



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2018 - Año del Centenario de la Reforma Universitaria

Disposición

Número: DI-2018-2515-APN-ANMAT#MS

CIUDAD DE BUENOS AIRES

Viernes 16 de Marzo de 2018

Referencia: 1-47-1110-1013-17-3

VISTO el Expediente N° 1-47-1110-1013-17-3 del Registro de esta ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma ELI LILLY INTERAMERICA INC SUCURSAL ARGENTINA solicita la autorización de nuevos prospectos y manual para el usuario para la especialidad medicinal denominada HUMALOG, HUMALOG MIX 25, HUMALOG MIX 50 / INSULINA LISPRO, INSULINA LISPRO PROTAMINA, forma farmacéutica: SOLUCION INYECTABLE, autorizada por el certificado N° 45.940.

Que la documentación presentada se encuadra dentro de los alcances de las normativas vigentes, Ley de Medicamentos N° 16.463, Decreto N° 150/92.

Que los procedimientos para las modificaciones y/o rectificaciones de los datos característicos correspondientes a un certificado de Especialidad Medicinal otorgados en los términos de la Disposición ANMAT N° 5755/96, se encuentran establecidos en la Disposición N° 6077/97.

Que de fojas 578 a 580 obra el Informe Técnico de evaluación favorable de la Dirección de Evaluación y Control de Biológicos y Radiofármacos.

Que se actúa en ejercicio de las facultades conferidas por los Decretos Nros. 1490/92 y 101 de fecha 16 de diciembre del 2015.

Por ello,

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

DISPONE:

ARTÍCULO 1°.- Autorízase a la firma ELI LILLY INTERAMERICA INC SUCURSAL ARGENTINA los nuevos prospectos y manual para el usuario presentados para la especialidad medicinal denominada HUMALOG, HUMALOG MIX 25, HUMALOG MIX 50 / INSULINA LISPRO, INSULINA LISPRO PROTAMINA, forma farmacéutica: SOLUCION INYECTABLE, autorizada por el certificado N° 45.940.

ARTÍCULO 2°.- Practíquese la atestación correspondiente en el Certificado N° 45.940 cuando el mismo se presente acompañado de la presente Disposición.

ARTÍCULO 3°.- Acéptese el texto de prospectos de HUMALOG VIAL que consta en el Anexo IF-2018-02606719-APN-DECBR#ANMAT.

ARTÍCULO 4°.- Acéptese el texto de prospectos de HUMALOG/HUMALOG MIX 25/HUMALOG MIX 50 CARTUCHOS que consta en el Anexo IF-2018-02606419-APN-DECBR#ANMAT.

ARTÍCULO 5°.- Acéptese el texto de prospectos de HUMALOG/HUMALOG MIX 25/HUMALOG MIX 50 KWIKPEN que consta en el Anexo IF-2018-02605969-APN-DECBR#ANMAT.

ARTÍCULO 6°.- Acéptese el texto de Manual para el usuario de HUMALOG/HUMALOG MIX 25/HUMALOG MIX 50 KWIKPEN que consta en el Anexo IF-2018-02605496-APN-DECBR#ANMAT.

ARTÍCULO 7°.- Regístrese; por la Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la presente disposición y Anexos; gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a sus efectos. Cumplido, archívese.

EXPEDIENTE N° 1-47-1110-1013-17-3

mdg

Digitally signed by LEDE Roberto Luis
Date: 2018.03.16 09:30:23 ART
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Roberto Luis Lede
SubAdministrador
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología
Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA -
GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR,
o=MINISTERIO DE MODERNIZACION, ou=SECRETARIA DE
MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT
30715117564
Date: 2018.03.16 09:30:25 -03'00'



(Proyecto de prospecto)

Humalog®
Insulina lispro
(Origen ADN recombinante)
100 U/mL
Solución Inyectable

Venta bajo receta. Industria Estadounidense.

Logo Lilly

DESCRIPCIÓN

Humalog® es una solución estéril, transparente, incolora y acuosa.

FÓRMULA

Cada mL contiene:

Insulina Lispro (origen ADN recombinante)..... 100 U
Excipientes (fosfato dibásico de sodio, glicerol, metacresol, óxido de Zinc, agua para inyección)
csp..... 1 mL

Cada vial contiene 10 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 entre 7.0 y 7.8.

La insulina lispro se obtiene por tecnología de ADN recombinante de *Escherichia coli*.

CLASIFICACIÓN TERAPÉUTICA

Análogo de insulina humana (Origen ADN recombinante) de acción rápida. Código ATC A10A B04.

INDICACIONES

La insulina lispro está indicada en el tratamiento de adultos y niños con diabetes mellitus que requieren insulina para el mantenimiento de la homeostasia normal de la glucosa. La insulina lispro también está indicada en la estabilización inicial de la diabetes mellitus.

PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

Propiedades Farmacodinámicas

La principal acción de insulina lispro es la regulación del metabolismo de la glucosa. Además, las insulinas tienen diversas acciones anabólicas y anti-catabólicas sobre una variedad de diferentes tejidos. 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, lipolisis, catabolismo proteico y la pérdida de aminoácidos.

La insulina lispro tiene un comienzo de acción rápido (aproximadamente 15 minutos), lo que permite administrarla más cercana a las comidas (desde cero a 15 minutos de una comida) cuando se compara con insulina soluble (30 a 45 minutos antes). Los efectos de la insulina lispro se inician rápidamente y tienen una duración de acción más corta (2 a 5 horas) cuando se comparan con insulina soluble.

CDS05FEB2015/SPC10NOV16+USPI-20170106
v1.0 (07JUL17)_ANMAT


ROMINA LAURINO
APODERADA
EL LILLY INTERAMERICA INC. SUC. ARGENTINA

-Confidencial-

IF-2018-02606719-APN-DECBR#ANMAT

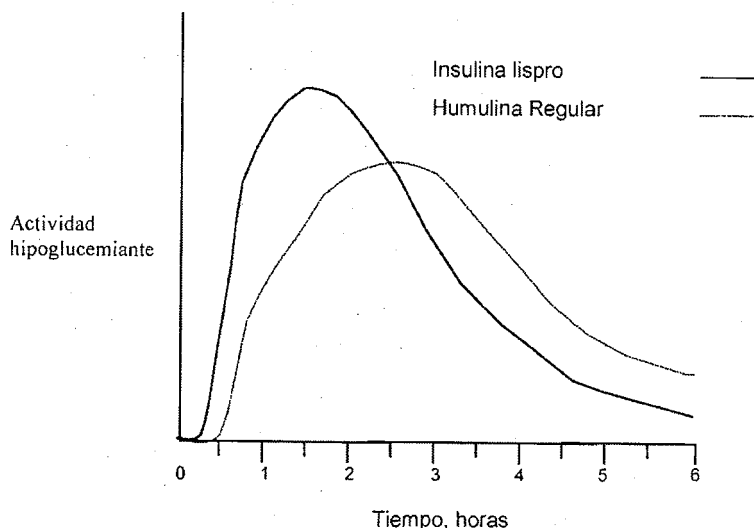

MARCELA MAURIÑO 1/12
CO-DIRECTORA TÉCNICA
EL LILLY INTERAMERICA INC SUC ARGENTINA

página 1 de 12



Los ensayos clínicos en pacientes con diabetes tipo 1 y tipo 2 han demostrado un descenso de la hiperglucemia posprandial con insulina lispro, en comparación con insulina humana soluble.

Como con todos los preparados de insulina, el perfil de acción de la insulina lispro puede variar entre diferentes individuos o en diferentes momentos en una misma persona y es dependiente de la dosis, lugar de inyección, perfusión sanguínea, temperatura y ejercicio físico. El perfil típico de actividad tras la inyección subcutánea se ilustra a continuación.



Esta gráfica indica la cantidad relativa de glucosa, con respecto a tiempo, necesaria para mantener en un individuo la concentración de glucosa en sangre total próxima a los niveles de ayuno, y es un indicador del efecto de estas insulinas en el tiempo sobre el metabolismo de la glucosa.

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 glucosilada 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 glucosilada 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 soluble 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.

Se ha demostrado 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.

Propiedades Farmacocinéticas

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 (ver *Propiedades Farmacodinámicas*).

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. Los estudios también demostraron 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.

POSOLOGÍA y FORMA DE ADMINISTRACIÓN

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

Humalog® puede ser administrado poco antes de las comidas. Cuando sea necesario Humalog® puede ser administrado poco después de las comidas. Los preparados de Humalog® deben ser administrados por inyección subcutánea o por bomba de perfusión subcutánea continua y pueden, aunque no es recomendable, ser administrados por inyección intramuscular. Cuando sea necesario también 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 debe realizarse en la zona superior de los brazos, muslos, glúteos o abdomen. La utilización de estas zonas de inyección debe alternarse, de tal forma que un mismo lugar de inyección no sea utilizado aproximadamente más de una vez al mes.

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 debe realizarse

CDS05FEB2015/SPC10NOV16+USPI-20170106
v1.0 (07JUL17)_ANMAT


ROMINA LAURINO
APODERADA
EL LILLY INTERAMERICA INC. SUC. ARGENTINA

-Confidencial-

IF-2018-02606719-APN-DECBR#ANMAT


MARCELA MAURIÑO
DIRECTORA TÉCNICA
EL LILLY INTERAMERICA INC. SUC. ARGENTINA

3/12

página 3 de 7



masaje de la zona de inyección. Se debe enseñar a los pacientes las técnicas de inyección adecuadas.

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 regular. 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 bombas de perfusión de insulina. 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. El equipo de perfusión (catéter y aguja) se debe cambiar de acuerdo con las instrucciones suministradas en la información de producto que acompaña al 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 sanitario. 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 0,1 U/mL hasta 1,0 U/mL de insulina lispro en cloruro de sodio 0,9% o dextrosa 5% son estables a temperatura ambiente durante 48 horas. Se recomienda que el sistema se purgue antes de comenzar la perfusión al paciente.

INSTRUCCIONES DE USO, MANIPULACIÓN Y ELIMINACIÓN

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con la normativa local.

Instrucciones de uso y manipulación

Nunca comparta agujas o jeringas.

El vial debe usarse junto con una jeringuilla adecuada (con marcas para 100 U).

Preparación de la Dosis

CDS05FEB2015/SPCI0NOVI16+USPI-20170106
v1.0 (07JUL17)_ANMAT


ROMINA LAURINO
APODERADA
ELI LILLY INTERAMERICA INC. SUC. ARGENTINA

-Confidencial-

IF-2018-02606719-AR-ANMAT-DECBR#ANMAT

MARCELA MAURINO 4/12
CO-DIRECTORA TÉCNICA
ELI LILLY INTERAMERICA INC SUC ARGENTINA

página 1 de 16



Revise la solución de Humalog®. Debe aparecer transparente e incolora. No utilice nunca Humalog® si su aspecto es turbio, denso, o ligeramente coloreado o si son visibles partículas sólidas

1. Lávese las manos.
2. Inspeccione el contenido de Humalog® del frasco. Debe tener aspecto translúcido e incoloro. No utilice Humalog® si su aspecto es turbio, espeso o está ligeramente coloreado o si se visualizan partículas sólidas.
3. Si utiliza un nuevo frasco, levante la tapa plástica protectora, pero **no** saque el tapón.
4. Limpie la parte superior del frasco con algodón embebido en alcohol.
5. Si mezcla insulinas, remítase a las instrucciones para mezclado que aparecen a continuación.
6. Haga ingresar aire en la jeringa en cantidad proporcional a su dosis de Humalog®. Inserte la aguja en el tapón de goma del frasco de Humalog® e inyecte el aire en el frasco.
7. Invierta el frasco y la jeringa. Sostenga firmemente el frasco y la jeringa en una mano.
8. Asegúrese de que la punta de la aguja esté en contacto con Humalog®, extraiga con la jeringa la dosis correcta.
9. Antes de retirar la aguja del frasco, verifique que no haya burbujas de aire en la jeringa pues éstas reducen la cantidad de Humalog®. Si se observan burbujas, mantenga la jeringa hacia arriba y aplíquese ligeros golpecitos laterales hasta que las burbujas floten hacia la parte superior. Empújelas con el émbolo y extraiga la dosis correcta.
10. Retire la aguja del frasco y coloque la jeringa hacia abajo de modo que la aguja no entre en contacto con nada.

Mezclado de Humalog® con Insulinas Humanas de Acción Prolongada

1. Humalog® debe ser mezclado con insulinas humanas de acción prolongada sólo por indicación médica. No se ha estudiado la mezcla de Humalog® con insulinas de origen animal.
2. Haga ingresar aire en la jeringa en cantidad proporcional a la insulina de acción prolongada que usted utiliza. Inserte la aguja en el frasco de la insulina de acción prolongada sin entrar en contacto con el líquido, e inyecte el aire. Extraiga la aguja.
3. Ahora inyecte aire en su frasco de Humalog® de la misma manera, pero **no** extraiga la aguja.
4. Invierta el frasco y la jeringa.
5. Asegúrese de que la punta de la aguja esté en contacto con Humalog®, extraiga con la jeringa la dosis correcta de Humalog®.
6. Antes de retirar la aguja del frasco de Humalog®, verifique que no haya burbujas de aire en la jeringa pues éstas reducen la cantidad de Humalog® en la misma. Si se observan burbujas, mantenga la jeringa hacia arriba y aplíquese ligeros golpecitos laterales hasta que las burbujas floten hacia la parte superior. Empújelas con el émbolo y extraiga la dosis correcta.
7. Retire la aguja del frasco de Humalog® e insértela en el frasco de la insulina de acción prolongada. Invierta el frasco y la jeringa. Sostenga firmemente el frasco y la jeringa en una mano y agite suavemente. Asegúrese de que la punta de la aguja esté en contacto con la insulina y extraiga su dosis de insulina de acción prolongada.
8. Retire la aguja y coloque la jeringa hacia abajo de modo que la aguja no entre en contacto con nada.

Inyección de la dosis

1. Elija el lugar de inyección.
2. Limpie la piel como le han enseñado.
3. Estabilice la piel estirándola o pellizque un área amplia. Introduzca la aguja e inyéctese siguiendo las instrucciones recibidas.
4. Retire la aguja y aplique una presión suave sobre la zona de inyección durante algunos segundos. No dar masaje en la zona.

CDS05FEB2015/SPC10NOV16+USPI-20170106
v1.0 (07JUL17)_ANMAT


ROMINA LAURINO
APODERADA
ELI LILLY INTERAMERICA INC. SUC ARGENTINA

-Confidencial-

IF-2018-02606719-APN-DECBR#ANMAT


MARCELA MAURIÑO
página 5 de 12
ELI LILLY INTERAMERICA INC SUC ARGENTINA



5. Deseche la jeringa y la aguja en un lugar seguro.
6. Las zonas de inyección deben alternarse de tal forma que un mismo lugar de inyección no sea utilizado aproximadamente más de una vez al mes.

Mezclas de insulinas

No se debe mezclar la insulina de los viales con la insulina de los cartuchos. Ver *Incompatibilidades*.

CONTRAINDICACIONES

La insulina lispro está contraindicada durante los episodios de hipoglucemia. La insulina lispro también está contraindicada en los pacientes con hipersensibilidad a la insulina lispro o a alguno de sus excipientes.

ADVERTENCIAS y PRECAUCIONES ESPECIALES PARA SU USO

Nunca se deben compartir Jeringas entre Pacientes.

