 25)

Industria Francesa (Humalog® Mix 50)

FORMULA

Cada ml de **HUMALOG®** contiene:

Insulina Lispro (origen ADN recombinante).....	100 U
Excipientes (Fosfato dibásico de sodio, glicerol, metacresol, Oxido de Zinc y agua para inyectables) c.s.p.....	1.0 ml

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. Cada cartucho contiene 3 ml.

Cada ml de **HUMALOG® MIX 25** contiene:

Insulina Lispro (origen ADN recombinante).....	25 U
Insulina Lispro protamina (origen ADN recombinante).....	75 U
Excipientes (Fosfato dibásico de sodio, glicerol, fenol, metacresol, sulfato de protamina, óxido de zinc y agua para inyectables) c.s.p.....	1.0 ml

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. Cada cartucho contiene 3 ml.

1/16

CDS19NOV10
V4.0 (14SEP11)

- Confidencial-

MARCELA MAURIÑO
CO-DIRECTORA TÉCNICA
DIRECCIÓN NACIONAL DE REGISTRO

0142



Cada ml de **HUMALOG® MIX 50**** contiene:

- Insulina Lispro (origen ADN recombinante).....50 U
- Insulina Lispro protamina (origen ADN recombinante).....50 U
- Excipientes (Fosfato dibásico de sodio, glicerol, fenol, metacresol, sulfato de protamina, óxido de zinc y agua para inyectables) c.s.p..... 1.0 ml

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. Cada cartucho contiene 3 ml.

**** Presentación solo disponible en Argentina y Colombia.**

CLASIFICACIÓN TERAPÉUTICA

Análogo de insulina humana (Origen ADN recombinante).

ACCION TERAPEUTICA

Humalog® (Insulina Lispro [origen ADNr]) es un análogo de la insulina humana de origen ADN recombinante que es un agente hipoglucemiante de acción rápida.

Humalog® Mix25 (25% de insulina lispro y 75% de insulina lispro protamina [origen ADNr]) y Humalog® Mix50 (50% de insulina lispro y 50% de insulina lispro protamina [origen ADNr]) son una combinación de insulina lispro, un agente reductor de la glucosa sanguínea de acción rápida, y de una suspensión de insulina lispro protamina, un agente reductor de la glucosa sanguínea de acción intermedia.

PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

Propiedades farmacodinámicas y farmacocinéticas

Se ha comprobado que la insulina lispro es equipotente a la insulina humana desde el punto de vista molar pero su efecto es más rápido y posee una duración más corta.

La actividad primaria de Humalog®, Humalog® Mix25 y Humalog® Mix50 es la regulación del metabolismo de glucosa. Además, todas las insulinas tienen varias acciones anabólicas y anticatabólicas en muchos tejidos del cuerpo. Dentro del tejido muscular se incluye el incremento de glucógeno, ácidos grasos, glicerol, síntesis proteica y captación de aminoácidos, mientras que disminuye la glucogenolisis, gluconeogénesis, cetogénesis, lipólisis, catabolismo proteico y la pérdida de aminoácidos.

Los estudios en voluntarios normales y pacientes con diabetes muestran que la insulina lispro tiene un comienzo de acción más rápido, llega a un pico más temprano y su actividad hipoglucemiante es de menor duración (2 a 5 horas) que la insulina humana regular. El comienzo más temprano de la actividad de la insulina lispro, aproximadamente 15 minutos después de la administración, está directamente relacionado con su velocidad de absorción más rápida. Esto permite administrar la insulina lispro más cerca de las comidas (dentro de los 15 minutos anteriores a las comidas o inmediatamente después de éstas) en comparación con la insulina regular (30 a 45 minutos antes de comer). La velocidad de la absorción de la insulina lispro y, en consecuencia, el inicio de la actividad, puede verse afectada por el sitio de inyección y otras variables.

Los ensayos clínicos en pacientes con diabetes tipo 1 y tipo 2 han demostrado un descenso de la

2/16

CDS19NOV10
V4.0 (14SEP11)

- Confidencial -

MARCELA MAURIÑO
CO-DIRECTORA TÉCNICA
DE INVESTIGACIÓN Y DESARROLLO DE FARMACOS



hiperglucemia posprandial con insulina lispro, en comparación con insulina humana soluble. Se han realizado ensayos clínicos en niños (61 pacientes de edades comprendidas entre 2 y 11 años) y en niños y adolescentes (481 pacientes de edades comprendidas entre 9 y 19 años) comparando insulina lispro con insulina humana soluble. El perfil farmacodinámico de insulina lispro en niños es similar al observado en adultos.

Se ha observado que el tratamiento con insulina lispro, cuando se utilizó con bombas de perfusión subcutánea, produjo niveles de hemoglobina glicosilada inferiores a los observados con insulina soluble. En un estudio cruzado doble ciego, después de 12 semanas de administración, la insulina lispro disminuyó los niveles de hemoglobina glicosilada un 0,37 por ciento en comparación con la insulina soluble humana que los redujo un 0,03 por ciento ($p=0,004$).

Estudios en pacientes con diabetes tipo 2 que recibían dosis máximas de sulfonilureas, han demostrado que la administración concomitante de insulina lispro reduce de forma significativa la HbA1c, en comparación con aquellos que recibieron únicamente sulfonilureas. Podría también esperarse la reducción de la HbA1c con otros productos con insulina, p. ej. insulina regular o isófana.

Los ensayos clínicos en pacientes con diabetes tipo 1 y tipo 2 han demostrado un número reducido de episodios de hipoglucemia nocturna con insulina lispro, en comparación con insulina humana soluble.

En algunos estudios, la reducción de la hipoglucemia nocturna se asoció con un aumento de los episodios de hipoglucemia diurna.

El deterioro de la función renal o hepática no afecta a la respuesta glucodinámica a la insulina lispro.

