



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

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

DISPOSICIÓN N° **3744**

BUENOS AIRES, 29 JUN 2012

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-020437-11-9 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma NOVO NORDISK PHARMA ARGENTINA S.A. representante en Argentina de NOVO NORDISK A/S solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos para el producto INSULATARD FLEXPEN / INSULINA HUMANA ISOFANA - INSULATARD PENFILL / INSULINA HUMANA ISOFANA - INSULATARD / INSULINA HUMANA ISOFANA, forma farmacéutica y concentración: SUSPENSIÓN INYECTABLE 100 UI/ml, autorizado por el Certificado N° 38.987.

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 326 obra el informe técnico favorable de la Dirección de Evaluación de Medicamentos.

3.

RA
CS
✓



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

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

DISPOSICIÓN N° **3744**

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

Por ello:

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

DISPONE:

J
ARTICULO 1º. - Autorízase los proyectos de prospectos de fojas 224 a 325, desglosando de fojas 224 a 257, para la Especialidad Medicinal denominada INSULATARD FLEXPEN / INSULINA HUMANA ISOFANA - INSULATARD PENFILL / INSULINA HUMANA ISOFANA - INSULATARD / INSULINA HUMANA ISOFANA, forma farmacéutica y concentración: SUSPENSIÓN INYECTABLE 100 UI/ml, propiedad de la firma NOVO NORDISK PHARMA ARGENTINA S.A. representante en Argentina de NOVO NORDISK A/S, anulando los anteriores.

RA
ARTICULO 2º. - Practíquese la atestación correspondiente en el Certificado N° 38.987 cuando el mismo se presente acompañado de la copia autenticada de la presente Disposición.

ARTICULO 3º. - Regístrese; por mesa de entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la copia autenticada de la presente disposición conjuntamente con los prospectos, gírese al Departamento de

OC

v



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

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

DISPOSICIÓN N° 3744

Registro a los fines de adjuntar al legajo correspondiente, Cumplido,
Archívese.

PA

Expediente N° 1-0047-0000-020437-11-9

CE

DISPOSICIÓN N° 3744

nc

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

N

ORIGINAL

3744



PROYECTO DE PROSPECTO

INSULATARD® PENFILL® 100 UI/ml

INSULINA HUMANA ISÓFANA

Suspensión Inyectable

Venta bajo receta

Industria Francesa

Presentación

Insulatard® Penfill® es una suspensión acuosa blanca, turbia y estéril de insulina humana isófana (NPH) de acción intermedia.

Composición

Insulina humana, ADNr (producida por tecnología de ADN recombinante a partir de *Saccharomyces Cerevisiae*).

1 ml contiene 100 UI de insulina humana.

1 cartucho contiene 3 ml equivalentes a 300 UI.

Una UI (Unidad Internacional) corresponde a 0,035 mg de insulina humana anhidra.

Excipientes: sulfato de protamina, cloruro de zinc, glicerol, fosfato disódico dihidrato, metacresol, fenol, hidróxido de sodio, ácido clorhídrico y agua para inyección.

Acción Terapéutica

Grupo farmacoterapéutico: Drogas usadas en diabetes. Insulinas y análogos para inyección, insulina (humana) de acción intermedia. Clasificación ATC: A10A C01.

Indicaciones

Tratamiento de la diabetes mellitus.

Propiedades farmacodinámicas

El efecto hipoglucemiante de la insulina se produce cuando se une a los receptores de Insulina en células musculares y adiposas, facilitando la absorción de la glucosa e inhibiendo simultáneamente la producción hepática de glucosa.

Insulatard® es una insulina de acción intermedia.

La acción se inicia a la 1 y ½ hora, el efecto máximo se presenta entre las 4 y 12 horas siguientes a la administración, con una duración de acción aproximada de 24 horas.

Propiedades farmacocinéticas

La vida media de eliminación plasmática de la insulina es de unos pocos minutos. En consecuencia, el perfil de acción de un preparado de insulina solamente está determinado por sus características de absorción.

RA
CS

Dr. JUAN ROBERTO SOLÍS
Novo Nordisk Pharma Arg. S.A.
Director Médico
STF 2011- 8-0264-00-010-1 - Insulatard® Penfill

Farm. ROMINA L. MAGA
COORDINADORA TÉCNICA
1



ORIGINAL



Este proceso depende de varios factores (por ejemplo, la dosis de insulina, la vía y lugar de inyección, el espesor del tejido adiposo subcutáneo, el tipo de diabetes). Por lo tanto, la farmacocinética de los productos de insulina presentan una considerable variación intra e inter-pacientes.

Absorción

La máxima concentración plasmática de la insulina se alcanza de 2 a 18 horas después de la administración subcutánea.

Distribución

No se ha observado unión significativa a proteínas plasmáticas, excepto a los anticuerpos de insulina circulantes (si están presentes).

Metabolismo

La insulina humana se degrada por una proteasa específica o por otras enzimas que catabolizan la insulina y posiblemente por la disulfuro-isomerasa. Se han propuesto varios sitios de lisis (hidrólisis) en la molécula de insulina humana, pero ninguno de los metabolitos derivados es activo.

Eliminación

La vida media de eliminación terminal de la insulina ($t_{1/2}$) está determinada por la velocidad de absorción a partir del tejido subcutáneo. Por lo tanto representa una medida de la absorción y no de la eliminación de la insulina en plasma en sí misma (la insulina en sangre tiene una $t_{1/2}$ de unos pocos minutos).

A partir de los ensayos clínicos se ha estimado una $t_{1/2}$ de aproximadamente 5-10 horas.

Datos preclínicos sobre seguridad

Los datos de los estudios no clínicos no muestran riesgos especiales para los seres humanos según los estudios convencionales de farmacología de seguridad, toxicidad de dosis repetidas, genotoxicidad, potencial carcinogénico y toxicidad para la reproducción.

Posología y administración

La dosis es individual y se determina de acuerdo con las necesidades del paciente. El requerimiento individual de insulina se encuentra usualmente entre 0,3 a 1,0 UI/kg/día. El requerimiento diario de insulina puede ser mayor en pacientes con insulino-resistencia (por ejemplo: durante la pubertad o debido a la obesidad) e inferior en pacientes en los que exista una producción residual de insulina endógena. El médico determina si se necesitan una o más inyecciones diarias. Insulatard® puede utilizarse solo o en combinación con una insulina de acción rápida. En terapias intensificadas con insulina la suspensión puede ser usada como insulina basal (inyección por la noche y/o por la mañana) administrándose insulina de acción rápida con las comidas.

R/A

Dr. JOAN PABLO SOLE
Novo Nordisk Pharma Arg. S.A.

STED 0100-010-1 - Insulatard® Penfill

FARRU BOMINA L. MAGA
COORDINADORA TÉCNICA
Novo Nordisk Pharma Arg. S.A.



En pacientes con diabetes mellitus, un control óptimo de la glucemia retrasa el inicio de las complicaciones diabéticas tardías. Se recomienda una rigurosa monitorización de la glucosa sanguínea.

Ajuste de la dosis

Las enfermedades concomitantes, especialmente las infecciones y estados febriles, por regla general aumentan el requerimiento de insulina del paciente.

La insuficiencia renal o hepática y aquella que afecta a las glándulas adrenal, pituitaria o tiroidea pueden requerir cambios en la dosis de insulina. Un ajuste de la dosis puede también ser necesario si el paciente cambia su actividad física o su dieta usual.

El ajuste de la dosis puede ser necesario cuando se transfiere a los pacientes de un preparado de insulina a otro.

Administración

Vía subcutánea. Las suspensiones de insulina no deben nunca ser administradas por vía intravenosa. Insulatard® se administra usualmente de forma subcutánea en el muslo. Si es conveniente pueden ser usadas la pared abdominal, la región glútea o la región deltoidea.

La inyección subcutánea en el muslo resulta en una absorción más lenta y más variable en comparación con los demás sitios de inyección.

La inyección en un pliegue levantado de la piel minimiza el riesgo de inyecciones intramusculares no deseadas. La aguja debe mantenerse bajo la piel por al menos 6 segundos para asegurar la completa administración de la dosis. Los sitios de inyección deberían rotarse dentro de una región anatómica con el objeto de evitar la lipodistrofia.

Los cartuchos están diseñados para ser usados con los sistemas de administración de Novo y las agujas NovoFine® o NovoTwist®

Insulatard® se acompaña de un prospecto con instrucciones detalladas de uso que deben ser seguidas.

Contraindicaciones

Hipoglucemia.

Hipersensibilidad a la insulina humana o a cualquiera de los excipientes.

Advertencias y Precauciones especiales para su uso

Una dosis inadecuada o la discontinuación del tratamiento especialmente en la diabetes Tipo 1, puede resultar en **hiperglucemia**.

Usualmente, los primeros síntomas de hiperglucemia aparecen gradualmente, dentro de un período de horas o días. Ellos incluyen sed, incremento de la frecuencia urinaria, náuseas, vómitos, somnolencia, piel seca enrojecida, boca seca, pérdida de apetito así como aliento con olor a acetona.

En diabetes Tipo 1, los eventos hiperglucémicos no tratados eventualmente conducen a cetoacidosis diabética, la cual es potencialmente letal.

Puede producirse una **hipoglucemia** si la dosis de insulina es demasiado alta en comparación con el requerimiento de insulina.

PA
Ch

Dr. JUAN PABLO SOLÉ
Novo Nordisk Pharma Arg. S.A.
STF 2011-01-0000010-1 - Insulatard® Penfill

Farm. ROMINA L. MAGA
CO-DIRECTORA TÉCNICA
NOVO NORDISK PHARMA ARGENTINA S.A.

ORIGINAL

3744



La omisión de una comida y el ejercicio físico intenso no previsto pueden producir hipoglucemia.