Los pacientes que utilizan los viales de HUMALOG nunca deben compartir agujas o jeringas con otra persona. Compartir estos dispositivos implica un riesgo de transmisión de agentes patógenos transportados por la sangre.

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 (técnicas de DNA recombinante frente a insulina de origen animal) pueden 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.

El preparado de acción más corta Humalog®, debe introducirse primero dentro de la jeringa para evitar la contaminación del vial por la insulina de acción retardada. La mezcla por adelantado de las insulinas o inmediatamente antes de la inyección dependerá de las indicaciones del médico. Sin embargo, se debe seguir una rutina consecuente.

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

Algunos pacientes que han experimentado reacciones hipoglucémicas tras el cambio de insulina animal a insulina humana han comunicado que los síntomas tempranos de alarma de 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 muerte.

El uso de dosis que no sean adecuadas o la interrupción del tratamiento, especialmente en diabéticos insulino-dependientes, puede producir hiperglucemia y cetoacidosis diabética; 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 gluconeogénesis como por reducción de la degradación de

CDS05FEB2015/SPC10NOV16+USPI-20170106
v1.0 (07JUL17)_ANMAT


ROMINA LAURINO
APODERADA
ELI LILLY INTERAMERICA INC. SUC ARGENTINA

-Confidencial-

IF-2018-02606719-APN-DECBR#ANMAT


MARCELA MAURIÑO
COORDINADORA TÉCNICA
ELI LILLY INTERAMERICA INC SUC ARGENTINA

6/12



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.

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

Hipokalemia

Todos los productos insulínicos, incluido HUMALOG, provocan un desplazamiento en el potasio desde el espacio extracelular al espacio intracelular, que posiblemente conducen a la hipokalemia. La hipokalemia sin tratar puede provocar parálisis respiratoria, arritmia ventricular y la muerte. Se deberán monitorear los niveles de potasio en pacientes con riesgo de hipokalemia si así estuviera indicado (por ejemplo, pacientes que utilizan medicamentos reductores del potasio, pacientes que toman medicamentos sensibles a las concentraciones séricas de potasio).

Combinación de Humalog® 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®. 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.

Fertilidad, embarazo y lactancia

Los datos sobre la exposición en un gran número de embarazos no indican ningún efecto adverso de insulina lispro durante el embarazo ni sobre la salud del feto o recién nacido.

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. Debe aconsejarse a las pacientes con diabetes que informen a sus médicos si están embarazadas o piensan quedarse embarazadas. Una cuidadosa monitorización del control glucémico, así como de la salud general, son esenciales en las pacientes embarazadas con diabetes.

Las pacientes diabéticas, durante el periodo de lactancia, pueden requerir un ajuste de la dosis de insulina, de la dieta o de ambas

Efectos sobre la capacidad para manejar y utilizar máquinas

CDS05FEB2015/SPC10NOV16+USPI-20170106
v1.0 (07JUL17)_ANMAT


ROMINA LAURINO
APODERADA
E.LI LILLY INTERAMERICA INC. SUC ARGENTINA

-Confidencial-

IF-2018-02606719-APN-DECBR#ANMAT


MARCELA MAURINO 7/12
DIRECTORA TECNICA
E.LI LILLY INTERAMERICA INC SUC ARGENTINA

página 7 de 12



La habilidad de los pacientes diabéticos 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.

INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS

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 monoamino oxidasa, 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. El médico debe ser consultado cuando se utilicen otros medicamentos además de Humalog® (ver ADVERTENCIAS y PRECAUCIONES ESPECIALES DE USO).

REACCIONES ADVERSAS

La hipoglucemia es la reacción adversa más frecuente de la terapia con insulina que pueden sufrir los pacientes con diabetes. La hipoglucemia severa puede llevar a la pérdida de la conciencia y, en casos extremos, a la muerte (ver Precauciones). 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.

Experiencia en estudios clínicos

Dado que los estudios clínicos se conducen bajo una amplia variedad de diseños, los índices de reacciones adversas informados en un estudio clínico pueden no compararse fácilmente con aquellos índices informados en otro estudio clínico, y pueden no reflejar los índices efectivamente observados en la práctica clínica.

Las frecuencias de los Eventos Adversos Emergentes del Tratamiento durante los estudios clínicos realizados con Humalog®, en pacientes con diabetes mellitus tipo 1 y 2, se enumeran en las tablas que constan a continuación.

Tabla 1: Eventos adversos emergentes del tratamiento en pacientes con Diabetes Mellitus Tipo 1 (eventos adversos con una frecuencia $\geq 5\%$)

Eventos, n (%)	Lispro (n=81)	Insulina humana regular (n=86)
Síndrome gripal	28 (34,6)	28 (32,6)
Faringitis	27 (33,3)	29 (33,7)
Rinitis	20 (24,7)	25 (29,1)
Cefalea	24 (29,6)	19 (22,1)
Dolor	16 (19,8)	14 (16,3)
Aumento de la tos	14 (17,3)	15 (17,4)
Infección	11 (13,6)	18 (20,9)

CDS05FEB2015/SPC10NOV16+USPI-20170106
v1.0 (07JUL17)_ANMAT

ROMINA LAURINO
APODERADA
EU Lilly INTERAMERICA INC. SUC ARGENTINA

-Confidencial-

IF-2018-02606719-APN-DECBR#ANMAT

MARCELA MAURIÑO
CO-DIRECTORA TÉCNICA
EU Lilly INTERAMERICA INC. SUC ARGENTINA

8/12

Náusea	5 (6,2)	13 (15,1)
Lesión accidental	7 (8,6)	10 (11,6)
Procedimiento quirúrgico	5 (6,2)	12 (14,0)
Fiebre	5 (6,2)	10 (11,6)
Dolor abdominal	6 (7,4)	7 (8,1)
Astenia	6 (7,4)	7 (8,1)
Bronquitis	6 (7,4)	6 (7,0)
Diarrea	7 (8,6)	5 (5,8)
Dismenorrea	5 (6,2)	6 (7,0)
Mialgia	6 (7,4)	5 (5,8)
Infección del tracto urinario	5 (6,2)	4 (4,7)

Tabla 2: Eventos adversos emergentes del tratamiento en pacientes con Diabetes Mellitus Tipo 2 (eventos adversos con una frecuencia $\geq 5\%$)

Eventos, n (%)	Lispro (n=714)	Insulina humana regular (n=709)
Cefalea	63 (11,6)	66 (9,3)
Dolor	77 (10,8)	71 (10,0)
Infección	72 (10,1)	54 (7,6)
Faringitis	47 (6,6)	58 (8,2)
Rinitis	58 (8,1)	47 (6,6)
Síndrome gripal	44 (6,2)	58 (8,2)
Procedimiento quirúrgico	53 (7,4)	48 (6,8)

Inicio del tratamiento con insulina e intensificación del control de la glucosa

La intensificación o la rápida mejora en el control de la glucosa han estado asociadas con un trastorno de refracción oftalmológica reversible, el empeoramiento de la retinopatía diabética y la neuropatía periférica dolorosa aguda. Sin embargo, el control de la glucemia a largo plazo reduce el riesgo de la neuropatía y retinopatía diabética.

Lipodistrofia

El uso a largo plazo de la insulina, incluida Humalog®, puede provocar lipodistrofia en el sitio de la infusión o de la aplicación repetida de inyecciones de insulina. La lipodistrofia incluye la lipohipertrofia (engrosamiento del tejido adiposo) y la lipoatrofia (adelgazamiento del tejido adiposo) y puede afectar la absorción de insulina. Se deberán rotar los sitios de infusión o aplicación de inyecciones de insulina dentro de la misma región a fin de reducir el riesgo de lipodistrofia.

Incremento de peso

Puede ocurrir un aumento del peso con la terapia con insulina, incluida Humalog®, y esto se ha atribuido a los efectos anabólicos de la insulina y la disminución en la glucosuria.

Edema periférico

La insulina, incluida Humalog®, puede provocar la retención de sodio y edema, en particular si se mejora un escaso control metabólico previo mediante la intensificación del tratamiento con insulina.

Reacciones adversas con infusión subcutánea continua de insulina — Humalog 100 U/mL

En un estudio cruzado, aleatorizado de 12 semanas de duración en pacientes adultos con diabetes tipo 1 (n=39), los índices de oclusiones del catéter y las reacciones en el sitio de la infusión resultaron similares para Humalog® 100 U/mL y para los pacientes tratados con insulina humana regular (véase Tabla 3).

Tabla 3: Oclusiones del catéter y reacciones en el sitio de la infusión

	Humalog® 100 U/mL (n=38)	Insulina humana regular (n=39)
Oclusiones del catéter /mes	0,09	0,10
Reacciones en el sitio de la infusión	2,6% (1/38)	2,6% (1/39)

En un estudio de diseño paralelo, abierto, de 16 semanas de duración y aleatorizado, en niños y adolescentes con diabetes tipo 1, los informes de eventos adversos relacionados con las reacciones en el sitio de la infusión resultaron similares para insulina lispro y para insulina aspart (21% de 100 pacientes en comparación con 17% de 198 pacientes, respectivamente). En ambos grupos, los eventos adversos en el sitio de la infusión informados con mayor frecuencia fueron eritema en el sitio de la inyección y reacción en el sitio de la inyección.

Reacciones alérgicas

Alergia local — Al igual que con cualquier tratamiento con insulina, los pacientes que toman Humalog® pueden experimentar enrojecimiento, entumecimiento o picazón en el sitio de la inyección. Estas reacciones menores por lo general se resuelven en unos pocos días y pueden demorar hasta unas pocas semanas, pero en ciertos casos, pueden demandar la suspensión de Humalog®. En algunas instancias, estas reacciones pueden estar relacionadas a factores diferentes de la insulina, tales como irritantes en un agente de limpieza de la piel o técnicas de inyección deficitarias.

Alergia sistémica — La alergia generalizada, severa y con riesgo de vida, incluida la anafilaxis, puede aparecer con cualquier insulina, incluida Humalog®. La alergia generalizada a la insulina puede provocar rash en todo el cuerpo (incluido el prurito), disnea, resuello, hipotensión, taquicardia, o diaforesis.

En estudios clínicos controlados, se observó prurito (con o sin rash) en 17 pacientes que recibieron insulina humana regular (n=2969) y en 30 pacientes que recibieron Humalog® (n=2944).

Se han informado reacciones localizadas y mialgias generalizadas con metacresol inyectado, que es un excipiente en Humalog®.

Producción de anticuerpos

En estudios clínicos extensos en pacientes con diabetes mellitus tipo 1 (n=509) y tipo 2 (n=262), se evaluó la formación de anticuerpos anti-insulínicos (anticuerpos específicos insulina lispro, anticuerpos insulínicos específicos, anticuerpos de reacción cruzada) en pacientes que recibieron tanto insulina humana regular y Humalog® (incluidos aquellos pacientes tratados anteriormente con insulina humana y pacientes sin tratamiento previo). Como era de esperarse, el mayor aumento en los niveles de anticuerpos ocurrió en pacientes nuevos al tratamiento insulínico. Los niveles de anticuerpos llegaron a un máximo a los 12 meses y disminuyeron durante los restantes años del estudio. Aparentemente, estos anticuerpos no provocan un deterioro en el control de la glucemia o requieren de un incremento en la dosis de insulina. No se observó una relación significativa a nivel estadístico entre el cambio en la dosis diaria total de insulina y el cambio en el porcentaje de unión de anticuerpos para cualquiera de los tipos de anticuerpos.

Experiencia posterior a la comercialización

Se identificaron las siguientes reacciones adversas adicionales durante el uso posterior a la aprobación de Humalog®. Debido a que estas reacciones son informadas en forma voluntaria y provienen de una población de tamaño incierto, no resulta siempre posible estimar en forma confiable su frecuencia o establecer una relación causal a la exposición al fármaco. Se han identificado errores de medicación en los que otras insulinas fueron sustituidas en forma accidental por Humalog® durante el uso posterior a la aprobación.



INCOMPATIBILIDADES

Los preparados de Humalog® no se deben mezclar con insulinas producidas por otros fabricantes o con preparados de insulina animal. Este medicamento no debe mezclarse con ningún otro excepto con los indicados en la sección *Procedimientos de Inyección*.

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 hipoglucemia puede estar asociada con apatía, confusión, palpitaciones, dolor de cabeza, sudoración y vómitos.

Los episodios leves de hipoglucemia responderán a la administración oral de glucosa, otros azúcares u otros productos azucarados.

La corrección de un episodio de hipoglucemia moderadamente grave puede realizarse mediante la administración intramuscular o subcutánea de glucagón, seguida de la administración por vía oral de carbohidratos cuando la recuperación del paciente sea suficiente. Los pacientes que no respondan a glucagón, deben recibir una solución intravenosa de glucosa.

Si el paciente está comatoso, debe administrarse glucagón por vía intramuscular o subcutánea. Sin embargo, si no se dispone de glucagón o el paciente no responde a glucagón, debe administrarse una solución de glucosa por vía intravenosa. El paciente debe recibir alimentos tan pronto como recobre la conciencia.

Como la hipoglucemia puede reaparecer después de una recuperación clínica aparente, puede resultar necesario mantener la ingesta de carbohidratos y la observación del paciente.

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

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

Hospital Dr. Alejandro Posadas: (011) 4658-7777/4654-6648

Optativamente otros Centros de Intoxicaciones

CONSERVACIÓN

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

Envases en uso: Conserve los viales de Humalog® en uso en refrigeración entre 2°C y 8°C o a temperatura ambiente inferior a 30°C, lejos de la luz y el calor directo **hasta por un máximo de 28 días**, pasado este tiempo debe ser descartado incluso si todavía contiene algo de producto. No utilice los viales de Humalog® que hayan sido congelados.

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.

CDS05FEB2015/SPC10NOV16+USPI-20170106

v1.0 (07JUL17)_ANMAT

ROMINA LAURINO
APODERADA
ELI LILLY INTERAMERICA INC. SUC. ARGENTINA

-Confidencial-

IF-2018-02606719-APN-DECBR#ANMAT

MARCELA MAURINO 11/12
página COORDINADORA TÉCNICA
ELI LILLY INTERAMERICA INC SUC ARGENTINA



No recomiende este medicamento a otra persona.

PRESENTACIÓN

Cajas de cartón conteniendo un vial de 10 mL.

Fabricado por: Eli Lilly and Company. Indianapolis, IN 46285, EUA.

Lilly® y Humalog® son marcas comerciales propiedad de, o licenciadas por Eli Lilly and Company, sus subsidiarias o afiliadas.

ARGENTINA: Venta bajo receta. Industria Estadounidense. 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. Dirección Técnica: Diego Prieto, Farmacéutico.

Fecha última revisión ANMAT: __/__/__


ROMINA LAURINO
APODERADA
ELI LILLY INTERAMÉRICA INC. SUC ARGENTINA


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



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2018 - Año del Centenario de la Reforma Universitaria

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número: IF-2018-02606719-APN-DECBR#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Martes 16 de Enero de 2018

Referencia: HUMALOG VIAL

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 12 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, o=MINISTERIO DE MODERNIZACION,
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2018.01.16 13:43:03 -03'00'

Patricia Ines Aprea
Jefe I
Dirección de Evaluación y Control de Biológicos y Radiofármacos
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología
Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA -
GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR,
o=MINISTERIO DE MODERNIZACION, ou=SECRETARIA DE
MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT
30715117564
Date: 2018.01.16 13:43:05 -03'00'



(Proyecto de prospecto)

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

Humalog® Mix25™
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® Mix25™)
Industria Francesa (Humalog® Mix 50™)

DESCRIPCIÓN

Humalog®: es una solución estéril, transparente, incolora y acuosa.