Las diferencias glucodinámicas entre insulina lispro e insulina humana soluble, medidas durante un procedimiento de *clamp* de glucosa, se mantuvieron sobre un rango amplio de la función renal. La farmacocinética de la insulina lispro refleja un compuesto que es absorbido rápidamente, y alcanza niveles sanguíneos máximos entre los 30 a 70 minutos tras la inyección subcutánea. Cuando se considera la relevancia clínica de estas cinéticas, es más apropiado examinar las curvas de utilización de glucosa.

En pacientes con deterioro renal, la insulina lispro mantiene una absorción más rápida en comparación con la insulina humana soluble. En pacientes con diabetes tipo 2, sobre un amplio rango de la función renal las diferencias farmacocinéticas entre insulina lispro e insulina humana soluble generalmente se mantuvieron, mostrándose independientes de la función renal. En pacientes con deterioro hepático, la insulina lispro mantiene una absorción y una eliminación más rápidas, en comparación con la insulina humana soluble.

Datos preclínicos sobre seguridad

En tests *in vitro*, incluyendo estudios de unión a los receptores de insulina y efectos sobre células en crecimiento, la insulina lispro se comportó de una forma muy parecida a la insulina humana. Otros estudios demuestran que la disociación de la insulina lispro respecto a la unión al receptor de insulina es equivalente a la de la insulina humana. Los estudios de toxicología aguda, durante un mes y durante 12 meses no revelaron datos de toxicidad significativos.

En estudios con animales, la insulina lispro no indujo anomalías en la fertilidad, embriotoxicidad o teratogenicidad.

INDICACIONES

Humalog® está indicada en el tratamiento de adultos y niños con diabetes mellitus para el control de la hiperglucemia. La insulina Lispro también está indicada para la estabilización inicial del paciente con diabetes mellitus.

Humalog® Mix 25 y Humalog® Mix 50 está indicada para el tratamiento de pacientes con diabetes mellitus que requieren insulina para mantener una homeostasis normal de la glucosa.

CONTRAINDICACIONES

Humalog®, Humalog® Mix25 y Humalog® Mix50 están contraindicadas durante episodios de hipoglucemia.

Humalog®, Humalog® Mix25 y Humalog® Mix50 están contraindicadas en pacientes con hipersensibilidad a insulina lispro o a cualquiera de los excipientes que se encuentran en la formulación.

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

Humalog® Mix 25 y Humalog® Mix 50 no se deben administrar por vía intravenosa en ninguna circunstancia

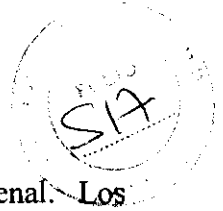
La decisión de modificar el tipo o marca de insulina administrada a un paciente, debe tomarse bajo estricta supervisión médica. Los cambios en la concentración, nombre comercial (fabricante), tipo (regular, NPH, lenta, etc), especie (animal, humana, análogo de insulina humana), y/o método de fabricación (DNA recombinante versus insulina de origen animal) puede dar lugar a la necesidad de un cambio en la dosis.

Para insulinas de acción rápida, cualquier paciente que también esté en tratamiento con una insulina basal, debe ajustar la dosis de ambas insulinas para obtener un control glucémico adecuado a lo largo del día, especialmente de la glucemia nocturna y en ayunas.

Entre las circunstancias que pueden hacer que los síntomas tempranos de alarma de hipoglucemia sean diferentes o menos pronunciados se puede citar la diabetes de larga duración, el tratamiento intensivo con insulina, las enfermedades nerviosas asociadas a la diabetes o los medicamentos, como por ej. betabloqueadores.

Algunos pacientes que han experimentado reacciones hipoglucémicas tras el cambio de insulina animal a insulina humana comunicaron que los síntomas tempranos de alarma hipoglucemia fueron menos pronunciados o diferentes de los que experimentaban con su insulina previa. La falta de corrección de las reacciones hipoglucémicas o hiperglucémicas puede ser causa de pérdida de conciencia, coma o éxitus.

El uso de dosis que no sean adecuadas o la interrupción del tratamiento, especialmente en diabéticos insulino-dependientes, puede producir hiperglucemia y cetoacidosis; estas situaciones pueden ser potencialmente letales.



Los requerimientos de insulina pueden disminuir en presencia de deterioro renal. Los requerimientos de insulina pueden disminuir en pacientes con deterioro hepático producido tanto por reducción de la capacidad de glucogénesis como por reducción de la degradación de insulina. Sin embargo en pacientes con deterioro hepático crónico, un aumento de la resistencia insulínica puede dar lugar a un incremento de los requerimientos insulínicos.

Los requerimientos de insulina pueden aumentar durante una enfermedad o por alteraciones emocionales.

También puede ser necesario un ajuste de la dosis de insulina si los pacientes aumentan su actividad física o modifican su dieta habitual. El ejercicio físico realizado inmediatamente después de las comidas puede aumentar el riesgo de hipoglucemia. Una de las consecuencias de la farmacodinámica de los análogos de insulina de acción rápida es que la hipoglucemia, si se produce, puede ocurrir de forma más temprana después de la inyección que con insulina humana soluble.

Si el producto normalmente prescrito es el vial de 40 U/mL, no debe sacarse la insulina de un cartucho de 100 U/mL usando una jeringa de 40 U/mL.

Combinación de Humalog®, Humalog® Mix 25 o Humalog Mix® 50 con pioglitazona

Cuando pioglitazona fue utilizada en combinación con insulina se notificaron casos de insuficiencia cardíaca, especialmente en pacientes con factores de riesgo de desarrollar insuficiencia cardíaca. Esto deberá tenerse en cuenta, si se considera el tratamiento combinado de pioglitazona y Humalog®, pioglitazona y Humalog® Mix 25 o pioglitazona y Humalog® Mix 50. Si se utiliza la combinación, se deberá vigilar en los pacientes la aparición de signos y síntomas de insuficiencia cardíaca, ganancia de peso y edema. Se deberá retirar el tratamiento con pioglitazona si tiene lugar cualquier deterioro de los síntomas cardíacos.