En los pacientes cuyo control glucémico sanguíneo haya mejorado significativamente, por ejemplo, por medio de terapia insulínica intensiva, pueden cambiar los síntomas habituales de aviso de hipoglucemia, por lo que deben ser advertidos de esta posibilidad.

Los síntomas de aviso habituales pueden desaparecer en los pacientes con diabetes de larga evolución.

La transferencia de un paciente a otro tipo o marca de insulina se debe realizar bajo una estricta supervisión médica. Los cambios en la concentración, marca (fabricante), tipo (insulina de acción rápida, bifásica, intermedia, etc.), origen (insulina animal, humana o análogo de insulina humana) y/o método de fabricación (insulina recombinante frente a insulina de origen animal), pueden hacer que sea necesario un cambio en la posología. Si es necesario un ajuste en un paciente que cambia a Insulatard, puede ocurrir con la primera dosis o durante las primeras semanas o meses.

Como con cualquier tratamiento con insulina, pueden producirse reacciones en el lugar de inyección que incluyen dolor, picazón, urticaria, hinchazón e inflamación. La continua rotación de los puntos de inyección dentro de una región determinada puede ayudar a reducir o prevenir estas reacciones.

Las reacciones normalmente desaparecen en unos pocos días e incluso semanas. En raras ocasiones, las reacciones en el lugar de inyección pueden requerir la interrupción del tratamiento con Insulatard.

Antes de emprender un viaje al extranjero, se debe aconsejar al paciente consultar al médico ya que las diferencias horarias entre países pueden hacer que tenga que inyectarse insulina y comer en horas distintas de las habituales.

Las suspensiones de insulina no deben utilizarse en bombas de infusión de insulina.

Interacciones con otros medicamentos u otras formas de interacción

Se sabe que ciertos medicamentos interactúan con el metabolismo de la glucosa.

Las siguientes sustancias pueden reducir los requerimientos de insulina:

Hipoglucemiantes orales, inhibidores de la monoamino oxidasa (IMAO), betabloqueantes no selectivos, inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina, salicilatos, alcohol, esteroides anabólicos y sulfonamidas.

Las siguientes sustancias pueden aumentar los requerimientos de insulina:

Anticonceptivos orales, tiazidas, glucocorticoides, hormonas tiroideas y beta-simpaticomiméticos, hormona de crecimiento y danazol.

Los betabloqueantes pueden enmascarar los síntomas de hipoglucemia y retrasar la recuperación de una hipoglucemia.

La octreotida/lanreotida puede tanto reducir como aumentar los requerimientos de insulina.

R/A

Dr. JUAN PABLO SOLÉ
Novo Nordisk Pharma Arg. S.A.
STF 00118-1264-00-010-1 - Insulatard® Penfill
Director Médico

FRANCO ROMINA L. MAGA 4
CO-DIRECTORA TÉCNICA
NOVO NORDISK PHARMA ARGENTINA S.A.

ORIGINAL

3744



El alcohol puede intensificar y prolongar el efecto hipoglucémico de la insulina.

Embarazo y lactancia

No existen restricciones al tratamiento de la diabetes con insulina durante el embarazo, ya que la insulina no atraviesa la barrera placentaria.

Tanto la hipoglucemia como la hiperglucemia, que pueden ocurrir con un control inadecuado en la terapia diabética, incrementan el riesgo de malformaciones y muerte en el útero. Por lo tanto, se recomienda el monitoreo estricto de la mujer diabética embarazada durante todo el embarazo y cuando se lo planea.

Los requerimientos de insulina habitualmente disminuyen durante el primer trimestre del embarazo y posteriormente aumentan durante el segundo y tercer trimestre.

Después del parto, los requerimientos de insulina vuelven rápidamente a los valores previos al embarazo.

El tratamiento con insulina en madres en periodo de lactancia no implica riesgo para el bebé. Sin embargo, puede ser necesario ajustar la dosis de Insulatard, la dieta o ambas.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar maquinarias

La capacidad de concentración y de reacción de los pacientes diabéticos puede verse afectada por una hipoglucemia. Esto puede implicar un cierto riesgo en situaciones que precisen un estado especial de alerta, (por ej. conducir automóviles o manejar maquinaria).

Debe advertirse a los pacientes que extremen las precauciones para evitar una hipoglucemia mientras conducen. Esto es particularmente importante en aquellos pacientes con reducida o nula capacidad para percibir los síntomas de una hipoglucemia, o que padecen episodios frecuentes de hipoglucemia.

Se debe considerar la conveniencia de conducir en estas circunstancias.

Reacciones adversas

a. Resumen del perfil de seguridad

La hipoglucemia es la reacción adversa informada con mayor frecuencia durante el tratamiento. En los estudios clínicos y durante la comercialización, la frecuencia de hipoglucemia varía según el tipo de paciente, las pautas posológicas y el nivel de control glucémico. Sírvase ver la sección c que se indica a continuación.

Al comienzo del tratamiento con insulina pueden ocurrir anomalías de refracción, edema y reacciones en el lugar de inyección (dolor, enrojecimiento, ronchas, inflamación, hematomas, hinchazón y prurito en el lugar de inyección). Estas reacciones suelen ser de naturaleza transitoria. La rápida mejoría del control de la glucosa en sangre puede estar asociada con neuropatía dolorosa aguda, que generalmente es reversible. La intensificación del tratamiento con insulina que produzca una repentina mejoría del control glucémico puede estar asociada con un empeoramiento temporal de la retinopatía diabética, mientras

RA
DW

Dr. JUAN PABLO SOLÉ

Novo Nordisk Pharma Arg. S.A. Insulatard® Penfill
STP 2011-8-0204-00-0104
Director Médico

Farm. ROMINA L. MAGA
CO-DIRECTORA TÉCNICA
NOVO NORDISK PHARMA ARGENTINA S.A.
3



que un buen control glucémico a largo plazo disminuye el riesgo de progresión de la retinopatía diabética.

b. Tabla de reacciones adversas

Las reacciones adversas enumeradas a continuación se basan en los datos de estudios clínicos y se clasifican de acuerdo a la frecuencia y Clasificación por Órgano y Sistema según MedDRA. Las categorías de frecuencias se definen según la siguiente convención: Muy frecuente ($\geq 1/10$); frecuente ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuente ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$); infrecuente ($\geq 1/10000$ a $< 1/1000$); muy infrecuente ($< 1/10000$); frecuencia desconocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Trastornos del sistema inmunológico	Poco frecuentes – Urticaria, erupción cutánea
	Muy infrecuentes – Reacciones anafilácticas*
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Muy frecuentes – Hipoglucemia*
Trastornos del sistema nervioso	Muy infrecuentes – Neuropatía periférica (neuropatía dolorosa)
Trastornos oculares	Muy infrecuentes – Trastornos de la refracción
	Poco frecuentes – Retinopatía diabética
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Poco frecuentes – Lipodistrofia*
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Poco frecuentes – Reacciones en el lugar de inyección
	Poco frecuentes - Edema

*véase sección c

c. Descripción de las reacciones adversas seleccionadas

Reacciones anafilácticas

La aparición de reacciones de hipersensibilidad generalizada (que incluyen erupción cutánea generalizada, prurito, sudor, molestias gastrointestinales, edema angioneurótico, dificultad para respirar, palpitaciones, hipotensión y mareos/pérdida del conocimiento) es muy infrecuente pero estas reacciones pueden ser potencialmente mortales.

DA

Hipoglucemia

La hipoglucemia es la reacción adversa informada con mayor frecuencia. Puede aparecer si la dosis de insulina es demasiado alta en comparación con el

Dr. JOAN PABLO SOLÉ
 Director Médico

Fátima DOMINA L. MAGA
 CO-DIRECTORA TÉCNICA
 NOVO NORDISK PHARMA ASCENSA S.A.

ORIGINAL

3744



requerimiento de insulina. Una hipoglucemia grave puede producir un estado de inconciencia y/o convulsiones y puede dar lugar a una insuficiencia cerebral temporal o permanente o incluso la muerte. Los síntomas de hipoglucemia por lo general aparecen de forma repentina. Pueden incluir sudor frío, piel fría y pálida, fatiga, nerviosismo o temblor, ansiedad, cansancio o debilidad no habitual, confusión, dificultad para concentrarse, mareo, apetito excesivo, cambios en la visión, dolor de cabeza, náuseas y palpitaciones.

Lipodistrofia

Se ha informado lipodistrofia como una reacción adversa poco frecuente. La lipodistrofia puede aparecer en el lugar de inyección.

Sobredosis

En el caso de la insulina no es posible definir la sobredosis de forma específica. Sin embargo, se puede desarrollar una hipoglucemia en fases secuenciales:

- Los episodios hipoglucémicos leves se pueden tratar con administración oral de glucosa o productos de alto contenido en azúcar. Por consiguiente se recomienda que los pacientes diabéticos lleven siempre algunos terrones de azúcar, caramelos, galletas o zumo de fruta azucarado
- Los episodios hipoglucémicos graves, con pérdida de conocimiento, se pueden tratar con glucagon (0,5-1 mg) administrado por vía intramuscular o subcutánea por una persona entrenada, o bien con glucosa por vía intravenosa administrada por un profesional sanitario.

Además, se debe administrar glucosa intravenosa, si el paciente no responde al glucagon en 10-15 minutos.

Se recomienda la administración oral de hidratos de carbono al paciente una vez recuperada la consciencia, a fin de prevenir una recaída.

Ante la eventualidad de una sobredosificación concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los centros de toxicología:

Hospital Ricardo Gutiérrez (011) 4962 - 6666 / 2247

Hospital A. Posadas (011) 4654 - 6648 / 4658 - 7777.

Incompatibilidades

Las suspensiones de insulina no se deben añadir a los fluidos para perfusión

Período de validez y precauciones especiales de conservación

Almacenar en heladera entre 2 y 8°C, no dentro ni cerca del compartimiento congelador ni de elementos congelados. No colocar en el freezer.