Humalog® Mix25™ y Humalog® Mix 50™: son una suspensión blanca y estéril.

FÓRMULA

Cada mL de **Humalog®** contiene:

Insulina Lispro (origen ADN recombinante).....100 U
Excipientes (Fosfato dibásico de sodio, glicerol, metacresol, 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.

Cada mL de **Humalog® Mix25™** 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.

CDS05FEB2015/SPC10NOV16+USPI-20170106

v1.0 (07JUL17)_ANMAT


ROMINA LAURINO
APODERADA
ELI LILLY INTERAMERICA INC. SUC. ARGENTINA

- Confidencial -

IF-2018-02606419-APN-DECBR#ANMAT 1/15


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



Cada mL de **Humalog® Mix50™** 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.

La insulina lispro se obtiene por tecnología de ADN recombinante de *Escherichia coli*.

CLASIFICACIÓN TERAPÉUTICA

Humalog®: análogo de insulina humana de acción rápida. Código ATC: A10A B04.

Humalog® Mix25™ y Humalog® Mix50™: son una premezcla en suspensión de insulina lispro (análogo de insulina humana de acción rápida) y suspensión de insulina lispro protamina (análogo de insulina humana de acción intermedia). Código ATC: A10A D04.

INDICACIONES

Humalog®: Para el tratamiento de adultos y niños con diabetes mellitus que requieren insulina para el mantenimiento de la homeostasia normal de la glucosa. **Humalog®** también está indicado en la estabilización inicial de la diabetes mellitus.

Humalog® Mix25™ y Humalog® Mix50™: Están indicados para el tratamiento de los pacientes con diabetes mellitus que requieren insulina para el mantenimiento de la homeostasia normal de la glucosa.

PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

Propiedades farmacodinámicas

La principal acción de insulina lispro es la regulación del metabolismo de la glucosa.

Además, las insulinas tienen diversas acciones anabólicas y anti-catabólicas sobre una variedad de diferentes tejidos. Dentro del tejido muscular se incluyen 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.

La insulina lispro tiene un comienzo de acción rápido (aproximadamente 15 minutos), lo que permite administrarla más cercana a las comidas (desde cero a 15 minutos de una comida) cuando se compara con insulina regular (30 a 45 minutos antes).

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.

Se ha demostrado 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.

Humalog®:

Los efectos de la insulina lispro se inician rápidamente y tienen una duración de acción más corta (dos a cinco horas) cuando se comparan con insulina regular.

CDS05FEB2015/SPC10NOV16+USPI-20170106

v1.0 (07JUL17)_ANMAT

ROMINA LAURINO
APODERADA
ELI LILLY INTERAMERICA INC. SUC. ARGENTINA

- Confidencial -

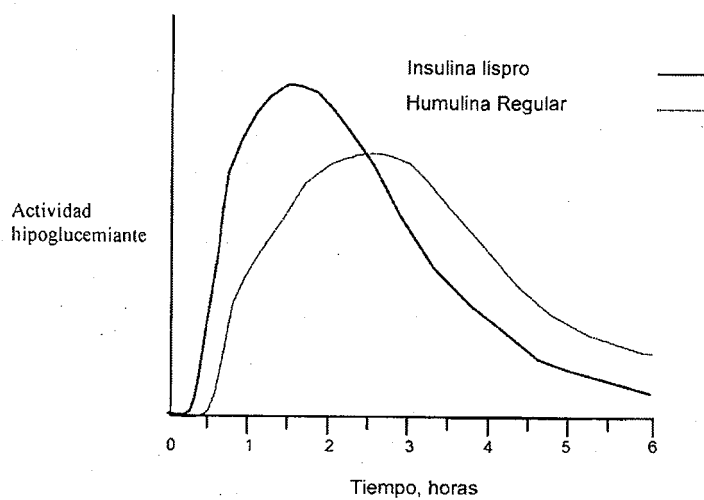
IF-2018-02606419-APN-DECBR#ANMAT 2/15

MARCELA MAURINO
CODIRECTORA TÉCNICA
ELI LILLY INTERAMERICA INC SUC ARGENTINA



Los ensayos clínicos en pacientes con diabetes tipo 1 y tipo 2 han demostrado un descenso de la hiperglucemia posprandial con insulina lispro, en comparación con insulina humana soluble.

Como con todos los preparados de insulina, el perfil de acción de la insulina lispro puede variar entre diferentes individuos o en diferentes momentos en una misma persona y es dependiente de la dosis, lugar de inyección, perfusión sanguínea, temperatura y ejercicio físico. El perfil típico de actividad tras la inyección subcutánea se ilustra a continuación.



Esta gráfica indica la cantidad relativa de glucosa, con respecto a tiempo, necesaria para mantener en un individuo la concentración de glucosa en sangre total próxima a los niveles de ayuno, y es un indicador del efecto de estas insulinas en el tiempo sobre el metabolismo de la glucosa.

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 glucosilada 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 glucosilada 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 HbA_{1c} , en comparación con aquellos que recibieron únicamente sulfonilureas. Podría también esperarse la reducción de la HbA_{1c} 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 CDS05FEB2015/SPC10NOVI6+USPI-20170106

v1.0 (07JUL17)_ANMAT

ROMINA LAURINO
APODERADA
ELI LILLY INTERAMERICA INC. SUC. ARGENTINA

- Confidencial -

IF-2018-02606419-APN-DEC/15-ANMAT

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

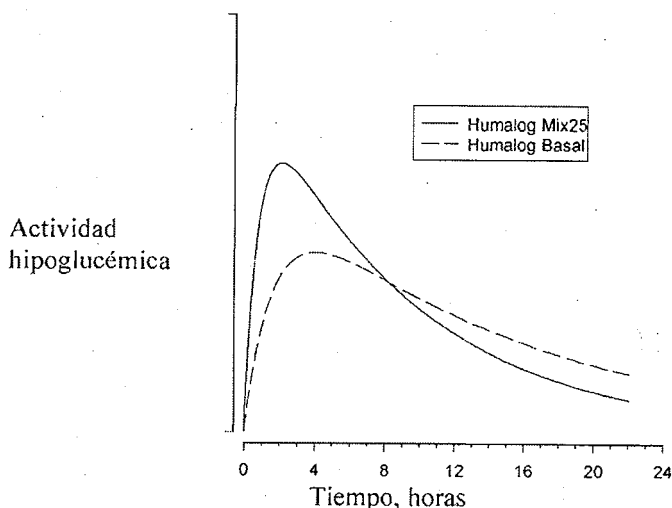
algunos estudios, la reducción de la hipoglucemia nocturna se asoció con un aumento de los episodios de hipoglucemia diurna.

Humalog® Mix25™:

Tras la administración de Humalog® Mix25™ por vía subcutánea, se observa el rápido comienzo de acción y el pico temprano de insulina lispro. Humalog® BASAL tiene un perfil de actividad muy similar al de la insulina basal (NPH) en un periodo de 15 horas aproximadamente.

Los ensayos clínicos en pacientes con diabetes tipo 1 y tipo 2 han demostrado un descenso de la hiperglucemia posprandial con Humalog® Mix25™, en comparación con insulina humana 30:70. En un ensayo clínico hubo un pequeño aumento (0,38 mmol/litro) en los niveles de glucosa en sangre durante la madrugada (3 a.m.).

En la gráfica siguiente se ilustra la farmacodinámica de Humalog® Mix25™ y la de BASAL.



Esta gráfica indica la cantidad relativa de glucosa, con respecto a tiempo, necesaria para mantener en el individuo las concentraciones de glucosa en sangre total próximas a los niveles de ayuno, y es un indicador del efecto de estas insulinas en el tiempo sobre el metabolismo de la glucosa.

En dos estudios abiertos, cruzados de 8 meses de duración, en pacientes con diabetes tipo 2 que o bien no habían recibido tratamiento con insulina o que ya estaban utilizando una o dos inyecciones de insulina, recibieron tratamiento en una secuencia aleatoria con Humalog® Mix25™ durante 4 meses (utilizado dos veces al día con metformina) e insulina glargina (utilizado una vez al día con metformina). En la siguiente tabla se puede encontrar información detallada.

CDS05FEB2015/SPC10NOV16+USPI-20170106

v1.0 (07JUL17)_ANMAT

Romina Laurino
 ROMINA LAURINO
 APODERADA
 ELI LILLY INTERAMERICA INC SUC ARGENTINA

IF-2018-02606419-APN-D4/15
 - Confidencial- MARCELA MAURIÑO

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



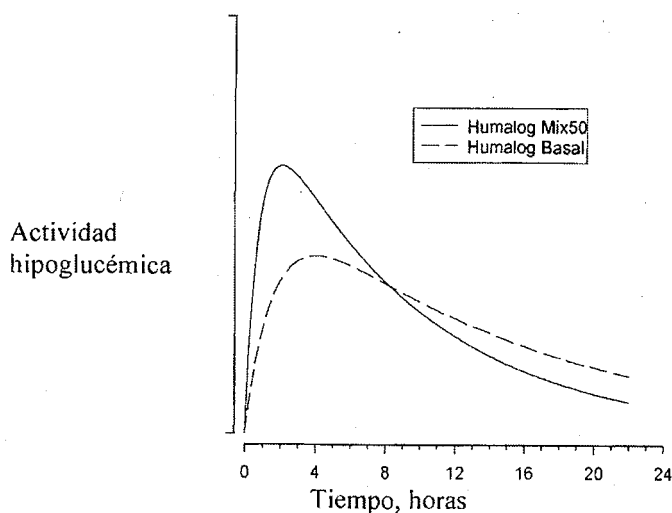
	Pacientes que no han recibido tratamiento previo con insulina n = 78	Pacientes que han recibido tratamiento previo con insulina n = 97
Dosis media total diaria de insulina al final del tratamiento	0,63 U/kg	0,42 U/kg
Reducción de Hemoglobina A1c ¹	1,30 % (media al inicio = 8,7 %)	1,00 % (media al inicio = 8,5 %)
Reducción de la media de la combinación de la glucemia dos horas postprandial del desayuno y cena ¹	3,46 mM	2,48 mM
Reducción de la glucemia media en ayunas ¹	0,55 mM	0,65 mM
Incidencia de hipoglucemia al final del tratamiento	25 %	25 %
Ganancia de peso ²	2,33 kg	0,96 kg

¹ desde el inicio al final del tratamiento con Humalog® Mix25™

² en pacientes aleatorizados a Humalog® Mix25™ durante el primer período cruzado

Humalog® Mix50™:

Tras la administración de Humalog Mix50 por vía subcutánea, se observa el rápido comienzo de acción y el pico temprano de insulina lispro. Humalog BASAL tiene un perfil de actividad muy similar al de la insulina basal (NPH) en un periodo de 15 horas aproximadamente. En la gráfica siguiente se ilustra la farmacodinámica de Humalog Mix50 y la de BASAL.



Esta gráfica indica la cantidad relativa de glucosa, con respecto a tiempo, necesaria para mantener en el individuo las concentraciones de glucosa en sangre total próximas a los niveles de ayuno, y es un indicador del efecto de estas insulinas en el tiempo sobre el metabolismo de la glucosa.

Propiedades farmacocinéticas

La farmacocinética de la insulina lispro refleja un compuesto que es absorbido rápidamente, y alcanza CDS05FEB2015/SPC10NOV16+USPI-20170106

v1.0 (07JUL17)_ANMAT

ROMINA LAURINO
APODERADA
ELI LILLY INTERAMERICA INC SUC ARGENTINA

- Confidencial -

IF-2018-02606419-APN-DEC/15-5/15

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

página 9 de 15



niveles sanguíneos máximos entre los 30 a 70 minutos tras la inyección subcutánea. La farmacocinética de la suspensión de insulina lispro protamina (Humalog® Mix25™ y Humalog® Mix50™) son congruentes con la de una insulina de actividad intermedia, como la NPH. La farmacocinética de Humalog® Mix25™ y Humalog® Mix50™ es representativa de las propiedades farmacocinéticas individuales de los dos componentes. Cuando se considera la relevancia clínica de estas cinéticas, es más apropiado examinar las curvas de utilización de glucosa (como se expuso en la sección **Propiedades farmacodinámicas**).

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. Los estudios también demostraron 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.

POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN

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

Humalog®, Humalog® Mix25™ y Humalog® Mix50™ pueden ser administrados poco antes de las comidas. Cuando sea necesario pueden ser administrados poco después de las comidas.

Humalog®:

Los preparados de Humalog®, deben ser administrados por inyección subcutánea o por bomba de perfusión subcutánea continua y pueden, aunque no es recomendable, ser administrados también por inyección intramuscular. Cuando sea necesario también 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 debe realizarse en la zona superior de los brazos, muslos, nalgas o abdomen. La utilización de estas zonas de inyección debe alternarse, de tal forma que un mismo lugar de inyección no sea utilizado aproximadamente más de una vez al mes.

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 debe realizarse masaje de la zona de inyección. Se debe enseñar a los pacientes las técnicas de inyección adecuadas.

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 administrar la inyección de Humalog® (o, en caso de administrar por perfusión subcutánea continua, un bolo de Humalog®) muy próxima 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.

CDS05FEB2015/SPC10NOV16+USPI-20170106

v1.0 (07JUL17)_ANMAT


ROMINA LAURINO
APODERADA
ELI LILLY INTERAMERICA INC. SUC. ARGENTINA

- Confidencial -

IF-2018-02606419-APN-DECBR#ANMAT 6/15

MARCELA MAURINO
DIRECTORA TÉCNICA
ELI LILLY INTERAMERICA INC SUC ARGENTINA
página 6 de 15



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 retardada 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 bombas de perfusión de insulina. 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. El equipo de perfusión (catéter y aguja) se debe cambiar de acuerdo con las instrucciones suministradas en la información de producto que acompaña al 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 puede provocar una subida rápida de los niveles de glucosa. Si sospecha que el flujo de insulina pudiera haberse interrumpido, siga las instrucciones del inserto del inyector (dispositivo) y, si fuese necesario, póngase en contacto con un profesional sanitario. 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 0,1 U/mL hasta 1,0 U/mL de insulina lispro en cloruro de sodio 0,9% o dextrosa 5% son estables a temperatura ambiente durante 48 horas. Se recomienda que el sistema se purgue antes de comenzar la perfusión al paciente.

Humalog® Mix25™ y Humalog® Mix50™:

Humalog® Mix25™ y Humalog® Mix50™ sólo se puede administrar por inyección subcutánea. No se debe administrar Humalog® Mix25™ y Humalog® Mix50™ por vía intravenosa bajo ninguna circunstancia.

La administración subcutánea debe realizarse en la zona superior de los brazos, muslos, nalgas o abdomen. La utilización de estas zonas de inyección debe alternarse, de tal forma que un mismo lugar de inyección no sea utilizado aproximadamente más de una vez al mes.

Hay que tomar precauciones cuando se inyecte Humalog® Mix25™ y Humalog® Mix50™ 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. Se debe enseñar a los pacientes las técnicas de inyección adecuadas.

Tras la administración de Humalog® Mix25™ y Humalog® Mix50™ 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® Mix50™ muy próximo a una comida.

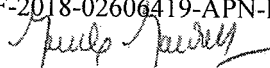
La duración de acción de la suspensión de insulina lispro protamina (BASAL), componente de Humalog® Mix25™ y Humalog® Mix50™, es similar al de la insulina basal (NPH).