Humalog®.- Sólo se debe utilizar en niños como tratamiento de elección a insulina soluble, cuando se considere que la acción rápida de la insulina puede resultar beneficiosa; por ej. los tiempos de inyección en relación con las comidas.

Humalog® Mix25 y Humalog® Mix 50.- Se podría considerar la administración de insulina lispro en niños menores de 12 años sólo en el caso de un beneficio esperado, en comparación con insulina soluble.

Uso durante embarazo y lactancia

Este medicamento debe ser usado durante el embarazo sólo si es estrictamente necesario.

Los datos sobre la exposición en un gran número de embarazos no indican ningún efecto adverso de insulina lispro durante el embarazo ni en el feto o recién nacido. Sin embargo, no se han realizado estudios adecuados y bien controlados en mujeres embarazadas.

Es esencial mantener un buen control de la paciente tratada con insulina (diabetes insulino dependiente o diabetes gestacional) durante todo el embarazo. Los requerimientos de insulina usualmente caen durante el primer trimestre y aumentan durante el segundo y tercer trimestre. Las pacientes con diabetes deben ser aconsejados para informar a su doctor si están embarazadas o esperando un embarazo. Puede ser necesaria información sobre contracepción (prevención del embarazo), debido a los problemas que pueden ocurrir en pacientes con diabetes durante el embarazo. Una cuidadosa monitorización del control glucémico, así como de la salud general, son esenciales en las pacientes embarazadas con diabetes.

Las pacientes en período de lactancia tal vez requieran ajustes en la dosis de insulina, la dieta o ambas cosas. No se sabe si se excreta insulina lispro o suspensión de insulina lispro protamina en cantidades significativas en la leche materna. Muchas drogas, incluyendo la insulina humana, se excretan en la leche materna.

Efectos en la habilidad de conducir y utilizar máquinas

El uso apropiado de las dosis terapéuticas correctas de Humalog®, Humalog® Mix25 y Humalog® Mix50 no tiene ningún efecto conocido en la conducción o el uso de maquinarias.

La habilidad del paciente para concentrarse y reaccionar puede verse afectada como resultado de la hipoglucemia. Esto puede representar un riesgo en situaciones donde estas habilidades son de especial importancia (p.ej. conducir un automóvil u operar maquinarias).

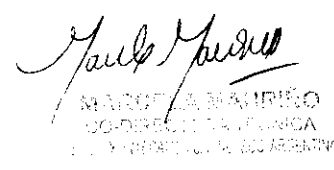
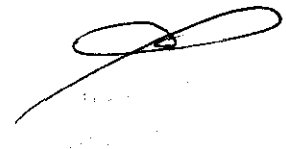
Debe advertirse a los pacientes que extremen las precauciones para evitar una hipoglucemia mientras conducen, esto es particularmente importante en aquellos pacientes con una reducción en su capacidad para percibir los síntomas de una hipoglucemia o que padecen hipoglucemia recurrente. Se considerará la conveniencia de conducir en estas circunstancias.

INTERACCIÓN CON OTROS MEDICAMENTOS Y OTRAS FORMAS DE INTERACCIÓN

El médico debería ser consultado cuando se utilicen otros medicamentos además de **Humalog®**, **Humalog® Mix25** y **Humalog® Mix 50**. (ver ADVERTENCIAS y PRECAUCIONES)

Los requerimientos de insulina pueden aumentar por la acción de otros fármacos con actividad hiperglucémica, tales como anticonceptivos orales, corticoides o terapia de reemplazo tiroideo, danazol, estimulantes beta₂ (tal como ritodrina, salbutamol, terbutalina).

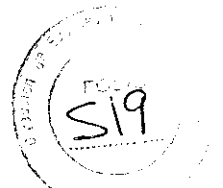
Los requerimientos de insulina pueden disminuir en presencia de medicamentos con actividad hipoglucemiante, tales como hipoglucemiantes orales, salicilatos (por ejemplo, ácido acetilsalicílico), antibióticos del tipo de las sulfamidas, ciertos antidepresivos (inhibidores de la monoaminoxidasa, inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina), inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (captopril, enalapril), bloqueadores de los receptores de angiotensina II, betabloqueantes, octreotida o alcohol.



MARÍA A. MAURINO
COORDINADORA DE ATENCIÓN
AL PACIENTE Y RELACIONES PÚBLICAS
COMISIÓN FEDERAL DE REGULATORIA

6/16

0142



INCOMPATIBILIDADES

No se han estudiado los efectos de la mezcla de la insulina lispro con las insulinas de origen animal.

No se ha estudiado la mezcla de Humalog® Mix25 ni de Humalog® Mix50 con otras insulinas. En ausencia de estudios de compatibilidad, éste medicamento no debe mezclarse con ningún otro.

REACCIONES ADVERSAS

Los efectos adversos posiblemente asociados con la insulina, reportados durante los estudios clínicos fueron los siguientes:

Cuerpo en general: Reacciones alérgicas

Piel y apéndices: Reacción en el sitio de inyección, lipodistrofia, prurito, erupción cutánea, lipoatrofia y lipohipertrofia en el sitio de inyección.

Otros: Hipoglucemia, hipocalcemia, 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)

La hipoglucemia es el efecto indeseable más frecuente de la terapia con insulina que puede sufrir el paciente con diabetes. La hipoglucemia severa puede conducir a la pérdida del conocimiento y, en casos extremos, a la muerte (ver *Advertencias*). No se dispone de datos específicos sobre frecuencia de hipoglucemia, dado que la hipoglucemia es el resultado tanto de la dosis de insulina como de otros factores como por ejemplo la dieta y ejercicio del paciente.