Mantener el cartucho en su envase original de venta para protegerlo de la luz.

Proteger del calor excesivo y de la luz solar directa.

Durante su uso: no colocar en heladera. No conservar por encima de 30°C.

Insulatard® Penfill® puede ser usado o llevado como repuesto durante 6 semanas (por debajo de 30°C).

Presentación de venta:

Dr. JUAN PABLO SOLÉ
Novo Nordisk Pharma Arg. S.A.
STF 2011-3-076240-070-1 - Insulatard® Penfill
Director Médico

Edith ROMINA L. MAGA
CO-DIRECTORA TÉCNICA
NOVO NORDISK PHARMA ARGENTINA, S.A.

ORIGINAL

3744



Presentación: 5 cartuchos x 3 ml.

Cartucho de vidrio cerrado con un disco de goma y un capuchón de plástico como precinto de seguridad. Los cartuchos contienen una bolita de vidrio que facilita la resuspensión.

Precaución especial de eliminación y otras manipulaciones

Los cartuchos sólo deberían usarse en combinación con productos que sean compatibles con ellos y que permitan un funcionamiento seguro y efectivo. Las agujas e Insulatard® Penfill® no deben compartirse con otras personas. El cartucho no debe rellenarse.

Las preparaciones de insulina que se hayan congelado no deben ser usadas. Luego de retirar el Insulatard® Penfill® de la heladera, se recomienda alcanzar la temperatura ambiente antes de re-suspender la insulina, tal como se describe en las instrucciones para el primer uso.

La insulina en suspensión no debería utilizarse si su apariencia no es uniformemente clara y lechosa luego de la resuspensión.

Los productos no usados y los materiales de descarte deberían ser desechados en concordancia con los requerimientos locales.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Disposición N°

**Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.
Certificado N° 38.987**

Importado por:

NOVO NORDISK PHARMA ARGENTINA S.A.

Av. Del Libertador 2740 (B1636DSU) Olivos, Pcia. de Buenos Aires

Tel: 6393-6686.

Director Técnico: Aldo A. Chiarelli - Farmacéutico.

Elaborado por:

NOVO NORDISK PRODUCTION SAS

45, Avenue d'Orleans, F-28002, Chartres, Francia

Dr. JUAN PABLO SOLÉ
Novo Nordisk Pharma Arg. S.A.

STF 2011-00000000-1 - Insulatard® Penfill

Farm. ROMINA L. MAGA
CO-DIRECTORA TÉCNICA
NOVO NORDISK PHARMA ARGENTINA S.A.

Instrucciones para los pacientes sobre cómo manejar Insulatard® Penfill®

No utilice Insulatard®

- En bombas de infusión de insulina.
- Si Ud. es alérgico (hipersensible) a esta insulina o a cualquiera de los excipientes.
- Si Ud. siente que una hipoglucemia está ocurriendo (síntoma de bajo nivel de azúcar en sangre).
- Si el cartucho Penfill® o el sistema de administración que contiene al cartucho gotea, está dañado o golpeado.
- Si no ha sido almacenado correctamente o si ha sido congelado.
- Si la insulina resuspendida no se presenta uniformemente blanca y turbia.

Antes de usar Insulatard

- Verifique la etiqueta para asegurar que se trata del tipo de insulina correcto.
- Siempre verifique el cartucho, incluyendo el pistón de goma. No lo utilice si observa algún daño o si hay un espacio entre el pistón de goma y la barra blanca codificada. Devuélvalo a la farmacia. Ver el manual de administración para mayor información.
- Siempre use una nueva aguja en cada inyección, para prevenir contaminación.
- Las agujas e Insulatard® Penfill® no deben compartirse.

Cómo usar esta insulina

Insulatard® es para inyectar bajo la piel (administración subcutánea). Nunca inyecte su insulina directamente en la vena o músculo. Siempre varíe el sitio de inyección, para evitar bultos. Los mejores lugares para administrarse una inyección son: la parte delantera de la cintura (abdomen); las nalgas, la parte frontal de los muslos o los brazos. El efecto de la insulina será más rápido si se inyecta en el abdomen.

Resuspensión de la insulina

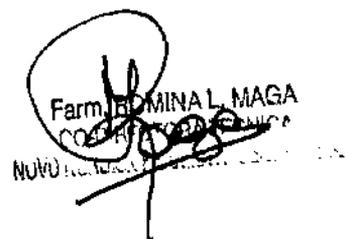
Resuspender la insulina es más fácil cuando se alcanza la temperatura ambiente.

Antes de colocar el cartucho Penfill® en el sistema de administración de insulina, muévelo de abajo hacia arriba entre las posiciones **A** y **B** (como muestra el dibujo) al menos 20 veces. La bolita de vidrio se mueve de un extremo a otro del cartucho. Repita este movimiento al menos 10 veces antes de cada inyección. El movimiento debe siempre repetirse hasta que el líquido aparezca uniformemente blanco y turbio. Complete los siguientes pasos de la inyección sin demoras.

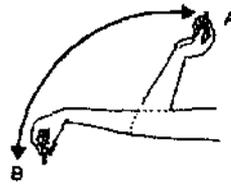
RAA
/



Dr. JUAN PABLO SOLÉ
Novo Nordisk Pharma Arg. S.A.



Farm. DOMINICAL MAGA
COOP. FARMACIA DOMINICAL
NOVO Nordisk Pharma Arg. S.A.



Verifique que queden en el cartucho al menos 12 unidades para permitir la resuspensión de la insulina. Si hay menos de 12 unidades, use un nuevo cartucho.

Cómo inyectar la insulina

- **Inyecte la insulina** bajo la piel. Utilice la técnica de inyección descrita en el manual del sistema de administración.
- **Mantenga la aguja bajo la piel** por al menos 6 segundos. Mantenga el botón pulsador totalmente presionado hasta que la aguja haya sido retirada. Esto asegurará la correcta administración y limita el posible flujo de insulina dentro de la aguja y al reservorio de insulina.
- **Luego de cada inyección** asegúrese de quitar y desechar la aguja y almacenar Insulatard® sin aguja colocada. De otra manera el líquido puede perderse y causar una dosis inadecuada.

No rellene Insulatard® Penfill®.
Los cartuchos Penfill® están diseñados para usar con los sistemas de administración de Novo Nordisk y agujas NovoFine® o NovoTwist®. Si usted se trata con Insulatard® Penfill® y otra insulina en cartuchos penfill®, usted debe usar dos sistemas de administración, uno para cada tipo de insulina. Como medida de precaución, siempre lleve un sistema de administración de repuesto en caso de que su Penfill® se pierda o dañe.

PA
CH Insulatard®, Penfill®, NovoFine® y NovoTwist® son marcas registradas propiedad de Novo Nordisk A/S, Dinamarca

©2011 Novo Nordisk A/S

*

Dr. **JUAN PABLO SOLÉ**
Novo Nordisk Pharma Arg. S.A.
Director Médico

MARÍA ANTONIA L. MAGA
OCURRIDO TECNICA
NOVO NORDISK PHARMA ARGENTINA S.A.

ORIGINAL

3744



PROYECTO DE PROSPECTO

INSULATARD® 100 UI/ml

INSULINA HUMANA ISÓFANA

Suspensión Inyectable

Venta bajo receta

Industria Danesa

Presentación

Insulatard® es una suspensión acuosa blanca, turbia y estéril de insulina humana isófana (NPH) de acción intermedia.

Composición

Insulina humana, biosintética (origen ADN recombinante, producida a partir de *Saccharomyces Cerevisiae*) 100 UI/ml.

1 ml contiene 100 UI de insulina humana. 1 vial contiene 10 ml equivalentes a 1000 UI. 1 UI (Unidad Internacional) corresponde a 0,035 mg de insulina humana anhidra.

Excipientes: sulfato de protamina, cloruro de zinc, glicerol, fosfato disódico dihidrato, metacresol, fenol, hidróxido de sodio, ácido clorhídrico y agua para inyección.

Acción Terapéutica

Grupo farmacoterapéutico: Drogas usadas en diabetes, Insulinas y análogos para inyección, insulina (humana) de acción intermedia. Clasificación ATC: A10AC01.

Indicaciones Terapéuticas

Tratamiento de la diabetes mellitus.

Propiedades farmacodinámicas

El efecto hipoglucemiante de la insulina se produce cuando se une a los receptores de insulina en células musculares y adiposas, facilitando la absorción de la glucosa e inhibiendo simultáneamente la producción hepática de glucosa.

Insulatard® es una insulina de acción intermedia.

La acción se inicia a la hora y media, el efecto máximo se presenta entre las 4 y 12 horas siguientes a la administración, con una duración de acción aproximada de unas 24 horas.

Propiedades farmacocinéticas

La vida media de eliminación plasmática de la insulina es de unos pocos minutos. En consecuencia, el perfil temporal de acción de un preparado de insulina solamente está determinado por sus características de absorción.


Dr. JUAN PABLO NOLE
Novo Nordisk Pharma Arg. S.A. - Insulatard® vial
Director Médico


FABIANA ROMINA L. MAGA
CO-DIRECTORA TÉCNICA
Novo Nordisk Pharma Arg. S.A.

PA
M



Este proceso depende de varios factores (por ejemplo, dosis de insulina, vía y lugar de inyección, espesor del tejido adiposo subcutáneo, tipo de diabetes). Por lo tanto, la farmacocinética de los productos de insulina presenta una considerable variabilidad intra- e inter-individual.

Absorción

La concentración plasmática máxima de las insulinas se alcanza de 2 a 18 horas después de la administración subcutánea.

Distribución

No se ha observado unión significativa a proteínas plasmáticas, excepto a los anticuerpos de insulina circulantes (si están presentes).