CDS05FEB2015/SPC10NOV16+USPI-20170106

v1.0 (07JUL17)_ANMAT


ROMINA LAURINO
APODERADA
ELI LILLY INTERAMERICA INC. SUC. ARGENTINA

- Confidencial -

IF-2018-02606419-APN-DECBR#ANMAT 7/15

MARCELA MAURINO
COORDINADORA TECNICA
ELI LILLY INTERAMERICA INC SUC ARGENTINA
página 7 de 15



El perfil de acción de cualquier insulina puede variar considerablemente entre diferentes personas o en diferentes momentos dentro de una misma persona. Como sucede con todos los preparados de insulina, la duración de los efectos de Humalog® Mix25™ y Humalog® Mix50™ depende de la dosis, lugar de inyección, perfusión sanguínea, temperatura y del ejercicio físico.

INSTRUCCIONES DE USO, MANIPULACIÓN Y ELIMINACIÓN

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con la normativa local.

Instrucciones de uso y manipulación

Los cartuchos de Humalog®, Humalog® Mix25™ y Humalog® Mix50™ se han de utilizar en un inyector (dispositivo), según se indica en la información que proporciona el fabricante del inyector (dispositivo).

a) Preparación de la dosis

Humalog®: Revise la solución de Humalog®. Debe aparecer transparente e incolora. No utilice nunca Humalog® si su aspecto es turbio, denso, o ligeramente coloreado o si son visibles partículas sólidas.

Humalog® Mix25™ y Humalog® Mix50™: Los cartuchos que contienen Humalog® Mix25™ y Humalog® Mix50™ se deben mover entre las palmas de las manos 10 veces e invertirlos 180° otras diez veces inmediatamente antes de usarlos, para volver a suspender la insulina, hasta que su aspecto sea uniformemente turbio o lechoso. En caso contrario, repita el procedimiento indicado anteriormente hasta que se hayan mezclado los componentes. Los cartuchos contienen una pequeña perla de cristal para favorecer la mezcla. No lo agite con fuerza, para evitar que se produzca una espuma que podría interferir en la medida correcta de la dosis. Hay que examinar con frecuencia los cartuchos y no utilizarlos si se ven grumos o partículas sólidas blancas adheridas en el fondo o en las paredes del cartucho, dándole una apariencia similar a la escarcha. Los cartuchos de Humalog® Mix25™ y Humalog® Mix50™ no se han diseñado para permitir que se mezcle ninguna otra insulina en el cartucho. Los cartuchos no se han diseñado para ser recargados.

A continuación se ofrece una descripción general. Para cargar el cartucho, ajustar la aguja y administrar la inyección de insulina se deben seguir las instrucciones del fabricante con cada una de los inyectores (dispositivos).

b) Inyección de la dosis

1. Lávese las manos.
2. Elija el lugar de inyección.
3. Limpie la piel como le han enseñado.
4. Retire la capucha externa que cubre la aguja.
5. Estabilice la piel estirándola o pellizque un área amplia. Introduzca la aguja siguiendo las instrucciones recibidas.
6. Oprima el botón.
7. Retire la aguja y aplique una presión suave sobre la zona de inyección durante algunos segundos. No dar masaje en la zona.
8. Utilizando la capucha externa de la aguja, desenrosque la aguja y deséchela de forma segura.
9. Las zonas de inyección deben alternarse de tal forma que un mismo lugar de inyección no sea utilizado aproximadamente más de una vez al mes.

CDS05FEB2015/SPC10NOV16+USPI-20170106

v1.0 (07JUL17)_ANMAT

ROMINA LAURINO
APODERADA
ELI LILLY INTERAMERICA INC SUC ARGENTINA

- Confidencial -

IF-2018-02606419-APN-DECBR#ANMAT 8/15

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

página 6 de 6



c) Mezclas de insulinas

Humalog®: No se debe mezclar la insulina de los viales con la insulina de los cartuchos. Ver sección **INCOMPATIBILIDADES**.

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 ESPECIALES DE USO

Humalog® Mix25™ y **Humalog® Mix50™** no se debe administrar por vía intravenosa en ninguna circunstancia

Nunca se deben compartir HUMALOG Cartuchos o Inyectores Reutilizables compatibles con los Cartuchos de 3 mL de Lilly entre Pacientes.

Nunca se deben compartir HUMALOG cartuchos e inyectores reutilizables compatibles con los cartuchos de 3 mL de Lilly entre pacientes, inclusive si se cambia la aguja. Compartir estos dispositivos implica un riesgo de transmisión de agentes patógenos transportados por la sangre.

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 (técnicas de ADN recombinante versus insulina de origen animal) pueden 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 de 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 muerte.


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

CDS05FEB2015/SPC10NOV16+USPI-20170106

v1.0 (07JUL17)_ANMAT


ROMINA LAURINO
APODERADA
LILLY INTERAMERICA PBC, SUC ARGENTINA

IF-2018-02606419-APN-DECBR#ANMAT
- **Confidencial** - 
MARCELA MAURINO
CO-DIRECTORA TÉCNICA
LILLY INTERAMERICA INC SUC ARGENTINA
página 9 de 15



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.

Hipokalemia

Todos los productos insulínicos, incluido HUMALOG, provocan un desplazamiento en el potasio desde el espacio extracelular al espacio intracelular, que posiblemente conducen a la hipokalemia. La hipokalemia sin tratar puede provocar parálisis respiratoria, arritmia ventricular y la muerte. Se deberán monitorear los niveles de potasio en pacientes con riesgo de hipokalemia si así estuviera indicado (por ejemplo, pacientes que utilizan medicamentos reductores del potasio, pacientes que toman medicamentos sensibles a las concentraciones séricas de potasio).

Combinación de Humalog® o Humalog® Mix25™ o Humalog® Mix50™ 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® o pioglitazona y Humalog® Mix25™ o pioglitazona y Humalog® Mix50™. 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® Mix50™: 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.

Fertilidad, embarazo y lactancia

Los datos sobre la exposición en un gran número de embarazos no indican ningún efecto adverso de insulina lispro durante el embarazo ni sobre la salud del feto o recién nacido.

Es esencial mantener un buen control de las pacientes tratadas con insulina (diabetes insulínica 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 aconsejadas para informar a su doctor si están embarazadas o piensan quedar embarazadas. 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

CDS05FEB2015/SPC10NOV16+USPI-20170106

v1.0 (07JUL17)_ANMAT

ROMINA LAURINO
APODERADA
EL LILLY INTERAMERICA INC. SUC ARGENTINA

- Confidencial -

IF-2018-02606419-APN-DECBR#ANMAT 10/15

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



cosas.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La capacidad de concentración y de reacción de los pacientes diabéticos puede verse afectada por una 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 capacidad reducida o nula para percibir los síntomas de una hipoglucemia o que padecen episodios de hipoglucemia recurrente. Se considerará la conveniencia de conducir en estas circunstancias.

INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS

El médico debe ser consultado cuando se utilicen otros medicamentos además de **Humalog®**, **Humalog® Mix25™** y **Humalog® Mix50™** (ver **ADVERTENCIAS** y **PRECAUCIONES ESPECIALES DE USO**).

Los requerimientos de insulina pueden aumentar debido a la administración concomitante de medicamentos con actividad hiperglucemiante, tales como anticonceptivos orales, corticosteroides o tratamiento sustitutivo con hormona tiroidea, 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, otreotida o alcohol.

No se ha estudiado la mezcla de Humalog® Mix25™ y Humalog® Mix50™ con otras insulinas.

REACCIONES ADVERSAS

La hipoglucemia es la reacción adversa 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. 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.

Experiencia en estudios clínicos

Dado que los estudios clínicos se conducen bajo una amplia variedad de diseños, los índices de reacciones adversas informados en un estudio clínico pueden no compararse fácilmente con aquellos índices informados en otro estudio clínico, y pueden no reflejar los índices efectivamente observados en la práctica clínica.

Las frecuencias de los Eventos Adversos Emergentes del Tratamiento durante los estudios clínicos realizados con Humalog®, en pacientes con diabetes mellitus tipo 1 y 2, se enumeran en las tablas que constan a continuación.

Tabla 1: Eventos adversos emergentes del tratamiento en pacientes con Diabetes Mellitus Tipo 1 (eventos adversos con una frecuencia ≥5%)

CDS05FEB2015/SPC10NOV16+USPI-20170106

VI.0 (07JUL17)_ANMAT


ROMINA LAURINO
APODERADA
ELI LILLY INTERAMERICA INC. SUC. ARGENTINA

- Confidencial -

IF-2018-02606419-AR-DECBR#ANMAT 11/15


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

página 4 de 10



Eventos, n (%)	Lispro (n=81)	Insulina humana regular (n=86)
Síndrome gripal	28 (34,6)	28 (32,6)
Faringitis	27 (33,3)	29 (33,7)
Rinitis	20 (24,7)	25 (29,1)
Cefalea	24 (29,6)	19 (22,1)
Dolor	16 (19,8)	14 (16,3)
Aumento de la tos	14 (17,3)	15 (17,4)
Infección	11 (13,6)	18 (20,9)
Náusea	5 (6,2)	13 (15,1)
Lesión accidental	7 (8,6)	10 (11,6)
Procedimiento quirúrgico	5 (6,2)	12 (14,0)
Fiebre	5 (6,2)	10 (11,6)
Dolor abdominal	6 (7,4)	7 (8,1)
Astenia	6 (7,4)	7 (8,1)
Bronquitis	6 (7,4)	6 (7,0)
Diarrea	7 (8,6)	5 (5,8)
Dismenorrea	5 (6,2)	6 (7,0)
Mialgia	6 (7,4)	5 (5,8)
Infección del tracto urinario	5 (6,2)	4 (4,7)

Tabla 2: Eventos adversos emergentes del tratamiento en pacientes con Diabetes Mellitus Tipo 2 (eventos adversos con una frecuencia $\geq 5\%$)

Eventos, n (%)	Lispro (n=714)	Insulina humana regular (n=709)
Cefalea	63 (11,6)	66 (9,3)
Dolor	77 (10,8)	71 (10,0)
Infección	72 (10,1)	54 (7,6)
Faringitis	47 (6,6)	58 (8,2)
Rinitis	58 (8,1)	47 (6,6)
Síndrome gripal	44 (6,2)	58 (8,2)
Procedimiento quirúrgico	53 (7,4)	48 (6,8)

Inicio del tratamiento con insulina e intensificación del control de la glucosa

La intensificación o la rápida mejora en el control de la glucosa han estado asociadas con un trastorno de refracción oftalmológica reversible, el empeoramiento de la retinopatía diabética y la neuropatía periférica dolorosa aguda. Sin embargo, el control de la glucemia a largo plazo reduce el riesgo de la neuropatía y retinopatía diabética.

Lipodistrofia

El uso a largo plazo de la insulina, incluida Humalog®, puede provocar lipodistrofia en el sitio de la infusión o de la aplicación repetida de inyecciones de insulina. La lipodistrofia incluye la lipohipertrofia (engrosamiento del tejido adiposo) y la lipoatrofia (adelgazamiento del tejido adiposo) y puede afectar la absorción de insulina. Se deberán rotar los sitios de infusión o aplicación de inyecciones de insulina dentro de la misma región a fin de reducir el riesgo de lipodistrofia.

Incremento de peso

Puede ocurrir un aumento del peso con la terapia con insulina, incluida Humalog®, y esto se ha atribuido a

CDS05FEB2015/SPC10NOV16+USPI-20170106

vi.0 (07JUL17)_ANMAT


ROMINA LAURINO
APODERADA
ELI LILLY INTERAMERICA INC. SUC. ARGENTINA

- Confidencial -

IF-2018-02606419-APN-DECBR#ANMAT 12/15


MARCELA MAURINO
DIRECTORA TECNICA
ELI LILLY INTERAMERICA INC SUC ARGENTINA
página 12 de 15



los efectos anabólicos de la insulina y la disminución en la glucosuria.

Edema periférico

La insulina, incluida Humalog®, puede provocar la retención de sodio y edema, en particular si se mejora un escaso control metabólico previo mediante la intensificación del tratamiento con insulina.

Reacciones adversas con infusión subcutánea continua de insulina — Humalog 100 U/mL

En un estudio cruzado, aleatorizado de 12 semanas de duración en pacientes adultos con diabetes tipo 1 (n=39), los índices de oclusiones del catéter y las reacciones en el sitio de la infusión resultaron similares para Humalog® 100 U/mL y para los pacientes tratados con insulina humana regular (véase Tabla 3).

Tabla 3: Oclusiones del catéter y reacciones en el sitio de la infusión

	Humalog® 100 U/mL (n=38)	Insulina humana regular (n=39)
Oclusiones del catéter /mes	0,09	0,10
Reacciones en el sitio de la infusión	2,6% (1/38)	2,6% (1/39)

En un estudio de diseño paralelo, abierto, de 16 semanas de duración y aleatorizado, en niños y adolescentes con diabetes tipo 1, los informes de eventos adversos relacionados con las reacciones en el sitio de la infusión resultaron similares para insulina lispro y para insulina aspart (21% de 100 pacientes en comparación con 17% de 198 pacientes, respectivamente). En ambos grupos, los eventos adversos en el sitio de la infusión informados con mayor frecuencia fueron eritema en el sitio de la inyección y reacción en el sitio de la inyección.

Reacciones alérgicas

Alergia local — Al igual que con cualquier tratamiento con insulina, los pacientes que toman Humalog® pueden experimentar enrojecimiento, entumecimiento o picazón en el sitio de la inyección. Estas reacciones menores por lo general se resuelven en unos pocos días y pueden demorar hasta unas pocas semanas, pero en ciertos casos, pueden demandar la suspensión de Humalog®. En algunas instancias, estas reacciones pueden estar relacionadas a factores diferentes de la insulina, tales como irritantes en un agente de limpieza de la piel o técnicas de inyección deficitarias.

Alergia sistémica — La alergia generalizada, severa y con riesgo de vida, incluida la anafilaxis, puede aparecer con cualquier insulina, incluida Humalog®. La alergia generalizada a la insulina puede provocar rash en todo el cuerpo (incluido el prurito), disnea, resuello, hipotensión, taquicardia, o diaforesis. En estudios clínicos controlados, se observó prurito (con o sin rash) en 17 pacientes que recibieron insulina humana regular (n=2969) y en 30 pacientes que recibieron Humalog® (n=2944).

Se han informado reacciones localizadas y mialgias generalizadas con metacresol inyectado, que es un excipiente en Humalog®.

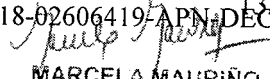
Producción de anticuerpos

En estudios clínicos extensos en pacientes con diabetes mellitus tipo 1 (n=509) y tipo 2 (n=262), se evaluó la formación de anticuerpos anti-insulínicos (anticuerpos específicos insulina lispro, anticuerpos insulínicos específicos, anticuerpos de reacción cruzada) en pacientes que recibieron tanto insulina humana regular y Humalog® (incluidos aquellos pacientes tratados anteriormente con insulina humana y pacientes sin tratamiento previo). Como era de esperarse, el mayor aumento en los niveles de anticuerpos ocurrió en pacientes nuevos al tratamiento insulínico. Los niveles de anticuerpos llegaron a un máximo a los 12 meses y disminuyeron durante los restantes años del estudio. Aparentemente, estos anticuerpos no provocan un deterioro en el control de la glucemia o requieren de un incremento en la dosis de insulina. No se observó una relación significativa a nivel estadístico entre el cambio en la dosis diaria total de insulina y el cambio en el porcentaje de unión de anticuerpos para cualquiera de los tipos de anticuerpos.