La alergia local, que es frecuente (1/100 a <1/10), se manifiesta como enrojecimiento, hinchazón o prurito en el sitio de inyección. Estas reacciones menores por lo general se resuelven en pocos días a pocas semanas. En algunos casos, estas reacciones pueden estar relacionadas con factores distintos a la insulina, como irritantes en el agente de limpieza de la piel o mala técnica de inyección.

La alergia sistémica a la insulina es rara (1/10,000 a <1/1,000) pero potencialmente más grave. La alergia generalizada a la insulina puede ocasionar erupción cutánea en todo el cuerpo, dificultad para respirar (disnea), respiración jadeante (sibilancias), reducción de la presión arterial (hipotensión), taquicardia o sudoración. Los casos severos de reacción alérgica generalizada pueden hacer peligrar la vida.

POSOLOGIA Y FORMA DE ADMINISTRACION

La dosis debe ser recomendada por el médico, según los requerimientos del paciente.

Humalog®, Humalog® Mix25 y Humalog® Mix 50 puede ser administrado poco antes de las comidas. Cuando sea necesario pueden ser administradas poco después de las comidas.

Los preparados de **Humalog®** deben ser administrados por vía subcutánea o por bomba de perfusión subcutánea continua y puede aunque no es recomendable, ser administrado por inyección intramuscular.

Cuando sea necesario se puede inyectar **Humalog®** por vía intravenosa, por ejemplo, para controlar los niveles de glucosa en sangre durante una cetoacidosis, enfermedades agudas o

CDS19NOV10
V4.0 (14SEP11)

- Confidencial -

MARGELA LAURINO
REGISTRADA FARMACIA
CALLE DE LA LINDA 5000

7/16



durante un proceso quirúrgico y en el postoperatorio.

Humalog® Mix25 y Humalog® Mix 50 sólo se pueden administrar por inyección subcutánea. No se debe administrar **Humalog® Mix25** ni **Humalog® Mix 50** por vía intravenosa bajo ninguna circunstancia.

La administración subcutánea deberá realizarse en la parte superior de los brazos, los muslos, las nalgas o el abdomen. Deberán rotarse los sitios de inyección de modo que no se utilice el mismo sitio más de aproximadamente una vez por mes para evitar la aparición de trastornos lipodistróficos.

Hay que tomar precauciones cuando se inyecte Humalog por vía subcutánea para tener la seguridad de no haber penetrado un vaso sanguíneo. Después de la inyección, no se debe realizar masaje de la zona de inyección. Los pacientes deberán ser instruidos en las técnicas de inyección correctas.

Humalog® actúa con rapidez y tiene una duración de actividad más corta (2 a 5 horas) administrado por vía subcutánea cuando se compara con insulina soluble. Este rápido comienzo de actividad permite la inyección de Humalog® (o, en caso de administrar por perfusión subcutánea continua, un bolo de Humalog®) muy próximo a las comidas.

El perfil de acción de cualquier insulina puede variar considerablemente entre diferentes personas o en diferentes momentos dentro de una misma persona. Independientemente del lugar de inyección, se mantiene el rápido comienzo de acción en comparación con la insulina humana soluble. Como sucede con todos los preparados de insulina, la duración de los efectos de Humalog depende de la dosis, lugar de inyección, perfusión sanguínea, temperatura y del ejercicio físico.

Se puede utilizar Humalog® en combinación con una insulina de acción prolongada o sulfonilureas orales, según criterio facultativo.

Uso de Humalog® en una bomba de perfusión de insulina:

Para la perfusión de insulina lispro se pueden utilizar únicamente ciertas bombas de perfusión de insulina con marcado CE. Antes de la perfusión de insulina lispro, deberían estudiarse las instrucciones de los fabricantes para cerciorarse de la idoneidad de la bomba en particular. Lea y siga las instrucciones que acompañan a la bomba de perfusión. Utilice el depósito y catéter adecuados a la bomba. Cambie el equipo de perfusión cada 48 horas. Utilice una técnica aséptica al insertar el equipo de perfusión. En el caso de que se produzca un episodio de hipoglucemia, debe interrumpirse la perfusión hasta que dicho episodio se solucione. Si se produjeran bajos niveles de glucosa en sangre graves o repetidos, avise al personal sanitario y valore la necesidad de reducir o interrumpir la perfusión de insulina. El mal funcionamiento de la bomba o la obstrucción del equipo de perfusión pueden provocar una subida rápida de los niveles de glucosa. Si se sospecha que el flujo de insulina pudiera haberse interrumpido, siga las instrucciones del prospecto del dispositivo y, si fuese necesario, póngase en contacto con un profesional de la

8/16

CDS19NOV10
V4.0 (14SEP11)

- Confidencial -

Paulo Gaudin
 ASOCIACIÓN URUGUAYA
 DE ENFERMEROS Y ENFERMAS
 DE PROFESIONES DE LA SALUD

salud. Humalog® no se debe mezclar con ninguna otra insulina cuando se utilice con una bomba de perfusión de insulina.

Administración intravenosa de Humalog®: La inyección intravenosa de insulina lispro debe realizarse siguiendo la práctica clínica normal para inyecciones intravenosas, por ejemplo a través de un bolo intravenoso o mediante un sistema de perfusión. Se requiere la monitorización frecuente de los niveles de glucosa en sangre. Los sistemas de perfusión a concentraciones a partir de 0.1U/ml hasta 1.0 U/ml de insulina lispro en cloruro de sodio al 0.9% o dextrosa al 5% son estables a temperatura ambiente durante 48 horas. Se recomienda que el sistema se purgue antes de comenzar la perfusión al paciente.