Metabolismo

La insulina humana se degrada por una proteasa específica o por otras enzimas que catabolizan la insulina y posiblemente por la disulfuro-isomerasa. Se han propuesto varios sitios de escisión (hidrólisis) en la molécula de insulina humana, pero ninguno de los metabolitos derivados es activo.

Eliminación

La vida media de eliminación terminal ($t_{1/2}$) de la insulina está determinada por la velocidad de absorción a partir del tejido subcutáneo. Por lo tanto representa una medida de la absorción y no de la eliminación *per se* de la insulina en plasma (la insulina en sangre tiene una $t_{1/2}$ de unos pocos minutos).

A partir de los ensayos clínicos se ha estimado una $t_{1/2}$ de aproximadamente 5-10 horas.

Datos de seguridad pre-clínica

Basados en estudios convencionales de farmacología de seguridad, toxicidad a dosis repetida, genotoxicidad, poder carcinogénico y toxicidad en reproducción los datos no-clínicos no revelan peligro especial alguno para los seres humanos.

Posología y administración

Insulatard® es una insulina de acción intermedia y puede ser usada sola o en combinación con insulinas de acción rápida.

Posología

La dosis es individual y se determina de acuerdo con las necesidades del paciente. El requerimiento de insulina es individual y se encuentra normalmente entre 0,3 y 1,0 UI/kg/día.

El requerimiento diario de insulina puede ser mayor en pacientes con resistencia a la insulina (por ejemplo, durante la pubertad o debido a obesidad) e inferior en pacientes en los que exista una producción residual de insulina endógena.

R/A
Ch


Dr. JUAN PABLO SOLÉ
Novo Nordisk Pharma Arg. S.A.
STF 2010-096-1 - Insulatard® vial


PATRICIA DOMINA L. MAGA
CO-DIRECTORA TÉCNICA
NOVO NORDISK PHARMA ARGENTINA S.A.

ORIGINAL

3744



Ajustes de dosis

Las enfermedades concomitantes, especialmente las infecciones y estados febriles, por regla general aumentan el requerimiento de insulina del paciente. Las enfermedades concomitantes renales o hepáticas o aquellas que pueden afectar a las glándulas adrenal, pituitaria o tiroidea pueden requerir cambios en las dosis de insulina.

También puede ser necesario ajustar la dosis si el paciente cambia su actividad física o su dieta habitual.

Puede ser necesario ajustar la dosis si el paciente se cambia de un preparado de insulina a otro.

Administración

Vía subcutánea. Las suspensiones de insulina nunca deben administrarse por vía intravenosa.

Insulatard® se administra por vía subcutánea en el muslo. También se puede administrar en la pared abdominal, en la región glútea o en la región deltoidea. La inyección subcutánea en el muslo produce una absorción más lenta y menos variable que las otras zonas de inyección.

La inyección en un pliegue de la piel minimiza el riesgo de inyección intramuscular. La aguja debe mantenerse bajo la piel por al menos 6 segundos para asegurar la completa administración de la dosis.

Los puntos de inyección deben rotarse dentro de una región anatómica, con el fin de evitar la lipodistrofia.

Insulatard® se acompaña de un prospecto con instrucciones de uso detalladas.

Los viales se usan con jeringas para insulina con escala apropiada.

Insulatard® se acompaña de un prospecto con instrucciones de uso detalladas que deben seguirse.

Contraindicaciones

Hipoglucemia

Hipersensibilidad a la insulina humana o a cualquiera de los excipientes.

Precauciones

Una posología inadecuada o la discontinuación del tratamiento, especialmente en la diabetes Tipo 1, podría conducir a **hiperglucemia**.

Generalmente los primeros síntomas de hiperglucemia comienzan gradualmente, a lo largo de un período de horas o días. Ellos incluyen: sed, aumento de la frecuencia urinaria, náuseas, vómitos, somnolencia, piel seca enrojecida, boca seca, pérdida del apetito, como así también aliento con olor a acetona.

En la diabetes Tipo 1, los eventos hiperglucémicos sin tratar, eventualmente conducen a cetoacidosis diabética que resulta potencialmente letal.

Puede producirse una **hipoglucemia** si la dosis de insulina es demasiado alta en comparación con el requerimiento de insulina.

La omisión de una comida y el ejercicio físico intenso no previsto pueden producir hipoglucemia.

NA
CV

Dr. JUAN PABLO SOLÉ
Novo Nordisk Pharma Arg. S.A.
Director Médico
STF 201 F-8-0227-00-096-1 - Insulatard® vial

ESTER ROMINA L. MACÍAS
CO-DIRECTORA TÉCNICA
NOVO NORDISK PHARMA ARGENTINA S.A.

ORIGINAL

3744



En los pacientes cuyo control glucémico sanguíneo haya mejorado significativamente, por ejemplo, por medio de terapia insulínica intensiva, pueden cambiar los síntomas habituales de aviso de hipoglucemia, por lo que deben ser advertidos de esta posibilidad.

Los síntomas de aviso habituales pueden desaparecer en los pacientes con diabetes de larga evolución.

El cambio de un paciente a otro tipo o marca de insulina se debe realizar bajo una estricta supervisión médica. Los cambios en la concentración, marca (fabricante), tipo (insulina de acción rápida, bifásica, intermedia, etc.), origen (insulina animal, humana o análogo de insulina humana) y/o método de fabricación (insulina recombinante frente a insulina de origen animal), pueden hacer que sea necesario un cambio en la posología. Si es necesario un ajuste en un paciente que cambia a Insulatard®, puede llevarse a cabo con la primera dosis o durante las primeras semanas o meses.

Como con cualquier tratamiento con insulina, pueden producirse reacciones en el lugar de inyección, que incluyen dolor, picazón, urticaria, hinchazón e inflamación. La continua rotación de los puntos de inyección dentro de una región determinada puede ayudar a reducir o prevenir estas reacciones.

Las reacciones normalmente desaparecen en unos pocos días e incluso semanas. En raras ocasiones, las reacciones en el lugar de inyección pueden requerir la interrupción del tratamiento con Insulatard®.

Antes de emprender un viaje al extranjero, debe aconsejarse al paciente que consulte al médico ya que las diferencias horarias entre países pueden hacer que tenga que inyectarse insulina y comer en horas distintas de las habituales. Las suspensiones de insulina no deben utilizarse en bombas de perfusión de insulina.

Combinación de Tiazolidinedionas e insulinas

Se han informado casos de insuficiencia cardiaca congestiva cuando se utilizaron tiazolidinedionas en combinación con insulina, especialmente en pacientes con factores de riesgo de desarrollar insuficiencia cardiaca congestiva. Esto se debe tener en cuenta si se considera el tratamiento con la combinación de tiazolidinedionas y medicamentos de insulina. Si se utiliza esta combinación, los pacientes deben ser observados por signos y síntomas de insuficiencia cardiaca congestiva, aumento de peso y edema. Se debe suspender el uso de tiazolidinedionas si ocurre cualquier deterioro en los síntomas cardíacos.

Interacciones

Se sabe que ciertos medicamentos interactúan con el metabolismo de la glucosa.

Las siguientes sustancias pueden reducir los requerimientos de insulina: Hipoglucemiantes orales, inhibidores de la monoaminoxidasa (MAO), agentes betabloqueantes no selectivos, inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (IECA), salicilatos, alcohol, esteroides anabolizantes y sulfonamidas.

RAA
cy

Dr. JUAN PABLO SOLÉ
Novo Nordisk Pharma Arg. S.A.
STF 2011-8-003-00-016-000-Insulatard® vial

Farm. ROMINA L. MAGA 4
CO-DIRECTORA TÉCNICA



Las siguientes sustancias pueden aumentar los requerimientos de insulina:

Anticonceptivos orales, tiazidas, glucocorticoides, hormonas tiroideas y beta-simpaticomiméticos, hormona de crecimiento y danazol.

Los betabloqueantes pueden enmascarar los síntomas de hipoglucemia y retrasar la recuperación de una hipoglucemia.

La octreotida/lanreotida puede tanto reducir como aumentar los requerimientos de insulina.

El alcohol puede intensificar y prolongar el efecto hipoglucémico de la insulina.

Embarazo y lactancia

No existen restricciones al tratamiento de la diabetes con insulina durante el embarazo, ya que la insulina no atraviesa la barrera placentaria.

Tanto la hipoglucemia como la hiperglucemia, las cuales pueden ocurrir con un inadecuado control del tratamiento diabético, incrementan el riesgo de malformaciones y muerte en útero. Se recomienda el monitoreo estricto de la mujer diabética embarazada durante todo el embarazo y cuando se lo planea.

Los requerimientos de insulina usualmente disminuyen en el primer trimestre, y se ven incrementados en forma subsiguiente durante el segundo y tercer trimestre.

Luego del parto, los requerimientos de insulina regresan rápidamente a los niveles de pre-embarazo.

No existen restricciones al tratamiento de la diabetes con insulina durante la lactancia, ya que el tratamiento con insulina en madres que amamantan no involucra riesgo para el bebé. Sin embargo, es probable que sea necesario ajustar la dosis.

Efectos sobre la capacidad de conducir y usar maquinarias

La capacidad del paciente para concentrarse y reaccionar podría verse disminuida como resultado de la hipoglucemia. Ello puede constituir un riesgo en situaciones en las cuales dichas capacidades son de especial importancia (por ejemplo, al conducir un vehículo o usar maquinarias).

Se deberá advertir a los pacientes que tomen sus precauciones a fin de evitar la hipoglucemia mientras conducen. Ello resulta de particular importancia en aquellos pacientes en quienes existe conciencia reducida o casi nula de los signos de advertencia de la hipoglucemia, o que presentan frecuentes episodios de hipoglucemia. En dichas circunstancias deberá considerarse si resulta aconsejable conducir.