CDS05FEB2015/SPC10NOV16+USPI-20170106

VI.0 (07JUL17)_ANMAT


ROMINA LAURINO
APODERADA
BY LILLY INTERAMERICA INC. SUC ARGENTINA

- **Confidencial** - IF-2018-02606419-13/15-APN-DECBR#ANMAT

MARCELA MAURINO
CO-DIRECTORA TÉCNICA
LILLY INTERAMERICA INC. SUC ARGENTINA
página 13 de 15



Experiencia posterior a la comercialización

Se identificaron las siguientes reacciones adversas adicionales durante el uso posterior a la aprobación de Humalog®. Debido a que estas reacciones son informadas en forma voluntaria y provienen de una población de tamaño incierto, no resulta siempre posible estimar en forma confiable su frecuencia o establecer una relación causal a la exposición al fármaco. Se han identificado errores de medicación en los que otras insulinas fueron sustituidas en forma accidental por Humalog® durante el uso posterior a la aprobación.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales de salud a notificar las sospechas de reacciones adversas según los procedimientos locales vigentes.

INCOMPATIBILIDADES

Los preparados de Humalog® no se deben mezclar con insulinas producidas por otros fabricantes o con preparados de insulina animal.

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

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 hipoglucemia puede estar asociada con apatía, confusión, palpitaciones, sudoración, vómitos y cefalea. Los casos leves de hipoglucemia responderán a la administración oral de glucosa, otros azúcares u otros productos azucarados.

La corrección de un episodio de hipoglucemia moderadamente grave puede realizarse mediante la administración intramuscular o subcutánea de glucagón, seguida de la administración por vía oral de carbohidratos cuando la recuperación del paciente sea suficiente. Los pacientes que no respondan a glucagón, deben recibir una solución intravenosa de glucosa.

Si el paciente está comatoso, debe administrarse glucagón por vía intramuscular o subcutánea. Sin embargo, si no se dispone de glucagón o el paciente no responde a glucagón, debe administrarse una solución de glucosa por vía intravenosa. El paciente debe recibir alimentos tan pronto como recobre el conocimiento.

Como la hipoglucemia puede reaparecer después de una recuperación clínica aparente, puede resultar necesario mantener la ingesta de carbohidratos y la observación del paciente.

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.

CDS05FEB2015/SPC10NOV16+USPI-20170106

v1.0 (07JUL17)_ANMAT


ROMINA LAURINO
APODERADA
ELILLY INTERAMERICA INC. SUC ARGENTINA

- Confidencial -

IF-2018-02606419-APN-14/15-DECBR#ANMAT


MARCELA MAURIÑO
CO-DIRECTORA TÉCNICA
ELILLY INTERAMERICA INC. SUC ARGENTINA

página 14



CONSERVACIÓN

Envases no usados (cerrados): Los cartuchos de Humalog®, Humalog® Mix25™ y Humalog® Mix50™ 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® Mix50™ que hayan sido congelados. Protéjase de la luz solar directa o calor excesivo.

Envases en uso: Los cartuchos de Humalog®, Humalog® Mix25™ y Humalog® Mix50™ en uso no deben refrigerarse. Los cartuchos de Humalog®, Humalog® Mix25™ y Humalog® Mix50™ 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® Mix25™ o Humalog® Mix50™ en uso que hayan sido congelados. Protéjase de la luz solar directa o calor excesivo. El inyector (dispositivo) con el cartucho incorporado no debe conservarse con la aguja puesta.

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

Cajas de cartón conteniendo 1,2,3,4 y 5 cartuchos de 3,0 mL cada uno.

Elaborado por:

Lilly France S.A.S, Rue du Colonel Lilly, F-67640 Fegersheim, Francia (Humalog® Mix50™)

Eli Lilly Italia SpA. Via Gramsci 731- 733. Sesto Fiorentino 50019. Florencia - Italia (Humalog® y Humalog® Mix25™).

Lilly®, Humalog®, Mix25™ y Mix50™ son marcas comerciales propiedad de, o licenciadas por Eli Lilly and Company, sus subsidiarias o afiliadas.

Argentina: Venta bajo receta. Industria Italiana/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.: Diego Prieto, Farmacéutico.

Fecha de última revisión ANMAT: / /


ROMINA LAURINO
APODERADA
ELI LILLY INTERAMERICA INC. SUC. ARGENTINA


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

CDS05FEB2015/SPC10NOV16+USPI-20170106

v1.0 (07JUL17)_ANMAT

- **Confidencial**- IF-2018-02606419-APN-DECBR#ANMAT ^{15/15}



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2018 - Año del Centenario de la Reforma Universitaria

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número: IF-2018-02606419-APN-DECBR#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Martes 16 de Enero de 2018

Referencia: HUMALOG CARTUCHOS

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 15 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, o=MINISTERIO DE MODERNIZACION,
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2018.01.16 13:41:50 -03'00'

Patricia Ines Aprea
Jefe I
Dirección de Evaluación y Control de Biológicos y Radiofármacos
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología
Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA -
GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR,
o=MINISTERIO DE MODERNIZACION, ou=SECRETARIA DE
MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT
30715117564
Date: 2018.01.16 13:41:53 -03'00'



ADVERTENCIAS y PRECAUCIONES ESPECIALES DE USO

Humalog® Mix25™ y Humalog® Mix50™ no se deben administrar por vía intravenosa en ninguna circunstancia

Nunca se deben compartir HUMALOG KwikPen entre Pacientes.

Nunca se deben compartir HUMALOG KwikPen, entre pacientes, inclusive si se cambia la aguja. Compartir estos dispositivos implica un riesgo de transmisión de agentes patógenos transportados por la sangre.

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 (técnicas de ADN recombinante versus insulina de origen animal) pueden 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 de 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 muerte.

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.

CDS05FEB2015/SPC10NOV16+USPI-20170106
v1.0 (07JUL17)_ANMAT


ROMINA LAURINO
APODERADA
ELI LILLY INTERAMERICA INC. SUC. ARGENTINA

- Confidencial -

IF-2018-02605969/ASP-DECBR#ANMAT


MARCELA MAURIÑO
página 2 de 5 TÉCNICA
ELI LILLY INTERAMERICA INC. SUC. ARGENTINA



Hipokalemia

Todos los productos insulínicos, incluido HUMALOG, provocan un desplazamiento en el potasio desde el espacio extracelular al espacio intracelular, que posiblemente conducen a la hipokalemia. La hipokalemia sin tratar puede provocar parálisis respiratoria, arritmia ventricular y la muerte. Se deberán monitorear los niveles de potasio en pacientes con riesgo de hipokalemia si así estuviera indicado (por ejemplo, pacientes que utilizan medicamentos reductores del potasio, pacientes que toman medicamentos sensibles a las concentraciones séricas de potasio).

Combinación de Humalog® o Humalog® Mix25™ o Humalog® Mix50™ 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® o pioglitazona y Humalog® Mix25™ o pioglitazona y Humalog® Mix50™. 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® Mix50™ - 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 regular.

Fertilidad, embarazo y lactancia

Los datos sobre la exposición en un gran número de embarazos no indican ningún efecto adverso de insulina lispro durante el embarazo ni sobre la salud del feto o recién nacido.

Es esencial mantener un buen control de las pacientes tratadas con insulina (diabetes insulínica 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 aconsejadas para informar a su doctor si están embarazadas o piensan quedar embarazadas. 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.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La capacidad de concentración y de reacción de los pacientes diabéticos verse afectada por una 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 capacidad reducida o nula para percibir los síntomas de una hipoglucemia, o que padecen episodios de hipoglucemia recurrente. Se considerará la conveniencia de conducir en estas circunstancias.

INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS El médico debe ser consultado cuando se utilicen otros medicamentos además de **Humalog® KwikPen®, Humalog® Mix25™ KwikPen® y Humalog® Mix50™ KwikPen®** (ver **ADVERTENCIAS y PRECAUCIONES ESPECIALES DE USO**).

CDS05FEB2015/SPC10NOV16+USPI-20170106
v1.0 (07JUL17)_ANMAT


ROMINA LAURINO
APODERADA
ELI LILLY INTERAMERICA INC. SUC. ARGENTINA

- Confidencial -

IF 2018-026059690-ABN-DECBR#ANMAT


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

página 10 de 15



Los requerimientos de insulina pueden aumentar debido a la administración concomitante de medicamentos con actividad hiperglucemiante, tales como anticonceptivos orales, corticosteroides o tratamiento sustitutivo con la hormona tiroidea, 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 monoaminooxidasa, 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.

No se ha estudiado la mezcla de Humalog® Mix25™ o de Humalog® Mix50™ con otras insulinas.

REACCIONES ADVERSAS

La hipoglucemia es la reacción adversa 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. 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.

Experiencia en estudios clínicos

Dado que los estudios clínicos se conducen bajo una amplia variedad de diseños, los índices de reacciones adversas informados en un estudio clínico pueden no compararse fácilmente con aquellos índices informados en otro estudio clínico, y pueden no reflejar los índices efectivamente observados en la práctica clínica.

Las frecuencias de los Eventos Adversos Emergentes del Tratamiento durante los estudios clínicos realizados con Humalog®, en pacientes con diabetes mellitus tipo 1 y 2, se enumeran en las tablas que constan a continuación.

Tabla 1: Eventos adversos emergentes del tratamiento en pacientes con Diabetes Mellitus Tipo 1 (eventos adversos con una frecuencia $\geq 5\%$)

Eventos, n (%)	Lispro (n=81)	Insulina humana regular (n=86)
Síndrome gripal	28 (34,6)	28 (32,6)
Faringitis	27 (33,3)	29 (33,7)
Rinitis	20 (24,7)	25 (29,1)
Cefalea	24 (29,6)	19 (22,1)
Dolor	16 (19,8)	14 (16,3)
Aumento de la tos	14 (17,3)	15 (17,4)
Infección	11 (13,6)	18 (20,9)
Náusea	5 (6,2)	13 (15,1)
Lesión accidental	7 (8,6)	10 (11,6)
Procedimiento quirúrgico	5 (6,2)	12 (14,0)
Fiebre	5 (6,2)	10 (11,6)
Dolor abdominal	6 (7,4)	7 (8,1)

CDS05FEB2015/SPC10NOV16+USPI-20170106
v1.0 (07JUL17)_ANMAT

ROMINA LAURINO
APODERADA
LILLY INTERAMERICA INC. SUC. ARGENTINA

- Confidencial -

IE-2018-02605969-1-16-DECBR#ANMAT

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



Astenia	6 (7,4)	7 (8,1)
Bronquitis	6 (7,4)	6 (7,0)
Diarrea	7 (8,6)	5 (5,8)
Dismenorrea	5 (6,2)	6 (7,0)
Mialgia	6 (7,4)	5 (5,8)
Infección del tracto urinario	5 (6,2)	4 (4,7)

Tabla 2: Eventos adversos emergentes del tratamiento en pacientes con Diabetes Mellitus Tipo 2 (eventos adversos con una frecuencia $\geq 5\%$)

Eventos, n (%)	Lispro (n=714)	Insulina humana regular (n=709)
Cefalea	63 (11,6)	66 (9,3)
Dolor	77 (10,8)	71 (10,0)
Infección	72 (10,1)	54 (7,6)
Faringitis	47 (6,6)	58 (8,2)
Rinitis	58 (8,1)	47 (6,6)
Síndrome gripal	44 (6,2)	58 (8,2)
Procedimiento quirúrgico	53 (7,4)	48 (6,8)

Inicio del tratamiento con insulina e intensificación del control de la glucosa

La intensificación o la rápida mejora en el control de la glucosa han estado asociadas con un trastorno de refracción oftalmológica reversible, el empeoramiento de la retinopatía diabética y la neuropatía periférica dolorosa aguda. Sin embargo, el control de la glucemia a largo plazo reduce el riesgo de la neuropatía y retinopatía diabética.

Lipodistrofia

El uso a largo plazo de la insulina, incluida Humalog®, puede provocar lipodistrofia en el sitio de la infusión o de la aplicación repetida de inyecciones de insulina. La lipodistrofia incluye la lipohipertrofia (engrosamiento del tejido adiposo) y la lipoatrofia (adelgazamiento del tejido adiposo) y puede afectar la absorción de insulina. Se deberán rotar los sitios de infusión o aplicación de inyecciones de insulina dentro de la misma región a fin de reducir el riesgo de lipodistrofia.

Incremento de peso

Puede ocurrir un aumento del peso con la terapia con insulina, incluida Humalog®, y esto se ha atribuido a los efectos anabólicos de la insulina y la disminución en la glucosuria.

Edema periférico

La insulina, incluida Humalog®, puede provocar la retención de sodio y edema, en particular si se mejora un escaso control metabólico previo mediante la intensificación del tratamiento con insulina.

Reacciones adversas con infusión subcutánea continua de insulina — Humalog 100 U/mL

En un estudio cruzado, aleatorizado de 12 semanas de duración en pacientes adultos con diabetes tipo 1 (n=39), los índices de oclusiones del catéter y las reacciones en el sitio de la infusión resultaron similares para Humalog® 100 U/mL y para los pacientes tratados con insulina humana regular (véase Tabla 3).

Tabla 3: Oclusiones del catéter y reacciones en el sitio de la infusión

	Humalog® 100 U/mL	Insulina humana regular
--	-------------------	-------------------------

CDS05FEB2015/SPC10NOV16+USPI-20170106
v1.0 (07JUL17)_ANMAT


ROMINA LAURINO
APODERADA
ELI LILLY INTERAMERICA INC. SUC. ARGENTINA

- Confidencial -

IE-2018-026059692A15N-DECBR#ANMAT


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



	(n=38)	(n=39)
Oclusiones del catéter /mes	0,09	0,10
Reacciones en el sitio de la infusión	2,6% (1/38)	2,6% (1/39)

En un estudio de diseño paralelo, abierto, de 16 semanas de duración y aleatorizado, en niños y adolescentes con diabetes tipo 1, los informes de eventos adversos relacionados con las reacciones en el sitio de la infusión resultaron similares para insulina lispro y para insulina aspart (21% de 100 pacientes en comparación con 17% de 198 pacientes, respectivamente). En ambos grupos, los eventos adversos en el sitio de la infusión informados con mayor frecuencia fueron eritema en el sitio de la inyección y reacción en el sitio de la inyección.

Reacciones alérgicas

Alergia local — Al igual que con cualquier tratamiento con insulina, los pacientes que toman Humalog® pueden experimentar enrojecimiento, entumecimiento o picazón en el sitio de la inyección. Estas reacciones menores por lo general se resuelven en unos pocos días y pueden demorar hasta unas pocas semanas, pero en ciertos casos, pueden demandar la suspensión de Humalog®. En algunas instancias, estas reacciones pueden estar relacionadas a factores diferentes de la insulina, tales como irritantes en un agente de limpieza de la piel o técnicas de inyección deficitarias.

Alergia sistémica — La alergia generalizada, severa y con riesgo de vida, incluida la anafilaxis, puede aparecer con cualquier insulina, incluida Humalog®. La alergia generalizada a la insulina puede provocar rash en todo el cuerpo (incluido el prurito), disnea, resuello, hipotensión, taquicardia, o diaforesis. En estudios clínicos controlados, se observó prurito (con o sin rash) en 17 pacientes que recibieron insulina humana regular (n=2969) y en 30 pacientes que recibieron Humalog® (n=2944).