Tras la administración de Humalog® Mix25 y Humalog® Mix 50 por vía subcutánea, se observa un comienzo de acción rápido y un pico temprano de actividad similar al de Humalog®. Esto permite administrar Humalog® Mix25 y Humalog® Mix 50 muy próximo a una comida. La duración de acción de la suspensión lispro protamina (BASAL), componente de Humalog® Mix25 y Humalog® Mix 50 es similar al de la insulina basal (NPH).

Indicaciones de re-suspensión y administración:

Rotar el dispositivo suavemente entre las palmas de ambas manos 10 veces. Luego, invertir 180° el dispositivo 10 veces. La insulina deberá verse uniformemente mezclada. Una vez mezclada la insulina deberá tener un aspecto uniformemente turbio o lechoso. De no ser así, repetir los pasos anteriores hasta que se mezcle el contenido. Se deberán examinar los dispositivos con frecuencia. No utilizarlos si su contenido sigue visiblemente separado tras la mezcla. No usar si hay grumos. No usar si se pegan partículas sólidas blancas al fondo o al costado del soporte del cartucho del dispositivo, dándole un aspecto cristalizado. Siga las indicaciones del Manual de Uso del dispositivo.

SOBREDOSIS

Acudir al médico inmediatamente.

Las insulinas no tienen una definición específica de sobredosificación porque las concentraciones séricas de glucosa son el resultado de interacciones complejas entre los niveles de insulina, disponibilidad de glucosa y otros procesos metabólicos. La hipoglucemia puede producirse como resultado de un exceso de actividad insulínica en relación con la ingesta de alimentos y el gasto energético.

La sobredosis de insulina puede ocasionar hipoglucemia con síntomas acompañantes que pueden incluir apatía o desgano, confusión, palpitaciones, sudoración, vómitos y cefalea.

Puede haber hipoglucemia como resultado de un exceso de actividad de la insulina en relación con el consumo de alimentos, el gasto de energía o las dos cosas. También puede ocurrir hipoglucemia si se usa insulina en conjunto con otro medicamento para la diabetes; si se atrasa o se omite una comida, si el paciente hace mas ejercicio de lo usual, si bebe alcohol, o no ha podido ingerir alimentos por tener nauseas, vómitos o diarrea. Por lo general se puede tratar los casos leves de hipoglucemia con glucosa oral. Tal vez hagan falta ajustes en las dosis del fármaco, los patrones alimentarios o el ejercicio. Los episodios más severos que incluyan coma, convulsiones o deterioro neurológico se pueden tratar con glucagón intramuscular/subcutáneo o glucosa intravenosa concentrada. Tal vez haga falta un consumo de hidratos de carbono y observación clínica, ya que la hipoglucemia puede repetirse después de una aparente recuperación clínica. Los pacientes que no responden a glucagón, deben recibir una solución intravenosa de glucosa. El

9/16

CDS19NOV10
V4.0 (14SEP11)

- Confidencial-

Paula García
MARCELA MALUINO
COORDINADORA TÉCNICA
SECRETARÍA DE SALUD PÚBLICA
GOBIERNO DE LA CIUDAD DE BUENOS AIRES

paciente debe recibir alimentos tan pronto como recobre la conciencia, si la perdió.

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

Envases no usados (cerrados): Los cartuchos de Humalog®, Humalog® Mix 25 y Humalog® Mix 50 no usados deben conservarse en refrigeración entre 2°C y 8°C en su envase original. No congelar. No utilice los cartuchos de Humalog®, Humalog® Mix25 y Humalog® Mix 50 que hayan sido congelados. Protéjase de la luz solar directa o calor excesivo.

Envases en uso: Los cartuchos de Humalog® en uso no deben refrigerarse. Los cartuchos de Humalog® en uso pueden mantenerse a temperatura ambiente inferior a 30°C **hasta por 28 días como máximo**, pasado este tiempo deben ser descartados incluso si todavía contiene algo de producto.

Los cartuchos de Humalog® Mix25 y Humalog® Mix 50 en uso deben refrigerarse. Si no es posible la refrigeración, los cartuchos de Humalog® Mix 25 y Humalog® Mix 50 en uso pueden mantenerse a temperatura ambiente inferior a 30°C **hasta por 28 días como máximo**, pasado este tiempo deben ser descartados incluso si todavía contiene algo de producto.

No utilice los cartuchos de Humalog® Humalog® Mix 25 y Humalog® Mix 50 en uso que hayan sido congelados. 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.

PRESENTACIONES

Envases conteniendo 5 cartuchos de 3,0 ml cada uno.

Elaborado por:

Lilly France S.A.S., Rue du Colonel Lilly, F-67640 Fegersheim, Francia (Humalog® Mix 50).

Eli Lilly Italia SpA. Vía Gramsci 731-733. Sesto Fiorentino 50019. Florencia – Italia (Humalog® y Humalog® Mix 25).

Argentina: Venta bajo receta. Medicamento autorizado por el Ministerio de Salud. Cert. No. 45.940. 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.

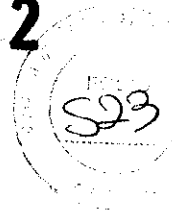
Fecha de última revisión ANMAT: __/__/__

CDS19NOV10
V4.0 (14SEP11)

- Confidencial -

10/16

Marcos Centanni
MARCOS CENTANNI
DIRECTOR TÉCNICO
FARMACIA Y LICENCIATURA EN QUÍMICA



INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE

PROBLEMAS COMUNES DE LA DIABETES

Hipoglucemia (Reacción a la insulina)

La hipoglucemia (muy poca glucosa en la sangre) es uno de los efectos adversos más frecuentes que experimentan quienes utilizan insulina. La misma puede ser causada por:

1. Omitir o demorar las comidas
2. Administrar demasiada insulina (sobredosis)
3. Hacer ejercicios o trabajar más de lo habitual
4. Infección o enfermedad (especialmente con diarrea o vómitos)
5. Cambio en la necesidad de insulina del organismo.
6. Enfermedades de las glándulas suprarrenal, hipofisaria o tiroidea, o progresión de enfermedad renal o hepática.
7. Interacciones con otras drogas que disminuyen el nivel de glucosa en sangre, tales como hipoglucemiantes por vía oral, salicilatos (por ejemplo, ácido acetil salicílico), sulfas, y ciertos antidepresivos.
8. Consumo de bebidas alcohólicas.