Efectos Adversos

a. Resumen del perfil de seguridad

La hipoglucemia es la reacción adversa informada con mayor frecuencia durante el tratamiento. En los estudios clínicos y durante la comercialización, la frecuencia de hipoglucemia varía según el tipo de paciente, las pautas posológi-

RAA
CW

Dr. JUAN PABLO SOLÉ
Novo Nordisk Pharma Arg S.A. Insulatard® vial
STF 2011-08-0277-000-9921
Director Médico

ROMINA L. MAGA
CO-DIRECTORA TÉCNICA
NOVO NORDISK FARMACIA ASOCIADOS S.A.



cas y el nivel de control glucémico. Sírvase ver la sección c que se indica a continuación.

Al comienzo del tratamiento con insulina pueden ocurrir anomalías de refracción, edema y reacciones en el lugar de inyección (dolor, enrojecimiento, ronchas, inflamación, hematomas, hinchazón y prurito en el lugar de inyección). Estas reacciones suelen ser de naturaleza transitoria. La rápida mejoría del control de la glucosa en sangre puede estar asociada con neuropatía dolorosa aguda, que generalmente es reversible. La intensificación del tratamiento con insulina que produzca una repentina mejoría del control glucémico puede estar asociada con un empeoramiento temporal de la retinopatía diabética, mientras que un buen control glucémico a largo plazo disminuye el riesgo de progresión de la retinopatía diabética.

b. Tabla de reacciones adversas

Las reacciones adversas enumeradas a continuación se basan en los datos de estudios clínicos y se clasifican de acuerdo a la frecuencia y Clasificación por Órgano y Sistema según MedDRA. Las categorías de frecuencias se definen según la siguiente convención: Muy frecuente ($\geq 1/10$); frecuente ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuente ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$); infrecuente ($\geq 1/10000$ a $< 1/1000$); muy infrecuente ($< 1/10000$); frecuencia desconocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Trastornos del sistema inmunológico	Poco frecuentes – Urticaria, erupción cutánea
	Muy infrecuentes – Reacciones anafilácticas*
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Muy frecuentes – Hipoglucemia*
Trastornos del sistema nervioso	Muy infrecuentes – Neuropatía periférica (neuropatía dolorosa)
Trastornos oculares	Muy infrecuentes – Trastornos de la refracción
	Poco frecuentes – Retinopatía diabética
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Poco frecuentes – Lipodistrofia*
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Poco frecuentes – Reacciones en el lugar de inyección
	Poco frecuentes - Edema

*véase sección c

PA
LH

Dr. JUAN PABLO SOLÉ
 Novo Nordisk Pharma Arg. S.A.
 Director Médico
 STF 2001/1996-1 - Insulatard® vial

Farm. ROMINA L. MAGA
 CO-DIRECTORA TÉCNICA 6



c. Descripción de las reacciones adversas seleccionadas

Reacciones anafilácticas

La aparición de reacciones de hipersensibilidad generalizada (que incluyen erupción cutánea generalizada, prurito, sudor, molestias gastrointestinales, edema angioneurótico, dificultad para respirar, palpitations, hipotensión y mareos/pérdida del conocimiento) es muy infrecuente pero estas reacciones pueden ser potencialmente mortales.

Hipoglucemia

La hipoglucemia es la reacción adversa informada con mayor frecuencia. Puede aparecer si la dosis de insulina es demasiado alta en comparación con el requerimiento de insulina. Una hipoglucemia grave puede producir un estado de inconciencia y/o convulsiones y puede dar lugar a una insuficiencia cerebral temporal o permanente o incluso la muerte. Los síntomas de hipoglucemia por lo general aparecen de forma repentina. Pueden incluir sudor frío, piel fría y pálida, fatiga, nerviosismo o temblor, ansiedad, cansancio o debilidad no habitual, confusión, dificultad para concentrarse, mareo, apetito excesivo, cambios en la visión, dolor de cabeza, náuseas y palpitations.

Lipodistrofia

Se ha informado lipodistrofia como una reacción adversa poco frecuente. La lipodistrofia puede aparecer en el lugar de inyección.

Sobredosificación

No existen definiciones específicas de sobredosis para las insulinas. Sin embargo, se puede desarrollar hipoglucemia a través de etapas secuenciales.

- Los episodios hipoglucémicos leves se pueden tratar por medio de la administración de glucosa o productos azucarados por vía oral. Se recomienda que el paciente diabético lleve permanentemente consigo terrones de azúcar, caramelos, o por ejemplo, unos pocos bizcochos, o que beba jugos de fruta azucarados.
- Los episodios hipoglucémicos graves, en los cuales el paciente ha perdido la conciencia, se pueden tratar con glucagon (0,5 a 1 mg) administrado por vía intramuscular o subcutánea por una persona que haya recibido una conveniente instrucción, o con glucosa administrada por vía intravenosa por un profesional médico. También se debe administrar glucosa por vía intravenosa si el paciente no responde al glucagon dentro de los 10 a 15 minutos.

Una vez recobrada la conciencia, se recomienda administrar al paciente carbohidratos orales a fin de prevenir cualquier recaída.

Ante la eventualidad de una sobredosificación concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los centros de toxicología:

Hospital Ricardo Gutiérrez (011) 4962-6666 / 2247

Hospital A. Posadas (011) 4654-6648 / 4658-7777.

Dr. JUAN PABLO SOLÉ
 Director Médico
 Novo Nordisk Farmacia Argentina S.A.

Srta. ROMINA L. MAGA
 Coordinadora Técnica
 Novo Nordisk Farmacia Argentina S.A.

RAA

ORIGINAL

3744



- **Antes de usar Insulatard®**
- Verificar la etiqueta para estar seguro que se trata del tipo de insulina correcta.

Cómo usar esta insulina

Insulatard® es para inyectar bajo la piel (en forma subcutánea). Nunca inyecte su insulina directamente en una vena o músculo. Siempre varíe el sitio de inyección para evitar bultos. Los mejores lugares para administrarse una inyección son: la parte delantera de la cintura (abdomen); las nalgas, la parte frontal de los muslos o los brazos. El efecto de la insulina será más rápido si se inyecta en el abdomen.

Cómo inyectar Insulatard® o mezclar con otra insulina de acción rápida

- **Asegúrese de tener la jeringa correcta** con la escala correspondiente para inyecciones de insulina.
- **Cargar la jeringa con aire**, la misma cantidad que la dosis de insulina que Ud. necesita.
- **Seguir las instrucciones dadas** por su profesional de la salud.
- **Justo antes de inyectar esta insulina** hacer girar el vial entre las palmas de las manos hasta que el líquido se presente uniformemente blanco y lechoso. La resuspensión es más fácil si la insulina alcanza la temperatura ambiente.
- **Inyecte la insulina bajo la piel**. Use la técnica de inyección que le indicó su doctor o enfermera.
- **Mantenga la aguja bajo la piel** por al menos 6 segundos para asegurar que la totalidad de la dosis ha sido administrada.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Disposición N°

**Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.
Certificado N° 38.987**

Importado por:

NOVO NORDISK PHARMA ARGENTINA S.A.

Av. Del Libertador 2740 (B1636DSU) Olivos, Pcia. de Buenos Aires

Tel: 6393-6686.

Director Técnico: Aldo A. Chiarelli – Farmacéutico.

Elaborado por:

NOVO NORDISK A/S

2880, Bagsvaerd, Dinamarca

Insulatard® y NovoFine® son marcas registradas propiedad de Novo Nordisk A/S, Dinamarca.

© 2011 Novo Nordisk A/S


Lr. Aldo A. Chiarelli
Novo Nordisk Pharma Arg. S.A.
STF 2011-8-033904880 - Insulatard® vial


Farm. ROMINA L. MAGA
CO-DIRECTORA TÉCNICA
NOVO NORDISK PHARMA ARGENTINA S.A.
9

ORIGINAL

3744¹



PROYECTO DE PROSPECTO
INSULATARD® FLEXPEN® 100 UI/ml
INSULINA HUMANA ISÓFANA
Suspensión Inyectable
Venta bajo receta

Industria Francesa

Presentación

Insulatard® FlexPen® es una jeringa prellenada con 3 ml de suspensión acuosa blanca, turbia y estéril de insulina humana isófana (NPH) de acción intermedia.

Composición

Insulina humana, biosintética (origen ADN recombinante, producida a partir de *Saccharomyces Cerevisiae*) 100 UI/ml.

1 ml contiene 100 UI de insulina humana. 1 jeringa prellenada contiene 3 ml equivalentes a 300 UI. 1 UI (Unidad Internacional) corresponde a 0,035 mg de insulina humana anhidra.

Excipientes: sulfato de protamina, cloruro de zinc, glicerol, fosfato disódico dihidrato, metacresol, fenol, hidróxido de sodio, ácido clorhídrico y agua para inyección.

Acción Terapéutica

Grupo farmacoterapéutico: Drogas usadas en diabetes. Insulinas y análogos para inyección, insulina (humana) de acción intermedia. Clasificación ATC: A10A C01.

Indicaciones

Tratamiento de la diabetes mellitus.

Propiedades farmacodinámicas

El efecto hipoglucemiante de la insulina se produce cuando se une a los receptores de insulina en células musculares y adiposas, facilitando la absorción de la glucosa e inhibiendo simultáneamente la producción hepática de glucosa.

Insulatard es una insulina de acción intermedia.

La acción se inicia a la hora y media, el efecto máximo se presenta entre las 4 y 12 horas siguientes a la administración, con una duración de acción aproximada de unas 24 horas.

RIA
AV

Dx. JUAN PABLO SOLÉ
Novo Nordisk Pharma Arg. S.A.
Director Médico

Farm. ROMINA L. MAGA
CO-DIRECTORA TÉCNICA
NOVO NORDISK PHARMA ARGENTINA S.A.



Propiedades farmacocinéticas

La vida media de eliminación plasmática de la insulina es de unos pocos minutos. En consecuencia, el perfil temporal de acción de un preparado de insulina solamente está determinado por sus características de absorción.