Se han informado reacciones localizadas y mialgias generalizadas con metacresol inyectado, que es un excipiente en Humalog®.

Producción de anticuerpos

En estudios clínicos extensos en pacientes con diabetes mellitus tipo 1 (n=509) y tipo 2 (n=262), se evaluó la formación de anticuerpos anti-insulínicos (anticuerpos específicos insulina lispro, anticuerpos insulínicos específicos, anticuerpos de reacción cruzada) en pacientes que recibieron tanto insulina humana regular y Humalog® (incluidos aquellos pacientes tratados anteriormente con insulina humana y pacientes sin tratamiento previo). Como era de esperarse, el mayor aumento en los niveles de anticuerpos ocurrió en pacientes nuevos al tratamiento insulínico. Los niveles de anticuerpos llegaron a un máximo a los 12 meses y disminuyeron durante los restantes años del estudio. Aparentemente, estos anticuerpos no provocan un deterioro en el control de la glucemia o requieren de un incremento en la dosis de insulina. No se observó una relación significativa a nivel estadístico entre el cambio en la dosis diaria total de insulina y el cambio en el porcentaje de unión de anticuerpos para cualquiera de los tipos de anticuerpos.

Experiencia posterior a la comercialización

Se identificaron las siguientes reacciones adversas adicionales durante el uso posterior a la aprobación de Humalog®. Debido a que estas reacciones son informadas en forma voluntaria y provienen de una población de tamaño incierto, no resulta siempre posible estimar en forma confiable su frecuencia o establecer una relación causal a la exposición al fármaco. Se han identificado errores de medicación en los que otras insulinas fueron sustituidas en forma accidental por Humalog® durante el uso posterior a la aprobación.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales de salud a notificar las sospechas de reacciones adversas según los procedimientos locales vigentes.

CDS05FEB2015/SPC10NOV16+USPI-20170106
v1.0 (07JUL17)_ANMAT


ROMINA LAURINO
APODERADA
ELI LILLY INTERAMERICA INC. SUC. ARGENTINA

- Confidencial -

IF-2018-02605969-AIBN-DECBR#ANMAT


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



INCOMPATIBILIDADES

Los preparados de Humalog® no se deben mezclar con insulinas producidas por otros fabricantes o con preparados de insulina animal.

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

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 hipoglucemia puede estar asociada con apatía, confusión, palpitaciones, sudoración, vómitos y cefalea.

Los casos leves de hipoglucemia responderán a la administración oral de glucosa, otros azúcares u otros productos azucarados.

La corrección de un episodio de hipoglucemia moderadamente grave puede realizarse mediante la administración intramuscular o subcutánea de glucagón, seguida de la administración por vía oral de carbohidratos cuando la recuperación del paciente sea suficiente. Los pacientes que no respondan a glucagón, deben recibir una solución intravenosa de glucosa.

Si el paciente está comatoso, debe administrarse glucagón por vía intramuscular o subcutánea. Sin embargo, si no se dispone de glucagón o el paciente no responde a glucagón, debe administrarse una solución de glucosa por vía intravenosa. El paciente debe recibir alimentos tan pronto como recobre el conocimiento.

Como la hipoglucemia puede reaparecer después de una recuperación clínica aparente, puede resultar necesario mantener la ingesta de carbohidratos y la observación del paciente.

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.

CONSERVACIÓN

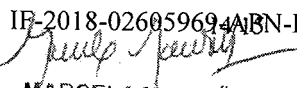
Envases no usados (cerrados): Los inyectores (dispositivos) KwikPen® de Humalog®, Humalog® Mix25™ o Humalog® Mix50™ no usados deben conservarse en refrigeración entre 2°C y 8°C en su envase original. No congelar. No utilice los inyectores (dispositivos) KwikPen® de Humalog®, Humalog® Mix25™ o Humalog®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

Envases en uso: Los inyectores (dispositivos) KwikPen® de Humalog®, Humalog® Mix25™ o Humalog Mix50™ en uso no deben refrigerarse. Los inyectores (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 inyectores (dispositivos) KwikPen®

CDS05FEB2015/SPC10NOV16+USPI-20170106
v1.0 (07JUL17)_ANMAT


ROMINA LAURINO
APODERADA
ELI LILLY INTERAMERICA INC. SUC. ARGENTINA

- Confidencial -

IP-2018-026059694-IBN-DECBR#ANMAT

MARCELA MAURINO
COORDINADORA TÉCNICA
ELI LILLY INTERAMERICA INC. SUC. ARGENTINA



de Humalog®, Humalog® Mix25™ y Humalog® Mix50™ en uso que hayan sido congelados. Protéjase de la luz solar directa o calor excesivo. El inyector (dispositivo) prellenado no debe ser conservado con la aguja puesta.

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

Cajas de cartón conteniendo 1, 2 o 5 inyectores (dispositivos) prellenados, descartables de 3,0 mL. Puede que no estén comercializadas todas las presentaciones.

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

Acondicionado y Exportado por: Eli Lilly and Company, Indianápolis, IN 46285, USA

Lilly®, Humalog®, Mix25™, Mix50™ y KwikPen® son marcas comerciales propiedad de, o licenciadas por Eli Lilly and Company, sus subsidiarias o afiliadas.

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.: Diego Prieto, Farmacéutico.

Fecha de última revisión ANMAT: / /


ROMINA LAURINO
APODERADA
ELI LILLY INTERAMERICA INC. SUC. ARGENTINA


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

CDS05FEB2015/SPC10NOV16+USPI-20170106
v1.0 (07JUL17)_ANMAT

IF-2018-026059695AIBN-DECBR#ANMAT

- Confidencial-



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2018 - Año del Centenario de la Reforma Universitaria

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número: IF-2018-02605969-APN-DECBR#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Martes 16 de Enero de 2018

Referencia: HUMALOG KWIKPEN

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 15 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, o=MINISTERIO DE MODERNIZACION,
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2018.01.16 13:40:20 -03'00'

Patricia Ines Aprea
Jefe I
Dirección de Evaluación y Control de Biológicos y Radiofármacos
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología
Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA -
GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR,
o=MINISTERIO DE MODERNIZACION, ou=SECRETARIA DE
MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT
30715117564
Date: 2018.01.16 13:40:21 -03'00'



(Proyecto de prospecto)

Humalog®
Insulina Lispro
(Origen ADN recombinante)
100 U/mL

KwikPen®
Solución inyectable subcutánea

Humalog® Mix25™
100 U/mL

25% Insulina Lispro – 75% Insulina Lispro protamina
(Origen ADN recombinante)

KwikPen®
Suspensión inyectable subcutánea

Humalog® Mix50™
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.

DESCRIPCIÓN

Humalog®: es una solución estéril, transparente, incolora y acuosa.

Humalog® Mix25™ y Humalog® Mix50™: es una suspensión blanca y estéril.

FÓRMULA

Cada mL de **Humalog®** contiene:

Insulina Lispro.....100 U
Excipientes (Fosfato dibásico de sodio, glicerol, metacresol, 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.

Cada mL de **Humalog® Mix25™** 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 de ácido

CDS05FEB2015/SPC10NOV16+USPI-20170106
v1.0 (07JUL17)_ANMAT


ROMINA LAURINO
APODERADA
ELI LILLY INTERAMERICA INC. SUC. ARGENTINA

- Confidencial -

IF 2018-02605969-ASP-DECBR#ANMAT

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



clorhídrico al 10 % para ajustar el pH. Cada dispositivo contiene 3 mL.

Cada mL de **Humalog® Mix50™** 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.

La insulina lispro se obtiene por tecnología de ADN recombinante de *Escherichia coli*.

CLASIFICACIÓN TERAPÉUTICA

Grupo farmacoterapéutico:

Humalog®: análogo de insulina humana de acción rápida. Código ATC: A10A B04.

Humalog® Mix25™ y **Humalog® Mix50™**: son una premezcla en suspensión de insulina lispro (análogo de insulina humana de acción rápida) y suspensión de insulina lispro protamina (análogo de insulina humana de acción intermedia). Código ATC: A10A D04.

INDICACIONES

Humalog®: Para el tratamiento de adultos y niños con diabetes mellitus que requieren insulina para el mantenimiento de la homeostasia normal de la glucosa. **Humalog® KwikPen®** también está indicado en la estabilización inicial de la diabetes mellitus.

Humalog® Mix25™ y **Humalog® Mix50™**: Están indicados para el tratamiento de los pacientes con diabetes mellitus que requieren insulina para el mantenimiento de la homeostasia normal de la glucosa.

PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

Propiedades farmacodinámicas

La principal acción de insulina lispro es la regulación del metabolismo de la glucosa.

Además, las insulinas tienen diversas acciones anabólicas y anti-catabólicas sobre una variedad de diferentes tejidos. Dentro del tejido muscular se incluyen 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.

La insulina lispro tiene un comienzo de acción rápido (aproximadamente 15 minutos), lo que permite administrarla más cercana a las comidas (desde cero a 15 minutos de una comida) cuando se compara con insulina regular (30 a 45 minutos antes).

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.

Se ha demostrado 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.

CDS05FEB2015/SPC10NOV16+USPI-20170106
v1.0 (07JUL17)_ANMAT


ROMINA LAURINO
APODERADA
Eli Lilly Interamerica Ing. SUC. ARGENTINA

- Confidencial -

IP-2018-02605969-SPN-DECBR#ANMAT

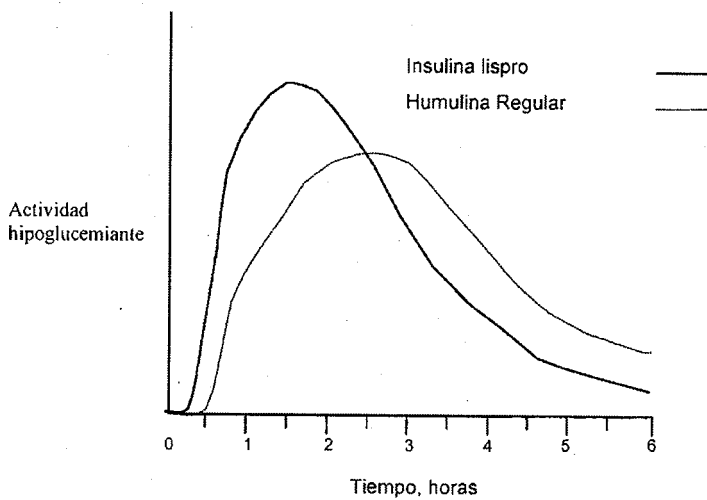

MARCELA MAURINO
CO-DIRECTORA TÉCNICA
Eli Lilly Interamerica Ing. SUC. ARGENTINA

Humalog®:

Los efectos de la insulina lispro se inician rápidamente y tienen una duración de acción más corta (dos a cinco horas) cuando se comparan con insulina regular.

Los ensayos clínicos en pacientes con diabetes tipo 1 y tipo 2 han demostrado un descenso de la hiperglucemia posprandial con insulina lispro, en comparación con insulina humana soluble.

Como con todos los preparados de insulina, el perfil de acción de la insulina lispro puede variar entre diferentes individuos o en diferentes momentos en una misma persona y es dependiente de la dosis, lugar de inyección, perfusión sanguínea, temperatura y ejercicio físico. El perfil típico de actividad tras la inyección subcutánea se ilustra a continuación.



Esta gráfica indica la cantidad relativa de glucosa, con respecto a tiempo, necesaria para mantener en un individuo la concentración de glucosa en sangre total próxima a los niveles de ayuno, y es un indicador del efecto de estas insulinas en el tiempo sobre el metabolismo de la glucosa.

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 glucosilada 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 glucosilada un 0,37 por ciento en comparación con la insulina soluble humana que los redujo un 0,03 por ciento (p=0,004).

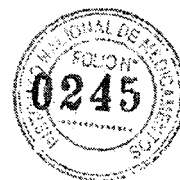
Estudios en pacientes con diabetes tipo 2 que recibían dosis máximas de sulfonilureas, han demostrado que la administración concomitante de insulina lispro reduce de forma significativa la HbA_{1c}, en comparación con aquellos que recibieron únicamente sulfonilureas. Podría también esperarse la reducción de la HbA_{1c} con otros productos con insulina, p. ej. insulina regular o isófana.

CDS05FEB2015/SPC10NOV16+USPI-20170106
v1.0 (07JUL17)_ANMAT

[Firma]
ROMINA LAURINO
APODERADA
ELI LILLY INTERAMERICA, INC. SUC. ARGENTINA

- Confidencial -

IE-2018-02605969-ANMAT-DECBR#ANMAT
[Firma]
MARCELA MAURINO
CO-DIRECTORA TÉCNICA
ELI LILLY INTERAMERICA, INC. SUC. ARGENTINA



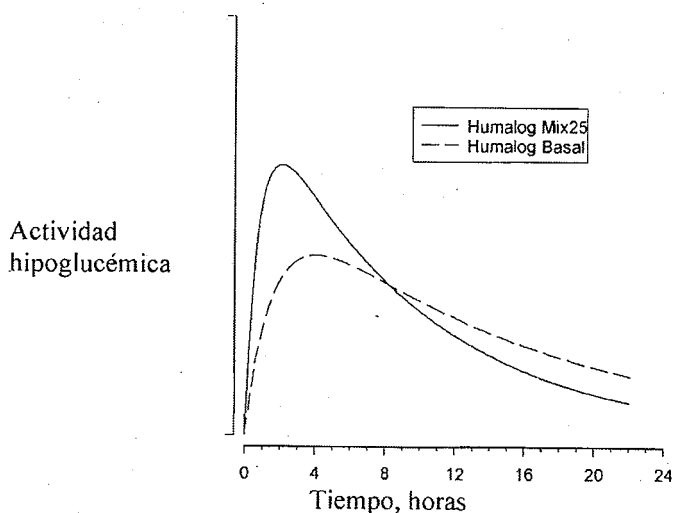
Los ensayos clínicos en pacientes con diabetes tipo 1 y tipo 2 han demostrado un número reducido de episodios de hipoglucemia nocturna con insulina lispro, en comparación con insulina humana soluble. En algunos estudios, la reducción de la hipoglucemia nocturna se asoció con un aumento de los episodios de hipoglucemia diurna.

Humalog® Mix25™:

Tras la administración de Humalog® Mix25™ por vía subcutánea, se observa el rápido comienzo de acción y el pico temprano de insulina lispro. Humalog® BASAL tiene un perfil de actividad muy similar al de la insulina basal (NPH) en un periodo de 15 horas aproximadamente.

Los ensayos clínicos en pacientes con diabetes tipo 1 y tipo 2 han demostrado un descenso de la hiperglucemia posprandial con Humalog® Mix25™, en comparación con insulina humana 30:70. En un ensayo clínico hubo un pequeño aumento (0,38 mmol/litro) en los niveles de glucosa en sangre durante la madrugada (3 a.m.).

En la gráfica siguiente se ilustra la farmacodinámica de Humalog® Mix25™ y la de BASAL.



Esta gráfica indica la cantidad relativa de glucosa, con respecto a tiempo, necesaria para mantener en el individuo las concentraciones de glucosa en sangre total próximas a los niveles de ayuno, y es un indicador del efecto de estas insulinas en el tiempo sobre el metabolismo de la glucosa.