Repentinamente pueden producirse síntomas de hipoglucemia leves a moderados, y los mismos pueden ser:

- sudoración
- somnolencia
- vértigo
- alteraciones del sueño
- palpitaciones
- ansiedad
- temblor
- visión borrosa
- apetito
- habla dificultosa
- insomnio
- estado de ánimo depresivo
- hormigueo en manos, pies, labios o lengua
- irritabilidad
- mareos
- comportamiento anormal
- incapacidad de concentración
- marcha inestable
- cefalea
- cambios de la personalidad

Los signos de hipoglucemia severa pueden ser

- desorientación
- convulsiones
- inconsciencia
- muerte

Por lo tanto, es importante recibir ayuda inmediata. Los primeros síntomas de hipoglucemia pueden ser diferentes o menos pronunciados bajo ciertas condiciones, tales como duración prolongada de la diabetes, enfermedad diabética del SNC, medicamentos como los betabloqueantes, cambio en los preparados insulínicos, o intensificación del control de la diabetes (3 o más inyecciones de insulina por día).

Unos pocos pacientes que han experimentado reacciones hipoglucémicas después de pasar de insulina de origen animal a insulina humana han informado que los primeros síntomas de advertencia de hipoglucemia fueron menos pronunciados o distintos de los experimentados con la insulina anterior.

Sin el reconocimiento de los primeros síntomas de alarma, puede no ser posible tomar las medidas necesarias para evitar una hipoglucemia más severa. Esté alerta ante los distintos tipos de síntomas que pueden indicar hipoglucemia. Los pacientes que experimentan hipoglucemia sin síntomas de alarma tempranos deben controlar frecuentemente el nivel de glucosa en sangre, especialmente antes de actividades tales como conducir. Si el nivel de glucosa en sangre está por debajo del nivel normal de glucosa en ayunas, deberá considerar ingerir alimentos que contengan azúcar para tratar la hipoglucemia

La hipoglucemia leve a moderada puede ser tratada por medio de la ingestión de alimentos o bebidas que contienen azúcar. Los pacientes siempre deben llevar consigo algo dulce como caramelos o comprimidos de glucosa. La hipoglucemia más severa puede requerir la ayuda de otra persona. Los pacientes que no pueden ingerir azúcar por vía oral o que están inconscientes necesitan una inyección de glucagón o se les debe administrar glucosa por vía intravenosa en una institución médica.

Debe aprender a reconocer sus propios síntomas de hipoglucemia. Si no está seguro acerca de estos síntomas, deberá controlar frecuentemente el nivel de glucosa en sangre como medio para aprender a reconocer los síntomas que experimenta cuando tiene hipoglucemia.

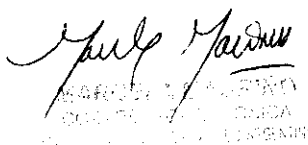
Si tiene episodios de hipoglucemia frecuentes o tiene dificultad para reconocer los síntomas, debe consultar al médico para conversar sobre los posibles cambios en el tratamiento, planes de alimentación, y/o programas de ejercicios para ayudar a evitar la hipoglucemia.

Hiper glucemia y Acidosis Diabética

Puede desarrollarse hiper glucemia (demasiada glucosa en la sangre) si el organismo tiene escasa insulina. La hiper glucemia puede originarse por:

1. Omitir la insulina o administrar menos de lo prescrito por el médico.
2. Ingerir significativamente más alimentos que los que sugiere el plan de alimentación
3. Desarrollar fiebre o infección, o cualquier otra situación tensionante.

En pacientes con diabetes insulino-dependiente, la hiper glucemia prolongada puede causar acidosis diabética. Los primeros síntomas de acidosis diabética por lo general se manifiestan gradualmente, durante un período de horas o días, e incluyen sensación de somnolencia, enrojecimiento facial, sed, pérdida del apetito, y aliento afrutado.



Con la acidosis, los análisis de orina muestran grandes cantidades de glucosa y acetona. La respiración dificultosa y un pulso rápido son los síntomas más severos.

Si no la corrige, la hiperglucemia o la acidosis diabética prolongadas pueden producir náuseas, vómitos, deshidratación, pérdida de conocimiento, o muerte. Por lo tanto, es importante obtener asistencia médica de inmediato.

Lipodistrofia

Excepcionalmente, la insulina administrada por vía subcutánea puede producir lipoatrofia (depresión cutánea) o lipohipertrofia (agrandamiento o engrosamiento del tejido). Si se observan cualquiera de estos trastornos, consulte a su médico. Un cambio en la técnica de inyección puede ayudar a aliviar el problema.

Alergia

Alergia Local -- Los pacientes ocasionalmente experimentan enrojecimiento, tumefacción y prurito en el sitio de la inyección de la insulina. Este trastorno, denominado alergia local, usualmente desaparece en el transcurso de unos pocos días a unas pocas semanas. En algunos casos, este trastorno puede estar relacionado con otros factores que no son la insulina, tales como irritantes cutáneos, agentes limpiadores o una técnica de inyección deficiente. Si tiene reacciones locales, consulte a su médico.