Este proceso depende de varios factores (por ejemplo, dosis de insulina, vía y lugar de inyección, espesor del tejido adiposo subcutáneo, tipo de diabetes). Por lo tanto, la farmacocinética de los productos de insulina presenta una considerable variabilidad intra- e interindividual.

Absorción

La concentración plasmática máxima de las insulinas se alcanza de 2 a 18 horas después de la administración subcutánea.

Distribución

No se ha observado unión significativa a proteínas plasmáticas, excepto a los anticuerpos de insulina circulantes (si están presentes).

Metabolismo

La insulina humana se degrada por una proteasa específica o por otras enzimas que catabolizan la insulina y posiblemente por la disulfuro-isomerasa. Se han propuesto varios sitios de escisión (hidrólisis) en la molécula de insulina humana, pero ninguno de los metabolitos derivados es activo.

Eliminación

La vida media de eliminación terminal ($t_{1/2}$) de la insulina está determinada por la velocidad de absorción a partir del tejido subcutáneo. Por lo tanto representa una medida de la absorción y no de la eliminación *per se* de la insulina en plasma (la insulina en sangre tiene una $t_{1/2}$ de unos pocos minutos).

A partir de los ensayos clínicos se ha estimado una $t_{1/2}$ de aproximadamente 5-10 horas.

Datos de seguridad pre-clínica

Basados en estudios convencionales de farmacología de seguridad, toxicidad a dosis repetida, genotoxicidad, poder carcinogénico y toxicidad en reproducción los datos No-clínicos no revelan peligro especial alguno para los seres humanos.

Posología y administración

Insulatard es una insulina de acción intermedia y puede ser usada sola o en combinación con insulinas de acción rápida.

Posología

La dosis es individual y se determina de acuerdo con las necesidades del paciente. El requerimiento de insulina es individual y se encuentra normalmente entre 0,3 y 1,0 UI/kg/día. El requerimiento de insulina diario puede ser mayor en pacientes con resistencia a la insulina (por ejemplo, durante la pubertad o

RA
AZ

Dx. JUAN PABLO SOLÉ
Novo Nordisk Pharma Arg. S.A.
Director Médico

Dra. PATRICIA L. MAGA
CO-DIRECTORA TÉCNICA
NOVO NORDISK PHARMA ARGENTINA S.A.



Puede producirse una **hipoglucemia** si la dosis de insulina es demasiado alta en comparación con el requerimiento de insulina.

La omisión de una comida y el ejercicio físico intenso no previsto pueden producir hipoglucemia.

En los pacientes cuyo control glucémico sanguíneo haya mejorado significativamente, por ejemplo, por medio de terapia insulínica intensiva, pueden cambiar los síntomas habituales de aviso de hipoglucemia, por lo que deben ser advertidos de esta posibilidad.

Los síntomas de aviso habituales pueden desaparecer en los pacientes con diabetes de larga evolución.

El cambio de un paciente a otro tipo o marca de insulina se debe realizar bajo una estricta supervisión médica. Los cambios en la concentración, marca (fabricante), tipo (insulina de acción rápida, bifásica, intermedia, etc.), origen (insulina animal, humana o análogo de insulina humana) y/o método de fabricación (insulina recombinante frente a insulina de origen animal), pueden hacer que sea necesario un cambio en la posología. Si es necesario un ajuste en un paciente que cambia a Insulatard, puede llevarse a cabo con la primera dosis o durante las primeras semanas o meses.

Como con cualquier tratamiento con insulina, pueden producirse reacciones en el lugar de inyección, que incluyen dolor, picor, urticaria, hinchazón e inflamación. La continua rotación de los puntos de inyección dentro de una región determinada puede ayudar a reducir o prevenir estas reacciones.

Las reacciones normalmente desaparecen en unos pocos días e incluso semanas. En raras ocasiones, las reacciones en el lugar de inyección pueden requerir la interrupción del tratamiento con Insulatard.

Antes de emprender un viaje al extranjero, debe aconsejarse al paciente que consulte al médico ya que las diferencias horarias entre países pueden hacer que tenga que inyectarse insulina y comer en horas distintas de las habituales. Las suspensiones de insulina no deben utilizarse en bombas de perfusión de insulina.

Combinación de Tiazolidinedionas e insulinas

Se han informado casos de insuficiencia cardiaca congestiva cuando se utilizaron tiazolidinedionas en combinación con insulina, especialmente en pacientes con factores de riesgo de desarrollar insuficiencia cardiaca congestiva. Esto se debe tener en cuenta si se considera el tratamiento con la combinación de tiazolidinedionas y medicamentos de insulina. Si se utiliza esta combinación, los pacientes deben ser observados por signos y síntomas de insuficiencia cardiaca congestiva, aumento de peso y edema. Se debe suspender el uso de tiazolidinedionas si ocurre cualquier deterioro en los síntomas cardíacos.

Interacciones

Se sabe que ciertos medicamentos interactúan con el metabolismo de la glucosa.

Dx. JUAN PABLO SOLÉ
Novo Nordisk Pharma Arg. S.A.

SIP 2011-05-089-00-010-1 - Insulatard® FlexPen® 3 ml

Firma ROMINA L. MAGA
COORDINADORA TÉCNICA
NOVO INCHUSA PHARMA ARGENTINA S.A.



Las siguientes sustancias pueden reducir los requerimientos de insulina:
Hipoglucemiantes orales (HO), inhibidores de la monoaminooxidasa (IMAO), betabloqueantes no selectivos, inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (IECA), salicilatos, alcohol, esteroides anabolizantes y sulfonamidas.

Las siguientes sustancias pueden aumentar los requerimientos de insulina:

Anticonceptivos orales, tiazidas, glucocorticoides, hormonas tiroideas y beta-simpaticomiméticos, hormona de crecimiento y danazol.

Los betabloqueantes pueden enmascarar los síntomas de hipoglucemia y retrasar la recuperación de una hipoglucemia.

La octreotida/lanreotida puede tanto reducir como aumentar los requerimientos de insulina.

El alcohol puede intensificar o reducir el efecto hipoglucemiante de la insulina.

Embarazo y lactancia

No existen restricciones al tratamiento de la diabetes con Insulina durante el embarazo, ya que la insulina no atraviesa la barrera placentaria.

Tanto la hipoglucemia como la hiperglucemia, las cuales pueden ocurrir con un inadecuado control del tratamiento diabético, incrementan el riesgo de malformaciones y muerte en útero.

Se recomienda el monitoreo estricto de la mujer diabética embarazada durante todo el embarazo y cuando se lo planea. Los requerimientos de insulina usualmente disminuyen en el primer trimestre, y se ven incrementados en forma subsiguiente durante el segundo y tercer trimestre.

Luego del parto, los requerimientos de insulina regresan rápidamente a los niveles de pre-embarazo.

No existen restricciones al tratamiento de la diabetes con insulina durante la lactancia, ya que el tratamiento con insulina en madres que amamantan no involucra riesgo para el bebé. Sin embargo, es probable que sea necesario ajustar la dosis.

Efectos sobre la capacidad de conducir y usar maquinarias

La capacidad del paciente para concentrarse y reaccionar podría verse disminuida como resultado de la hipoglucemia. Ello puede constituir un riesgo en situaciones en las cuales dichas capacidades son de especial importancia (por ejemplo, al conducir un vehículo o usar maquinarias).

Se deberá advertir a los pacientes que tomen sus precauciones a fin de evitar la hipoglucemia mientras conducen. Ello resulta de particular importancia en aquellos pacientes en quienes existe conciencia reducida o casi nula de los

MA
ON

Dr. JUAN PABLO SOLÉ

Novo Nordisk Pharma Arg. S.A. Insulatard® FlexPen® 3 ml
SIF 04148 909700 400
Director Médico

ROMINA L. MAGA
CO-DIRECTORA TÉCNICA

Novo Nordisk Pharma Arg. S.A.



signos de advertencia de la hipoglucemia, o que presentan frecuentes episodios de hipoglucemia. En dichas circunstancias deberá considerarse si resulta aconsejable conducir.

Efectos Adversos

a. Resumen del perfil de seguridad

La hipoglucemia es la reacción adversa informada con mayor frecuencia durante el tratamiento. En los estudios clínicos y durante la comercialización, la frecuencia de hipoglucemia varía según el tipo de paciente, las pautas posológicas y el nivel de control glucémico. Sírvase ver la sección c que se indica a continuación.

Al comienzo del tratamiento con insulina pueden ocurrir anomalías de refracción, edema y reacciones en el lugar de inyección (dolor, enrojecimiento, ronchas, inflamación, hematomas, hinchazón y prurito en el lugar de inyección). Estas reacciones suelen ser de naturaleza transitoria. La rápida mejoría del control de la glucosa en sangre puede estar asociada con neuropatía dolorosa aguda, que generalmente es reversible. La intensificación del tratamiento con insulina que produzca una repentina mejoría del control glucémico puede estar asociada con un empeoramiento temporal de la retinopatía diabética, mientras que un buen control glucémico a largo plazo disminuye el riesgo de progresión de la retinopatía diabética.

b. Tabla de reacciones adversas

Las reacciones adversas enumeradas a continuación se basan en los datos de estudios clínicos y se clasifican de acuerdo a la frecuencia y Clasificación por Órgano y Sistema según MedDRA. Las categorías de frecuencias se definen según la siguiente convención: Muy frecuente (≥ 1/10); frecuente (≥ 1/100 a < 1/10); poco frecuente (≥ 1/1000 a < 1/100); infrecuente (≥ 1/10000 a < 1/1000); muy infrecuente (< 1/10000); frecuencia desconocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Trastornos del sistema inmunológico	Poco frecuentes – Urticaria, erupción cutánea
	Muy infrecuentes – Reacciones anafilácticas*
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Muy frecuentes – Hipoglucemia*
Trastornos del sistema nervioso	Muy infrecuentes – Neuropatía periférica (neuropatía dolorosa)
Trastornos oculares	Muy infrecuentes – Trastornos de la refracción
	Poco frecuentes – Retinopatía diabética

RA
02



Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Poco frecuentes – Lipodistrofia*
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Poco frecuentes – Reacciones en el lugar de inyección
	Poco frecuentes - Edema

*véase sección c

c. Descripción de las reacciones adversas seleccionadas

Reacciones anafilácticas

La aparición de reacciones de hipersensibilidad generalizada (que incluyen erupción cutánea generalizada, prurito, sudor, molestias gastrointestinales, edema angioneurótico, dificultad para respirar, palpitaciones, hipotensión y mareos/pérdida del conocimiento) es muy infrecuente pero estas reacciones pueden ser potencialmente mortales.