En dos estudios abiertos, cruzados de 8 meses de duración, en pacientes con diabetes tipo 2 que o bien no habían recibido tratamiento con insulina o que ya estaban utilizando una o dos inyecciones de insulina, recibieron tratamiento en una secuencia aleatoria con Humalog® Mix25™ durante 4 meses (utilizado dos veces al día con metformina) e insulina glargina (utilizado una vez al día con metformina). En la siguiente tabla se puede encontrar información detallada.

CDS05FEB2015/SPC10NOV16+USPI-20170106
v1.0 (07JUL17)_ANMAT


ROMINA LAURINO
APODERADA
ELI LILLY INTERAMERICA INC. SUC ARGENTINA

- Confidencial -

IF-2018-02605969-APN-DECBR#ANMAT

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



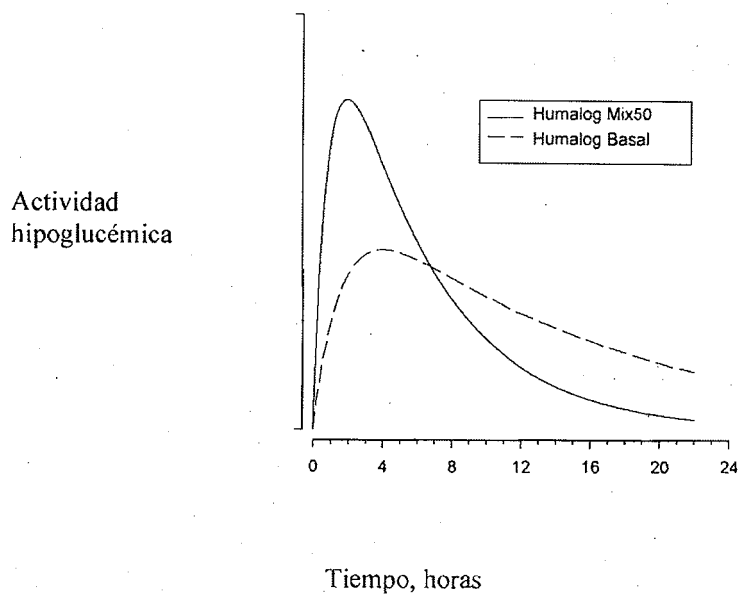
	Pacientes que no han recibido tratamiento previo con insulina n = 78	Pacientes que han recibido tratamiento previo con insulina n = 97
Dosis media total diaria de insulina al final del tratamiento	0,63 U/kg	0,42 U/kg
Reducción de Hemoglobina A1c ¹	1,30 % (media al inicio = 8,7 %)	1,00 % (media al inicio = 8,5 %)
Reducción de la media de la combinación de la glucemia dos horas postprandial del desayuno y cena ¹	3,46 mM	2,48 mM
Reducción de la glucemia media en ayunas ¹	0,55 mM	0,65 mM
Incidencia de hipoglucemia al final del tratamiento	25 %	25 %
Ganancia de peso ²	2,33 kg	0,96 kg

¹ desde el inicio al final del tratamiento con Humalog® Mix25™

² en pacientes aleatorizados a Humalog® Mix25™ durante el primer período cruzado

Humalog® Mix50™:

Tras la administración de Humalog® Mix50™ por vía subcutánea, se observa el rápido comienzo de acción y el pico temprano de insulina lispro. Humalog® BASAL tiene un perfil de actividad muy similar al de la insulina basal (NPH) en un periodo de 15 horas aproximadamente. En la gráfica siguiente se ilustra la farmacodinámica de Humalog® Mix50™ y la de BASAL.



Esta gráfica indica la cantidad relativa de glucosa, con respecto a tiempo, necesaria para mantener en el

CDS05FEB2015/SPC10NOV16+USPI-20170106
v1.0 (07JUL17)_ANMAT


ROMINA LAURINO
APODERADA
ELI LILLY INTERAMERICA INC. SUC. ARGENTINA

- Confidencial -

IF-2018-02605969-15-APN-DECBR#ANMAT


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



individuo las concentraciones de glucosa en sangre total próximas a los niveles de ayuno, y es un indicador del efecto de estas insulinas en el tiempo sobre el metabolismo de la glucosa.

Propiedades farmacocinéticas

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. La farmacocinética de la suspensión de insulina lispro protamina (Humalog® Mix25™ y Humalog® Mix50™) son congruentes con la de una insulina de actividad intermedia, como la NPH. La farmacocinética de Humalog® Mix25™ y Humalog® Mix50™ es representativa de las propiedades farmacocinéticas individuales de los dos componentes. Cuando se considera la relevancia clínica de estas cinéticas, es más apropiado examinar las curvas de utilización de glucosa (como se expuso en la sección **Propiedades farmacodinámicas**).

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. Los estudios también demostraron 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.

POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN

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

Humalog®, Humalog® Mix25™ y Humalog® Mix50™ pueden ser administrados poco antes de las comidas. Cuando sea necesario pueden ser administrados poco después de las comidas.

Humalog®:

Los preparados de Humalog®, deben ser administrados por inyección subcutánea o por bomba de perfusión subcutánea continua y pueden, aunque no es recomendable, ser administrados también por inyección intramuscular. Cuando sea necesario también 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 debe realizarse en la zona superior de los brazos, muslos, nalgas o abdomen. La utilización de estas zonas de inyección debe alternarse, de tal forma que un mismo lugar de inyección no sea utilizado aproximadamente más de una vez al mes.

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 debe realizarse masaje de la zona de inyección. Se debe enseñar a los pacientes las técnicas de inyección adecuadas.

CDS05FEB2015/SPC10NOV16+USPI-20170106
v1.0 (07JUL17)_ANMAT


ROMINA LAURINO
APODERADA
ELI LILLY INTERAMERICA INC. SUC. ARGENTINA

- Confidencial -

IF-2018-02605968-APN-DECBR#ANMAT


MARCELA MAURIÑO
DIRECTORA TÉCNICA
ELI LILLY INTERAMERICA INC SUC ARGENTINA



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 administrar la inyección de Humalog® (o, en caso de administrar por perfusión subcutánea continua, un bolo de Humalog®) muy próxima 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 retardada 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 bombas de perfusión de insulina. 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. El equipo de perfusión (catéter y aguja) se debe cambiar de acuerdo con las instrucciones suministradas en la información de producto que acompaña al 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 puede provocar una subida rápida de los niveles de glucosa. Si sospecha que el flujo de insulina pudiera haberse interrumpido, siga las instrucciones del inserto del inyector (dispositivo) y, si fuese necesario, póngase en contacto con un profesional sanitario. 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 0,1 U/mL hasta 1,0 U/mL de insulina lispro en cloruro de sodio 0,9% o dextrosa 5% son estables a temperatura ambiente durante 48 horas. Se recomienda que el sistema se purgue antes de comenzar la perfusión al paciente.

Humalog® Mix25™ y Humalog® Mix50™:

Humalog® Mix25™ y Humalog® Mix50™ sólo se pueden administrar por inyección subcutánea. No se deben administrar Humalog® Mix25™ y Humalog® Mix50™ por vía intravenosa bajo ninguna circunstancia.

La administración subcutánea debe realizarse en la zona superior de los brazos, muslos, nalgas o abdomen. La utilización de estas zonas de inyección debe alternarse, de tal forma que un mismo lugar de inyección no sea utilizado aproximadamente más de una vez al mes.

Hay que tomar precauciones cuando se inyecte Humalog® Mix25™ o Humalog® Mix50™ 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. Se debe enseñar a los pacientes las técnicas de inyección adecuadas.

CDS05FEB2015/SPC10NOV16+USPI-20170106
v1.0 (07JUL17)_ANMAT


ROMINA LAURINO
APODERADA
ELI LILLY INTERAMERICA INC. SUC ARGENTINA

- Confidencial -

IF 2018/02605969/15-SPN-DECBR#ANMAT


MARCELA MAURINO
CO-DIRECTORA TECNICA
ELI LILLY INTERAMERICA INC SUC ARGENTINA
pagina 7 de 15



Tras la administración de Humalog® Mix25™ o Humalog® Mix50™ 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™ o Humalog® Mix50™ muy próximo a una comida.

La duración de acción de la suspensión de insulina lispro protamina (BASAL), componente de Humalog® Mix25™ y Humalog® Mix50™, es similar al de la insulina basal (NPH).

El perfil de acción de cualquier insulina puede variar considerablemente entre diferentes personas o en diferentes momentos dentro de una misma persona. Como sucede con todos los preparados de insulina, la duración de los efectos de Humalog® Mix25™ y Humalog® Mix50™ depende de la dosis, lugar de inyección, perfusión sanguínea, temperatura y del ejercicio físico.

INSTRUCCIONES DE USO, MANIPULACIÓN Y ELIMINACIÓN

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con la normativa local.

Instrucciones de uso y manipulación

Humalog®:

Revisar la solución de Humalog®. Debe aparecer transparente e incolora. No utilice nunca Humalog® si su aspecto es turbio, denso, o ligeramente coloreado o si son visibles partículas sólidas.

Humalog® Mix25™ y Humalog® Mix50™:

El dispositivo (inyector) KwikPen® se debe mover entre las palmas de las manos 10 veces e invertirla 180° otras diez veces inmediatamente antes de usarla, para volver a suspender la insulina, hasta que su aspecto sea uniformemente turbio o lechoso. En caso contrario, repita el procedimiento indicado anteriormente hasta que se hayan mezclado los componentes. Los cartuchos contienen una pequeña perla de cristal para favorecer la mezcla. No la agite con fuerza, para evitar que se produzca una espuma que podría interferir en la medida correcta de la dosis.

Hay que examinar con frecuencia los cartuchos y no utilizarlos si se ven grumos o partículas sólidas blancas adheridas en el fondo o en las paredes del cartucho, dándole una apariencia similar a la escarcha.

Manejo del dispositivo (inyector) prellenado

Antes de usar el KwikPen®, debe leer cuidadosamente el manual del usuario incluido en el prospecto. Debe usar el KwikPen® como se indique en el manual del usuario.

Mezclas de insulinas

Humalog®: No se debe mezclar la insulina de los viales con la insulina de los cartuchos. Ver sección **INCOMPATIBILIDADES**.

CONTRAINDICACIONES

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

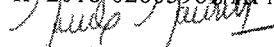
Humalog®, Humalog® Mix25™ y Humalog® Mix50™ están contraindicadas en pacientes con hipersensibilidad a insulina lispro o a cualquiera de los excipientes que se encuentran en la formulación.

CDS05FEB2015/SPC10NOV16+USPI-20170106
v1.0 (07JUL17)_ANMAT


ROMINA LAURINO
APODERADA
ELI LILLY INTERAMERICA INC, SUC. ARGENTINA

- Confidencial -

IF-2018-02605969-ASP-DECBR#ANMAT


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



MANUAL DEL USUARIO

Humalog® KwikPen®
Humalog® Mix25™ KwikPen®
Humalog® Mix50™ KwikPen®
100 unidades/mL, 3 mL



POR FAVOR LEA ESTAS INSTRUCCIONES ANTES DE USAR

Lilly

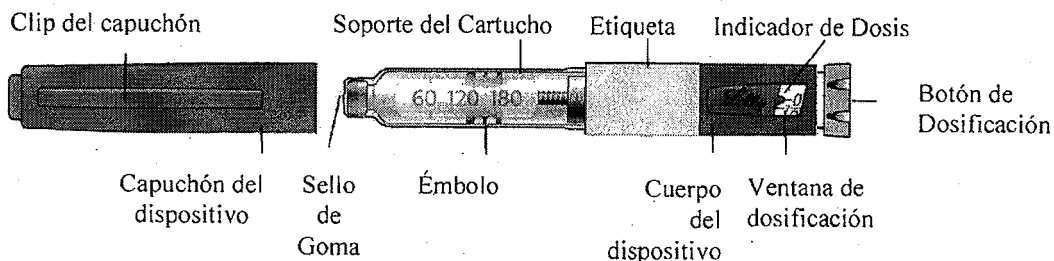
Lea el Manual del Usuario antes de empezar a usar su insulina y cada vez que empiece otro KwikPen. Es posible que haya nueva información. Esta información no reemplaza una conversación directa con su profesional sanitario sobre su enfermedad o su tratamiento.

KwikPen inyector (“dispositivo”) prellenado es un inyector (“dispositivo”) descartable que contiene 3 ml (300 unidades, 100 unidades/ml) de insulina. Puede administrarse dosis múltiples utilizando un dispositivo. El dispositivo marca 1 unidad cada vez. Puede inyectar desde 1 a 60 unidades en una única inyección. **Si su dosis es mayor de 60 unidades, necesitará administrarse más de una inyección.** Con cada inyección el émbolo se mueve solo un poco, por lo que puede que no aprecie el movimiento. El émbolo alcanzará el final del cartucho únicamente cuando haya utilizado las 300 unidades del dispositivo.

No comparta su dispositivo con otras personas, incluso si se ha cambiado la aguja. No reutilice o comparta agujas con otras personas. Puede que les transmita una infección o que esas personas le transmitan una infección.

No se recomienda que las personas ciegas o con dificultades de visión utilicen este dispositivo sin la ayuda de una persona entrenada en el uso del dispositivo.

Partes del KwikPen



Partes de la Aguja del dispositivo (Agujas No Incluidas)

Lengüeta de Papel

CDL03MAR16+SPC10NOV16
v1.0(07JUL17)_ANMAT

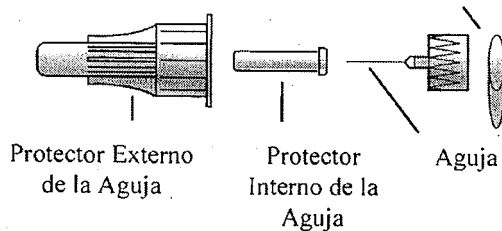
MF-2018-02605496-APN-DECBR#ANMAT

-Confidencial-




ROMINA LAURINO
APODERADA
ELI LILLY INTERAMERICA INC. SUC. ARGENTINA

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

1/9



Cómo reconocer su KwikPen:

	Humalog Solución	Humalog Mix25 Suspensión (insulina turbia)	Humalog Mix50 Suspensión (insulina turbia)
Color del dispositivo:	Azul	Azul	Azul
Botón de Dosificación:	 Bordo	 Amarillo	 Rojo
Etiquetas:	Blanca con Banda de Color Bordo	Blanca con Banda de Color Amarillo	Blanca con Banda de Color Rojo

Materiales necesarios para inyectarse:

- KwikPen que contiene su insulina
- Aguja compatible con KwikPen (se recomiendan Agujas para dispositivos de BD [Becton, Dickinson and Company])
- Algodón impregnado en alcohol

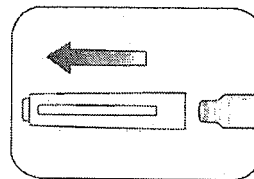
Las agujas y el algodón impregnado en alcohol no están incluidos.

Preparando su dispositivo

- Lave sus manos con agua y jabón.
- Compruebe el dispositivo para asegurarse de que está utilizando el tipo correcto de insulina. Esto es especialmente importante si utiliza más de 1 tipo de insulina.
- **No** utilice su dispositivo pasada la fecha de vencimiento impresa en la Etiqueta. Después de empezar a utilizar su dispositivo, deseche su dispositivo una vez pasado el tiempo de uso especificado en el Prospecto.
- Utilice siempre una **nueva Aguja** para cada inyección para ayudar a prevenir infecciones y la obstrucción de las Agujas.

Paso 1:

- Tire del Capuchón del dispositivo.
–No quite la Etiqueta del dispositivo.
- Limpie el Sello de Goma con un algodón impregnado en alcohol.