Alergia Sistémica -- La alergia generalizada a la insulina es menos común pero es potencialmente más seria. La misma puede causar erupción en todo el cuerpo, insuficiencia respiratoria, sibilancia, disminución de la presión arterial, aceleración del pulso, o sudación. Casos severos de alergia generalizada pueden poner en riesgo la vida. Si usted cree que tiene alergia generalizada a la insulina, comuníquelo a un médico de inmediato.

PRECAUCIONES:

Alergias: El paciente debe comunicar a su médico si alguna vez ha presentado una reacción alérgica a este medicamento o a alguna otra sustancia, ya sea alimentos, preservantes, colorantes, saborizantes u otros medicamentos.

Hiperglucemia: Puede ocurrir hiperglucemia si es que no se recibe la dosis suficiente o si se olvida de ésta, si ha comido en exceso, si no ha seguido su dieta, si tiene fiebre o un estado infeccioso o se ha hecho menos ejercicios que el habitual. Los síntomas de la hiperglucemia incluyen: visión borrosa, somnolencia, boca seca, piel seca y enrojecida, aliento con olor frutal, pérdida de apetito, dolor de estómago, náuseas o vómitos, cansancio, alteración de la respiración (rápida y profunda), inconsciencia, sed inusual.

Otras:

- **Presencia de otras enfermedades:** El efecto de un medicamento puede modificarse por la presencia de una enfermedad, dando lugar a efectos no deseados, algunos de ellos severos. Comuníquese a su médico si padece de alguna enfermedad principalmente en los siguientes casos: diarrea, vómito, insuficiencia adrenal, insuficiencia pituitaria (estas condiciones pueden producir hipoglucemia y por lo tanto disminuir la cantidad de insulina que usted necesita), fiebre o infección (estas condiciones pueden producir hiperglucemia y por lo tanto aumentar la cantidad de insulina que usted necesita). Usted y su médico deben establecer un plan diario para la enfermedad para que lo aplique en caso que esté enfermo. Cuando está enfermo, controle

0142



frecuentemente la sangre y la orina y llame al médico conforme a lo indicado.

- **Viajes:** En caso de viajes; mantenga una prescripción reciente de su médico y su historial médico con usted, esté preparado para una emergencia del modo habitual, tenga en cuenta los cambios de zona horaria y mantenga su horario de comidas lo más próximo a su horario habitual.
- **En caso de combinación con pioglitazona:** Algunos pacientes con diabetes mellitus tipo 2 de larga duración y enfermedad cardíaca o ictus previo, que fueron tratados con pioglitazona e insulina, desarrollaron insuficiencia cardíaca. Informe a su médico, lo antes posible, si tiene signos de insuficiencia cardíaca tales como dificultad para respirar, aumento rápido en el peso o inflamación localizada (edema).
- **En caso de emergencia:** Puede haber algún momento en que usted necesite ayuda de emergencia por algún problema causado por su diabetes. Usted debe estar preparado para estas emergencias. Los siguientes consejos pueden ser de utilidad:
 - Usar algún tipo de identificación, por Ej. una tarjeta que señale que usted es diabético.
 - Llevar una lista de todos sus medicamentos.
 - Llevar consigo insulina y jeringas desechables en caso que ocurra un gran aumento de sus niveles de glucosa en sangre.
 - Mantener a mano dulces, alguna bebida no diet o miel en caso que ocurra una disminución de sus niveles de glucosa en sangre.

Los factores que pueden afectar la dosis de Humalog®, Humalog® Mix 25 o Humalog® Mix 50 son:

Embarazo

Es especialmente importante un buen control de la diabetes para usted y para el neonato. El embarazo puede dificultar el control de la diabetes. Si planea tener un bebé, o está embarazada, o está en período de lactancia, consulte a su médico.

Medicación

Los requerimientos de insulina pueden aumentar si está tomando otras drogas con actividad hiperglucémica, tales como anticonceptivos orales, corticoesteroides, o terapia de reemplazo tiroideo. Los requerimientos de insulina pueden disminuir en presencia de drogas con actividad hipoglucémica, tales como hipoglucemiantes orales, salicilatos (por ejemplo, ácido acetil salicílico), sulfas, y ciertos antidepresivos.

Su médico está informado de otras medicaciones que pueden afectar el control de su diabetes por lo tanto siempre informe a su médico acerca de las medicaciones que toma.

Humalog® puede administrarse en combinación con sulfonilureas orales según indicación médica. Los estudios han demostrado que en los pacientes con diabetes tipo II que se encuentran medicados con dosis orales máximas de sulfonilureas, la adición de Humalog® reduce significativamente la HbA1c comparados con los pacientes que continúan con la terapia oral solamente.

Ejercicio

El ejercicio puede disminuir la necesidad de insulina del organismo durante la actividad y por algún tiempo después de la misma. El ejercicio también puede acelerar el efecto de una dosis de Humalog®, Humalog® Mix 25, o Humalog® Mix 50 especialmente si el ejercicio involucra el sitio de la inyección. Hable con su médico para determinar la manera de ajustar el régimen para

14/16

CDS19NOV10
V4.0 (14SEP11)

- Confidencial -

MINISTERIO DE SALUD
BO. BOLIVIA, LA PAZ
14/11/2010

0172



adecuarlo al ejercicio.

POSOLOGÍA y FORMA DE ADMINISTRACIÓN

El médico le ha indicado qué insulina utilizar, qué cantidad, cuándo y con qué frecuencia inyectarla. Debido a que los casos de diabetes son diferentes en cada paciente, este esquema ha sido individualizado para usted.

Su dosis habitual de Humalog®, Humalog® Mix25 o Humalog® Mix 50 puede ser afectada por cambios en la alimentación, actividad o esquema laboral. Siga cuidadosamente las instrucciones de su médico para tomar en consideración estos cambios. El médico determina las dosis de Humalog®, Humalog® Mix25 o Humalog® Mix 50 según los requisitos del paciente (necesidades metabólicas, hábitos alimenticios y otras variables de estilo de vida).