Hipoglucemia

La hipoglucemia es la reacción adversa informada con mayor frecuencia. Puede aparecer si la dosis de insulina es demasiado alta en comparación con el requerimiento de insulina. Una hipoglucemia grave puede producir un estado de inconciencia y/o convulsiones y puede dar lugar a una insuficiencia cerebral temporal o permanente o incluso la muerte. Los síntomas de hipoglucemia por lo general aparecen de forma repentina. Pueden incluir sudor frío, piel fría y pálida, fatiga, nerviosismo o temblor, ansiedad, cansancio o debilidad no habitual, confusión, dificultad para concentrarse, mareo, apetito excesivo, cambios en la visión, dolor de cabeza, náuseas y palpitaciones.

Lipodistrofia

Se ha informado lipodistrofia como una reacción adversa poco frecuente. La lipodistrofia puede aparecer en el lugar de inyección.

Sobredosificación

No existen definiciones específicas de sobredosis para las insulinas. Sin embargo, se puede desarrollar hipoglucemia a través de etapas secuenciales.

- Los episodios hipoglucémicos leves se pueden tratar por medio de la administración de glucosa o productos azucarados por vía oral. Se recomienda que el paciente diabético lleve consigo, permanentemente, terrones de azúcar, caramelos, o, por ejemplo, unos pocos bizcochos, o que beba jugos de fruta azucarados.
- Los episodios hipoglucémicos graves, en los cuales el paciente ha perdido la conciencia, se pueden tratar con glucagon (0,5 a 1 mg) administrado por vía intramuscular o subcutánea por una persona que haya recibido una conveniente instrucción, o con glucosa administrada por vía intravenosa por un profesional médico. También se debe administrar

RA
V

Dr. JUAN PABLO SOLÉ
Novo Nordisk Pharma Arg S.A. - 010-1 - Insulatard® FlexPen® 3 ml
Director Médico

Farm. ROMINA L. MAGA
DIRECTORA TÉCNICA
CALLE 14 N° 1000 - BUENOS AIRES

ORIGINAL

3744



glucosa por vía intravenosa si el paciente no responde al glucagon dentro de los 10 a 15 minutos.

Una vez recobrada la conciencia, se recomienda administrar al paciente carbohidratos orales a fin de prevenir cualquier recaída.

Ante la eventualidad de una sobredosificación concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los centros de toxicología:

Hospital Ricardo Gutiérrez (011) 4962 - 6666 / 2247

Hospital A. Posadas (011) 4654 - 6648 / 4658 -7777.

Incompatibilidades

Las suspensiones de insulina no deben ser incorporadas a los líquidos para aplicación por infusión.

Conservación y precauciones

Almacenar Insulatard® FlexPen® mientras no lo usa en heladera (2°C – 8°C) mantener lejos del compartimiento congelador. No congelar.

Mantener el capuchón de la lapicera colocada, con el fin de proteger de la luz.

Insulatard® FlexPen® debe protegerse de la luz y calor excesivo.

Insulatard® FlexPen® mientras está en uso: puede mantenerse por hasta 6 semanas cuando se lo mantiene por debajo de 30°C.

Luego de utilizar por primera vez o si se lleva como repuesto, no mantener en heladera.

Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Las lapiceras sólo deben utilizarse en combinación con productos que sean compatibles con ellas y que permitan que funcionen con seguridad y eficacia.

Las agujas e Insulatard® FlexPen® deben ser utilizado por una sola persona, no deben compartirse. No se debe rellenar el envase.

Los preparados de insulina que se hayan congelado no deben utilizarse.

El FlexPen® debe alcanzar la temperatura ambiente antes de resuspender la insulina, tal cual se indica en las instrucciones de uso.

Las suspensiones de insulina no deben utilizarse si no tienen un aspecto uniformemente lechoso después de resuspenderlas.

El paciente debería ser advertido de desechar las agujas luego de cada inyección.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Disposición N°

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N° 38.987

RA
dy

Dr. JUAN PABLO SOLÉ
S.I.E. 2011-3-9037-00-010-1 – Insulatard® FlexPen® 3 ml
Novo Nordisk Pharma Arg. S.A.
Director M.M.H.

ROMINA L. MAGA
CO-DIRECTORA TÉCNICA
NOVO NORDISK PHARMA ARGENTINA S.A.

ORIGINAL

3744



Importado por:

NOVO NORDISK PHARMA ARGENTINA S.A.

Av. Del Libertador 2740 (B1636DSU) Olivos, Pcia. de Buenos Aires

Tel: 6393-6686.

Director Técnico: Aldo A. Chiarelli – Farmacéutico.

Elaborado por:

NOVO NORDISK PRODUCTION SAS

45, Avenue d'Orleans, F-28002, Chartres, Francia

PA
CZ

Insulatard®, FlexPen® y NovoFine® y NovoTwist™ son marcas registradas propiedad de Novo Nordisk A/S, Dinamarca.

Dr. JUAN PABLO SOLÉ
Novo Nordisk Pharma Arg. S.A.
STE.2011/28657-00-010-1 – Insulatard® FlexPen® 3 ml
Director Médico

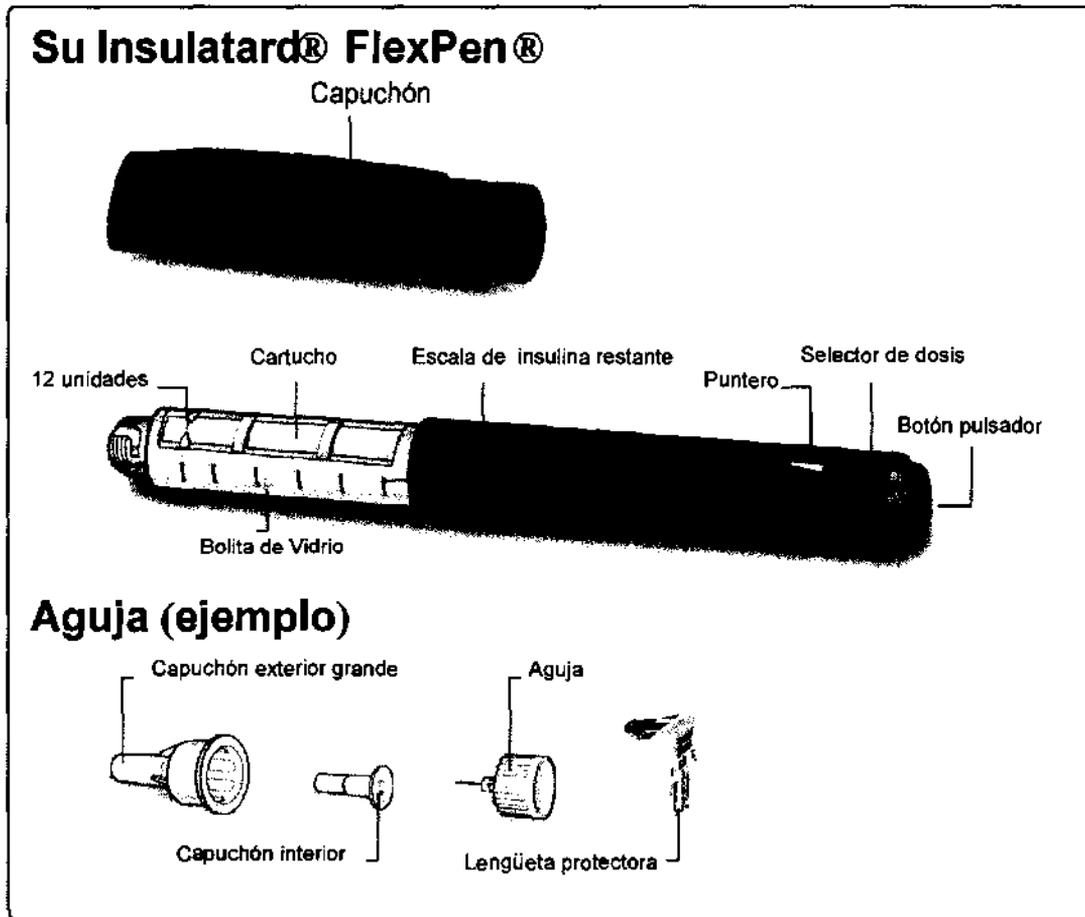
Farm. ROMINA L. MAGA
CO-DIRECTORA TÉCNICA

ORIGINAL



**Insulatard® suspensión para inyección en lapiceras prellenadas
FlexPen®
INSTRUCCIONES DE USO PARA EL PACIENTE**

**Lea cuidadosamente las instrucciones siguientes antes de utilizar
Insulatard® FlexPen®.**



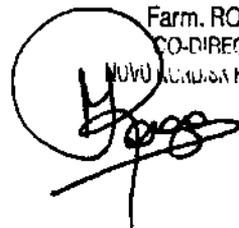
Su FlexPen® es una lapicera dosificadora de insulina única. Ud. puede seleccionar dosis de 1 a 60 unidades en incrementos de 1 unidad. FlexPen® está diseñado para ser utilizado con las agujas desechables NovoFine® o NovoTwist® de una longitud de hasta 8 mm. Como medida de precaución, lleve siempre un dispositivo de administración de insulina de repuesto en caso de que su FlexPen® se pierda o dañe.