CDL03MAR16+SPC10NOV16
v1.0(07JUL17)_ANMAT


ROMINA LAURINO
APODERADA
ELI LILLY INTERAMERICA INC SUC ARGENTINA

-Confidencial-

IF-2018-02605496-APN-DECBR#ANMAT

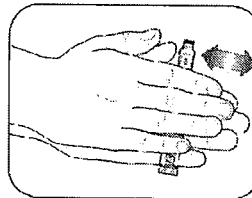

MARCELA MAURINO
página 2 de 2
ELI LILLY INTERAMERICA INC SUC ARGENTINA

2/9

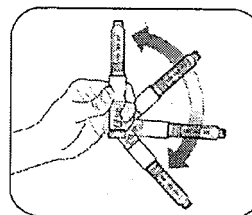
Paso 2:

(Solo para insulinas turbias de suspensiones de HUMALOG)

- Haga rodar suavemente el dispositivo 10 veces.
- Invierta el dispositivo 10 veces.



Mezclar es importante para asegurarse de que recibe la dosis correcta. La insulina debe quedar mezclada uniformemente.

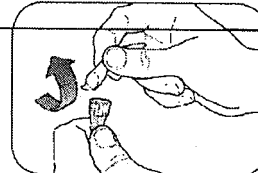


Paso 3:

- Compruebe la apariencia de la insulina.
 - La solución de HUMALOG debe aparecer transparente e incolora. No la utilice si su aspecto es turbio, coloreado, o si tiene partículas o grumos.
 - Las suspensiones de HUMALOG - insulinas turbias - deben aparecer blancas después de mezclar. No las utilice si su aspecto es transparente o si contiene algún grumo o partículas.

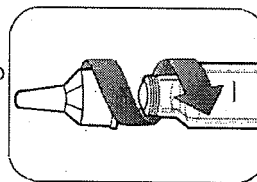
Paso 4:

- Seleccione una nueva Aguja.
- Quite la Lengüeta de Papel del Protector Externo de la Aguja.



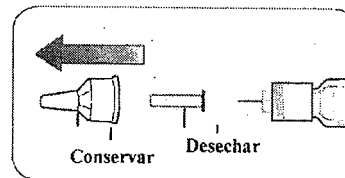
Paso 5:

- Empuje la Aguja tapada en línea recta sobre el dispositivo y enrosque la Aguja hasta el tope.



Paso 6:

- Retire el Protector Externo de la Aguja. No lo tire.
- Retire el Protector Interno de la Aguja y deséchelo.



Purgando su dispositivo

Purgar antes de cada inyección.

- Purgar su dispositivo supone eliminar el aire que puede quedar en la Aguja y Cartucho

CDL03MARI6+SPCI0NOV16
 v1.0(07JUL17)_ANMAT

Romina Laurino
 ROMINA LAURINO
 APODERADA
 EPIFARMIA INTERAMERICANA SUC. ARGENTINA

-Confidencial-

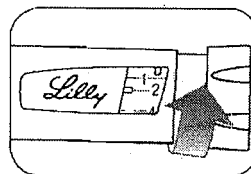
TF-2018-02605406-APN-DECBR#ANMAT

Marcela Maurino
 MARCELA MAURINO
 CO-DIRECTORA TÉCNICA
 EPIFARMIA INTERAMERICANA SUC. ARGENTINA

- durante el uso normal y asegura que el dispositivo funciona de manera correcta.
- Si **no** realiza el purgado antes de cada inyección, puede recibir demasiada o poca cantidad de insulina.

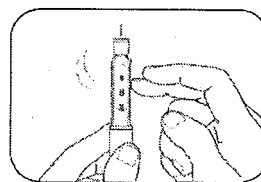
Paso 7:

- Para purgar su dispositivo, gire el Botón de Dosificación para seleccionar 2 unidades.



Paso 8:

- Sujete su dispositivo con la Aguja apuntando hacia arriba. Dé golpecitos al Soporte del Cartucho suavemente para llevar las burbujas de aire hacia arriba.



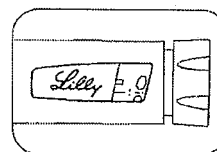
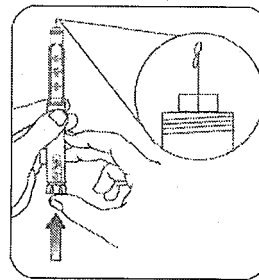
Paso 9:

- Continúe sujetando su dispositivo con la Aguja apuntando hacia arriba. Empuje el Botón de Dosificación hasta que llegue al tope, y aparezca "0" en la Ventana de Dosificación. Mantenga presionado el Botón de Dosificación y cuente despacio hasta 5.

Debe aparecer insulina en la punta de la Aguja.

- Si **no** aparece insulina, repita los pasos del purgado, pero no lo haga más de 4 veces.
- Si **todavía no** aparece insulina, cambie la Aguja y repita los pasos del purgado.

Las burbujas de aire pequeñas son normales y no afectarán a su dosis.

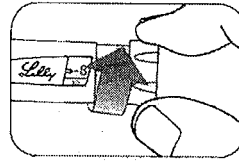


Seleccionando su dosis

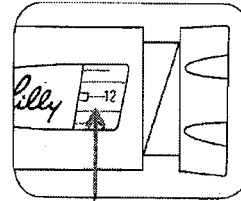
- Puede administrar desde 1 a 60 unidades en una única inyección.
- Si su dosis es mayor de 60 unidades, necesitará más de una inyección.
 - Si necesita ayuda para decidir cómo dividir su dosis, pregunte a su médico.
 - Se debe utilizar una Aguja nueva para cada inyección y repetir el paso de purga.

Paso 10:

- Gire el Botón de Dosificación para seleccionar el número de unidades que necesite inyectarse. El Indicador de Dosis se debe alinear con su dosis.

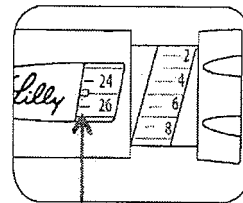


- El dispositivo marca 1 unidad cada vez.
- El Botón de Dosificación hace un clic a medida que lo gira.
- **NO** marque su dosis contando clics ya que podría marcar una dosis incorrecta.
- Puede corregir la dosis girando el Botón de Dosificación en cualquier dirección hasta que la dosis correcta se alinee con el Indicador de Dosis.
- Los números pares están impresos en el marcador.
- Los números impares, después del número 1, se muestran como líneas enteras.



(Ejemplo: se muestran 12 unidades en la Ventana de Dosificación)

- **Compruebe siempre el número en la Ventana de Dosificación para asegurarse de que ha marcado la dosis correcta.**



(Ejemplo: se muestran 25 unidades en la Ventana de Dosificación)

- El dispositivo no le permitirá marcar más que el número de unidades que quedan en el dispositivo.
- Si necesita inyectarse un número de unidades mayor que las que quedan en el dispositivo, usted puede:
 - inyectarse la cantidad que queda en su dispositivo y después usar un nuevo dispositivo para inyectarse el resto de la dosis, o
 - utilizar un nuevo dispositivo e inyectarse la dosis completa.
- Es normal que vea una pequeña cantidad de insulina en el dispositivo que no se puede inyectar.

Aplicándose la inyección

- Inyéctese su insulina como le haya mostrado su médico.
- Cambie (rote) el punto de inyección cada vez que se inyecte.
- **No** intente cambiar su dosis mientras se esté inyectando.

CDL03MAR16+SPC10NOV16
 v1.0(07JUL17)_ANMAT

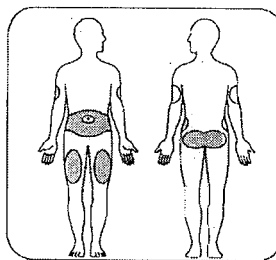
[Signature]
 ROMINA LAURINO
 APODERADA
 ELI LILLY INTERAMERICA INC SUC ARGENTINA

-Confidencial-

[Signature]
 IF-2018-02605496-APN-DECBR#ANMAT
 MARCELA MAURINO 5/9
 CO-DIRECTORA TÉCNICA
 ELI LILLY INTERAMERICA INC SUC ARGENTINA
 página 5 de 9

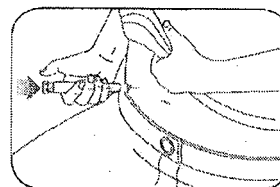
Paso 11:

- Elija un punto de inyección.
Su insulina se inyecta debajo de la piel (vía subcutánea) en la zona del abdomen, nalgas, muslos o parte superior de los brazos.
- Limpie su piel con un algodón impregnado en alcohol, y deje que el punto de inyección se seque antes de inyectarse su dosis.



Paso 12:

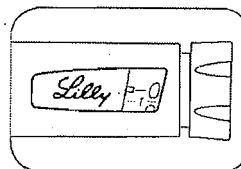
- Inserte la Aguja en su piel.
- Presione el Botón de Dosificación hasta el final.
- Continúe presionando el Botón de Dosificación y **cuente despacio hasta 5** antes de quitar la Aguja.



No intente inyectar la insulina girando el Botón de Dosificación. Girando el Botón de Dosificación la insulina **NO** le será administrada.

Paso 13:

- Extraiga la Aguja de su piel.
 - La presencia de una gota de insulina en la punta de la Aguja es algo normal. No afectará a su dosis.
- Compruebe el número en la Ventana de Dosificación.
 - Si ve un "0" en la Ventana de Dosificación, se ha administrado la cantidad total que marcó.
 - Si no ve un "0" en la Ventana de Dosificación, no seleccione la dosis de nuevo. Inserte la aguja en su piel y termine la inyección.
 - Si cree que **todavía** no ha recibido la cantidad total que marcó para la inyección, **no comience de nuevo ni repita esa inyección**. Compruebe la cantidad de glucosa en sangre





según las indicaciones que le haya proporcionado su médico.

- Si normalmente necesita 2 inyecciones para administrarse la dosis completa, asegúrese de que se inyecta por segunda vez.

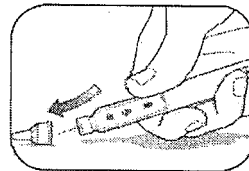
Con cada inyección el émbolo se mueve solo un poco por lo que puede que no aprecie el movimiento.

Si ve sangre en su piel tras haber extraído la Aguja, presione ligeramente el punto de inyección con un pedazo de gasa o algodón impregnado en alcohol. No frote la zona.

Después de su inyección

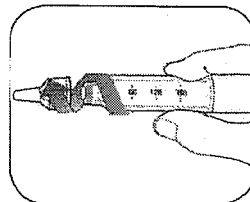
Paso 14:

- Coloque nuevamente con cuidado el Protector Externo de la Aguja.



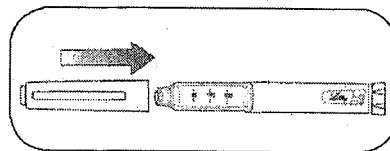
Paso 15:

- Desenrosque la Aguja tapada y deséchela según se describe más abajo (ver la sección **Eliminación de dispositivos y agujas**).
- No conserve el dispositivo con la Aguja puesta a fin de evitar fugas, que la Aguja se obstruya, y que entre aire en el dispositivo.



Paso 16:

- Vuelva a poner el Capuchón del dispositivo alineando el Clip del Capuchón con el Indicador de Dosis y empujando recto.



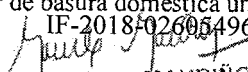
Eliminación de dispositivos y agujas

- Deposite las Agujas usadas en un contenedor para objetos punzantes o un contenedor de plástico duro provisto de cierre de seguridad. No tire las agujas directamente en el contenedor de basura doméstica.
- El dispositivo usado puede depositarse en el contenedor de basura doméstica una vez

CDL03MAR16+SPC10NOV16
v1.0(07JUL17)_ANMAT


ROMINA LAURINO
APODERADA
ELI LIPKIN Y ASOCIADOS SUC ARGENTINA

-Confidencial-

IF-2018-02605496-APN-DECBR#ANMAT

MARCELA MAURINO
CO-DIRECTORA TÉCNICA
ELI LIPKIN Y ASOCIADOS SUC ARGENTINA

7/9

Página 7 de 9



- haya quitado la Aguja.
- No recicle el contenedor lleno de objetos punzantes.
- Consulte a su médico sobre las opciones existentes para desechar adecuadamente el contenedor para objetos punzantes.
- Las indicaciones sobre el manejo de agujas no pretenden sustituir las normas locales, institucionales ni las dadas por los médicos.

Conservación de su dispositivo

Envases no usados (cerrados): Los inyectores (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 inyectores (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 inyectores (dispositivos) KwikPen® de Humalog®, Humalog® Mix25™ o Humalog Mix50™ en uso no deben refrigerarse. Los inyectores (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 inyectores (dispositivos) KwikPen® de Humalog®, Humalog® Mix25™ y Humalog® Mix50™ en uso que hayan sido congelados. Protéjase de la luz solar directa o calor excesivo. El inyector (dispositivo) prellenado no debe ser conservado con la aguja puesta.

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.

Solución de problemas

- Si no puede retirar el Capuchón del dispositivo, gire suavemente el capuchón de un lado a otro, y luego tire del capuchón hacia fuera.
- Si es difícil presionar el Botón Dosificador:
 - Será más fácil inyectar si presiona el Botón Dosificador más despacio.
 - Su Aguja puede estar atascada. Ponga una Aguja nueva y purgue el dispositivo.
 - Puede entrar polvo, restos de comida o líquido dentro del dispositivo. Tire el dispositivo y consiga uno nuevo.

Si tiene alguna pregunta o algún problema con su KwikPen, consulte con su médico o contacte con Lilly en su país.

En Argentina: 08001220407

PRESENTACIONES

Cajas de cartón conteniendo 1, 2 o 5 inyectores (dispositivos) prellenados, descartables de 3,0 mL. Puede que no estén comercializadas todas las presentaciones.

Elaborado por:

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

Acondicionado y Exportado por:

Eli Lilly and Company, Indianápolis, IN 46285, USA

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: Diego Prieto, Farmacéutico.

CDL03MAR16+SPC10NOV16
v1.0(07JUL17)_ANMAT


ROMINA LAURINO
APODERADA
ELI LILLY INTERAMERICA INC. SUC ARGENTINA

-Confidencial-

ME 2018-02605496-APN-DECBR#ANMAT
MARCELA MAURIÑO 8/9
CO-DIRECTORA TECNICA
ELI LILLY INTERAMERICA INC SUC ARGENTINA
página 8 de 9



Lilly®, Humalog®, Mix25™, Mix50™ y KwikPen® son marcas comerciales propiedad de, o licenciadas por Eli Lilly and Company, sus subsidiarias o afiliadas.

Copyright © 2006, 2014, 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 11608-1:2014.

X


ROMINA LAURINO
APODERADA
ELI LILLY INTERAMERICA INC. SUC. ARGENTINA


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



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2018 - Año del Centenario de la Reforma Universitaria

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número: IF-2018-02605496-APN-DECBR#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Martes 16 de Enero de 2018

Referencia: HUMALOG MANUAL

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 9 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, o=MINISTERIO DE MODERNIZACION,
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2018.01.16 13:38:53 -03'00'

Patricia Ines Aprea
Jefe I
Dirección de Evaluación y Control de Biológicos y Radiofármacos
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología
Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA -
GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR,
o=MINISTERIO DE MODERNIZACION, ou=SECRETARIA DE
MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT
30715117564
Date: 2018.01.16 13:38:55 -03'00'