El inicio rápido de la actividad de la insulina lispro permite que se administre Humalog® o Humalog® Mix25 o Humalog® Mix 50 más cerca de las comidas (dentro de los 15 minutos anteriores a las comidas o bien inmediatamente después de estas) en comparación con las combinaciones de insulina que contienen insulina regular (30 a 45 minutos antes de la comida).

INSTRUCCIONES DE USO

Siempre verifique que el estuche y la etiqueta del cartucho de **Humalog®, Humalog® Mix 25 o Humalog® Mix 50** que se le entregue en la farmacia, corresponda a lo que su médico le ha indicado. Se deberá examinar el cartucho de Humalog®, Humalog® Mix 25 o Humalog® Mix 50 con frecuencia a fin de comprobar que el aspecto del cartucho y de la insulina contenida en el mismo se mantienen inalterados.

Siempre verifique el aspecto del cartucho de **Humalog®, Humalog® Mix 25 o Humalog® Mix 50** antes de utilizarlo, y si observa algo inusual en su aspecto o detecta cambios en la apariencia de su insulina, consulte a su médico.

Humalog® es un líquido claro e incoloro de aspecto y consistencia acuosos. No utilice **Humalog®** si el líquido tiene aspecto turbio, espeso, ligeramente coloreado o si se visualizan partículas sólidas.

Humalog® Mix 25 y Humalog® Mix 50 son de aspecto turbio, luego de la re-suspensión deben presentar un aspecto uniformemente turbio o lechoso.

Indicaciones de re-suspensión y administración para Humalog® Mix 25 y Humalog® Mix 50:

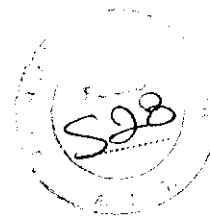
Rotar 10 veces el cartucho entre las palmas de ambas manos. Sosteniendo el cartucho por un extremo, invertirlo en 180 grados lentamente 10 veces para permitir que la cuenta de vidrio se desplace por el largo completo del cartucho con cada inversión. Una vez mezclada la insulina deberá tener un aspecto uniformemente turbio o lechoso. De no ser así, repetir los pasos anteriores hasta que se mezcle el contenido. Se deberá examinar los cartuchos de insulina con frecuencia. No utilizar si la sustancia de insulina (el material blanco) sigue visiblemente separada del líquido tras mezclarla. No usar si hay grumos en la insulina después de mezclarla. No usar si se pegan partículas sólidas blancas al fondo o al costado del cartucho, dándole un aspecto cristalizado.

Coloque el cartucho de Humalog®, Humalog® Mix 25 o Humalog® Mix 50 dentro del

15/16

CDS19NOV10
V4.0 (14SEP11)

- Confidencial-



dispositivo para administración de insulina y siga sus instrucciones del uso.

Preparación de un Cartucho de Humalog®, Humalog® Mix 25 o Humalog® Mix 50 para su Inserción en un Dispositivo para administración de Insulina.

1. Lávese las manos.
2. Antes de insertar el cartucho de Humalog®, Humalog® Mix 25 o Humalog® Mix 50 en el dispositivo, examínelo para cerciorarse de que el contenido cumple con las apariencias antes descritas. No utilice los cartuchos si observa algo inusual en su aspecto o detecta cambios en la apariencia de su insulina y consulte a su médico.
3. Siga cuidadosamente las instrucciones del fabricante del dispositivo para cargar el cartucho en dicho dispositivo.

Aplicación de la Dosis

1. Lávese las manos.
2. Limpie con una torunda de algodón embebida en alcohol la superficie de goma expuesta en el extremo del cartucho que tiene la tapa de metal.
3. Examine el contenido de los cartuchos. No utilice los cartuchos si observa algo inusual en su aspecto o detecta cambios en la apariencia de su insulina y consulte a su médico.
4. Siga las instrucciones del fabricante del dispositivo para insertar la aguja.
5. Mantenga el dispositivo con la aguja hacia arriba. Si hay burbujas grandes, dar un ligero golpecito al costado del dispositivo para que las mismas floten hacia arriba. Elimine las burbujas y el aire de la aguja deprimiendo el émbolo hasta la marca de una dosis de 2 unidades establecida en el dispositivo. Repita este paso si es necesario hasta que aparezca una gota de Humalog®, Humalog® Mix 25 o Humalog® Mix 50 en el extremo de la aguja.
6. Para evitar daño tisular, elija un sitio para cada inyección que esté por los menos a 1 cm (0,5 pulgadas) del sitio de la inyección anterior.
7. Limpie con alcohol la zona donde va a aplicarse la inyección.
8. Con la mano estabilice la piel afirmándola o pellizcando una zona amplia.
9. Inserte la aguja de acuerdo con lo indicado por su médico.
10. Para inyectar Humalog®, Humalog® Mix 25 o Humalog® Mix 50 siga las instrucciones del fabricante del dispositivo.
11. Retire la aguja y presione suavemente sobre el sitio de la inyección durante varios segundos. No frote la zona.
12. Inmediatamente después de la inyección, retire la aguja del dispositivo. Esto garantizará esterilidad y evitará goteo, reentrada de aire, y posibles obstrucciones de la aguja. Deseche la aguja de manera responsable. No vuelva a utilizar la aguja.

AGUJAS, CARTUCHOS Y DISPOSITIVOS PARA ADMINISTRACIÓN DE INSULINA NO DEBEN SER COMPARTIDOS.

Yank Mardus
 MARCO A. MARDUS
 GOVERNADOR
 DEL ESTADO DE CALIFORNIA

16/16

CDS19NOV10
V4.0 (14SEP11)

- Confidencial-