Preparación de Insulatard® FlexPen®
Verifique la etiqueta para asegurarse de que su FlexPen® contiene el tipo de insulina que le han recetado. Antes de ponerse la primera inyección con un FlexPen® nuevo debe resuspender la insulina:

RAA
M



Dr. JUAN PABLO SOLÉ
Novo Nordisk Pharma Arg. S.A.
Director Médico



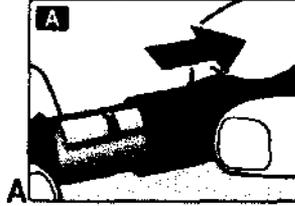
Farm. ROMINA L. MAGA
CO-DIRECTORA TÉCNICA
Novo Nordisk Pharma Argentina S.A.

ORIGINAL

3744
novo nordisk



A. Deje que la insulina alcance la temperatura ambiente antes de utilizarla.
Esto hace que se resuspenda más fácilmente.
Retire el capuchón de la lapicera.



B. Mueva la lapicera de arriba a abajo veinte veces entre las dos posiciones, según el dibujo, hasta que la bolita de vidrio se mueva de un extremo al otro del cartucho. Repita el procedimiento hasta que el líquido aparezca uniformemente lechoso.

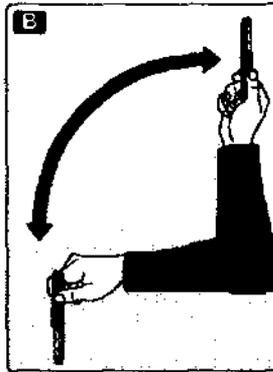
Para cada inyección posterior

Mueva la lapicera de arriba a abajo entre las dos posiciones, al menos diez veces, hasta que el líquido aparezca uniformemente lechoso.

Después de que haya resuspendido la insulina, complete los siguientes pasos de inyección sin demora.

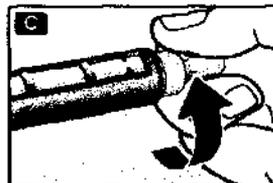
B

Δ Compruebe siempre que quedan al menos 12 unidades en el cartucho para poder realizar la resuspensión. Si quedan menos de 12 unidades, utilice un nuevo FlexPen®.



Colocación de la aguja

C. Retire la lengüeta protectora de una nueva aguja desechable.
Enrosque la aguja recta y firmemente en su FlexPen®.

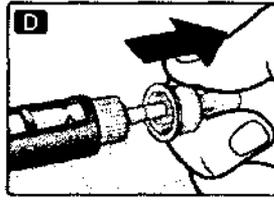


D. Retire el capuchón exterior grande de la aguja y guárdelo para más tarde.

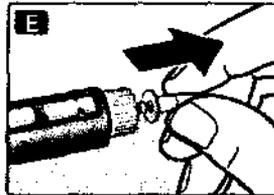
RA
CG

Dr. JUAN PABLO SOLE
Novo Nordisk Pharma Arg. S.A.
Dirección Médica

Farm. ROMINA L. MAGA
CO-DIRECTORA TÉCNICA
FARMACIA ROMINA L. MAGA S.R.L.
11



E. Retire el capuchón interior de la aguja y deséchelo.



- △ • Utilice siempre una aguja nueva para cada inyección con el fin de prevenir la contaminación.
- △ • Tenga cuidado de no doblar o estropear la aguja antes de su uso.
- △ • Para reducir el riesgo de pincharse con la punta de la aguja de forma inesperada, no ponga nunca el capuchón interior de la aguja cuando ya se ha retirado de la misma.

Comprobación del flujo de insulina

Antes de cada inyección se pueden producir pequeñas cantidades de aire en el cartucho durante el uso normal. Para evitar la inyección de aire y asegurar una dosificación adecuada:

F. Gire el selector de dosis hasta seleccionar 2 unidades.



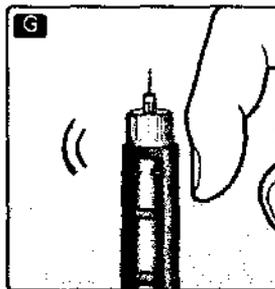
G. Sujete su FlexPen® con la aguja apuntando hacia arriba y golpee el cartucho suavemente con el dedo unas cuantas veces para hacer que las burbujas de aire se depositen en la parte superior del cartucho.

PA
07

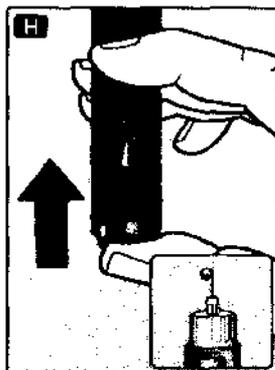
Dr. JUAN PABLO SOLÉ
Novo Nordisk Pharma Arg. S.A.
Director Médico

STF 2011- 8-9657-00-010-1 – Insulatard® FlexPen® 3 ml

Farm. ROMINA L. MAGA
CO-DIRECTORA TÉCNICA
Novo Nordisk Pharma Arg. S.A.



H. Manteniendo la aguja hacia arriba, presione el pulsador a fondo. El selector de dosis vuelve a 0. Una gota de insulina debería aparecer en la punta de la aguja. Si no sucede, cambie la aguja y repita el procedimiento no más de seis veces. Si una gota de insulina no aparece todavía, la lapicera es defectuosa y debe utilizar una nueva.



Selección de dosis

Compruebe que el selector de dosis se ajusta a 0.

I. Gire el selector de dosis para seleccionar el número de unidades que necesita inyectarse.

La dosis se puede corregir hacia delante y hacia atrás girando el selector de dosis en cualquier dirección, hasta que la dosis corregida esté alineada con el marcador de dosis. Cuando gire el selector de dosis tenga cuidado de no presionar el pulsador, ya que la insulina se puede salir.

No puede seleccionar una dosis mayor que el número de unidades que quedan en el cartucho.

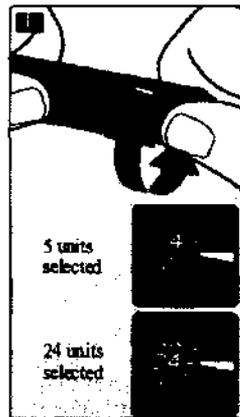
I

Δ • No utilice la escala residual para medir su dosis de insulina.

RA
CV


Dr. JUAN PABLO SOLÉ
Novo Nordisk Pharma Arg. S.A.
Director Médico

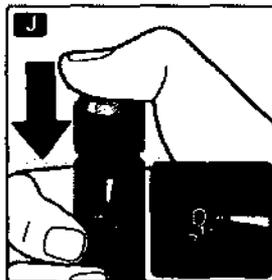

Farm. ROMINA L. MAGA
CO-DIRECTORA TÉCNICA



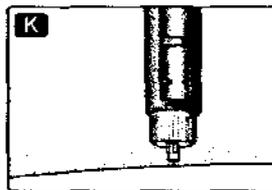
Inyección

Insertar la aguja bajo la piel. Utilice la técnica de inyección indicada por su médico o enfermera.

J. Inyecte la dosis presionando el pulsador hasta el fondo de tal forma que el 0 se quede alineado con el marcador de dosis. Tenga cuidado de presionar el pulsador solamente cuando se esté inyectando. Girando el selector de dosis no se inyectará insulina.



K. Mantenga el pulsador completamente presionado después de la inyección hasta que la aguja se haya retirado de la piel. La aguja debe permanecer bajo la piel durante al menos 6 segundos. Esto asegurará que se haya inyectado la dosis completa.

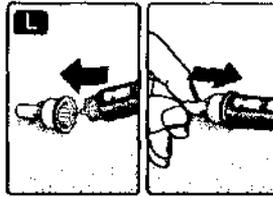


L. Tape la aguja con el capuchón exterior grande sin tocarla. Cuando la aguja esté cubierta, presione con cuidado el capuchón exterior grande completamente y entonces desenrosque la aguja. Deséchela con cuidado y ponga el capuchón de la lapicera de nuevo.

PA
dy

Dr. JUAN PABLO SOLÉ
 Novo Nordisk Pharma Arg. S.A.
 Director Médico

Farm. ROMINA L. MAGA
 CO-DIRECTORA TÉCNICA
 NUOVO NORDISK PHARMA ARGENTINA S.A.



- Δ • Retire siempre la aguja después de cada inyección y conserve su FlexPen® sin la aguja puesta. De otra manera, el líquido puede salir y producir una dosificación incorrecta.
- Δ • Las personas que atienden a estos pacientes, deben tener cuidado cuando manejan agujas usadas para evitar pinchazos accidentales.
- Δ • Deseche su FlexPen® usado con cuidado sin dejar la aguja puesta.
- Δ • Agujas e Insulatard® FlexPen® no deben ser compartidos.

Mantenimiento

Su Insulatard® FlexPen® está diseñado para trabajar de forma exacta y segura. Debe manejarlo con cuidado. Si se cae o golpea, hay riesgo de daño y pérdida de insulina.

Ud. puede limpiar la parte exterior de su FlexPen® mediante un algodón impregnado en alcohol. No debe sumergirlo, lavarlo, ni lubricarlo, ya que la lapicera se puede estropear.

Nunca debe rellenar su Insulatard® FlexPen®.

-----**-----

PA
A


Dr. JUAN PABLO SOLÉ
Novo Nordisk Pharma Arg. S.A.
Director Médico


Farm. ROMINA L. MAGA
CO-DIRECTORA TÉCNICA
NOVO NORDISK PHARMA ARGENTINA S.A. 15