



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

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

DISPOSICIÓN N° 2286

BUENOS AIRES, 01 ABR 2011

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-019.920-10-1 del Registro de la 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 aprobación de nuevos proyectos de rótulos para el producto denominado HUMALOG MIX 25 / INSULINA LISPRO E INSULINA LISPRO PROTAMINA y nuevo proyecto de prospectos para los productos denominado HUMALOG - HUMALOG MIX 25 / INSULINA LISPRO - INSULINA LISPRO e INSULINA LISPRO PROTAMINA, Forma farmacéutica y concentración: (para HUMALOG) Solución Inyectable, Insulina Lispro 100UI/ML.(para HUMALOG MIX 25) Suspensión Inyectable, Insulina Lispro 25UI/ML, Insulina Lispro protamina, 75UI/ML autorizado por el Certificado N° 45.940.

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



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

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

DISPOSICIÓN N° 2286

Que a fojas 153 obra el informe técnico favorable de la Dirección de Evaluación de Medicamentos.

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

Por ello:

EL INTERVENTOR DE LA ADMINISTRACION NACIONAL DE
MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGIA MÉDICA

DISPONE:

ARTICULO 1º. - Autorízase los proyectos de rótulos de fojas 45, 46, 62, 63, 79, y 80 para la especialidad medicinal HUMALOG MIX 25 / INSULINA LISPRO E INSULINA LISPRO PROTAMINA y proyectos de prospectos de fojas 47 a 60, 64 a 77 y 81 a 94 para la Especialidades Medicinales denominadas HUMALOG - HUMALOG MIX 25 / INSULINA LISPRO E INSULINA LISPRO PROTAMINA, propiedad de la firma ELI LILLY INTERAMERICA INC (SUCURSAL ARGENTINA) anulando los anteriores.

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



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

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

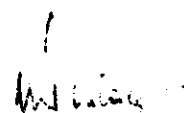
DISPOSICIÓN N° 2286

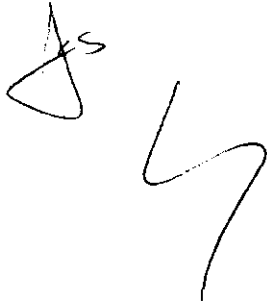
ARTICULO 3º. - Regístrese; gírese al Departamento de Registro a sus efectos, por Mesa de Entradas notifíquese al interesado y hágase entrega de la copia autenticada de la presente Disposición. Cumplido, archívese PERMANENTE.

Expediente N° 1-0047-0000-019.920-10-1

DISPOSICION N° 2286

m.b.


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





(Proyecto de Rótulo)

Venta bajo receta

Industria Francesa

1, 2 ó 5 cartuchos de 3 mL

VL7394

Humalog® Mix 25 100U/mL

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

Suspensión Inyectable Subcutánea

Logo Lilly

Fórmula: Cada ml contiene: 25 U de Insulina Lispro (origen ADN recombinante) y 75U de Insulina Lispro protamina (origen ADN recombinante). Excipientes (Fosfato dibásico de sodio, glicerol, fenol, metacresol, sulfato de protamina, óxido de zinc, agua para inyección) c.s.p. 1 ml.

Contiene fenol y m-cresol como conservadores. Cada cartucho contiene 3 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.

Vía de Administración: SUBCUTÁNEA.

Indicaciones y Posología: La que el médico señale. A juicio del facultativo.

Venta con receta médica.

NO DESCARTE EL EMPAQUE.

Manténgase fuera del alcance de los niños.

Conserve en refrigeración entre 2°C y 8°C en su envase original. No se congele. No use el cartucho si ha sido congelado. Protéjase de la luz solar directa o calor excesivo.

De no ser posible su refrigeración, el **cartucho en uso** puede mantenerse a temperatura ambiente inferior a 30°C **hasta por 28 días como máximo**, pasado este tiempo debe ser descartado incluso si todavía contiene algo de producto.

Advertencia: Cualquier cambio de una insulina por otra debe realizarse con cautela y sólo bajo supervisión médica. La dosificación debe ser prescrita por el médico y no es intercambiable unidad por unidad con las insulinas convencionales. El empleo del producto no excluye el régimen dietético ni los demás controles indicados por el médico.

Contraindicaciones, Modo de uso y otras informaciones: Ver inserto adjunto.

Humalog Mix 25 Cartuchos
v 2.0 (15MAR10)


ROMINA LAURINO
APODERADA
ELI LILLY INTERAMERICA INC
SUC ARGENTINA


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

1/2



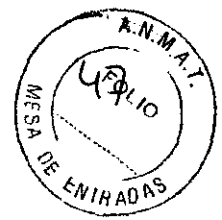
Elaborado por Lilly France. Rue du Colonel Lilly, F-67640 Fegersheim, Francia.

ARGENTINA: Venta bajo receta. Industria Francesa. Medicamento autorizado por el Ministerio de Salud. Cert. No. 45.940. Importado por Eli Lilly Interamérica Inc. (Sucursal Argentina). Tronador 4890 piso 12 (C1430DNN) Buenos Aires. Dir. Tec.: Dr. Livio Centanni. Farm. y Lic. en Cs. Químicas.

Lote N°:
Elaboración:
Expiración:


ROMINA LAURINO
APODERADA
ELI LILLY INTERAMERICA INC
SUC ARGENTINA


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



(Proyecto de Prospecto)

Venta bajo receta

Industria Francesa

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

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

FORMULA

Cada ml de **HUMALOG®** contiene:

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

Durante la elaboración se puede haber agregado solución de hidróxido de sodio al 10% o solución de ácido clorhídrico al 10 % para ajustar el pH entre 7.0 y 7.8. Cada cartucho contiene 3 ml.

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

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

Durante la elaboración se puede haber agregado solución de hidróxido de sodio al 10% o solución de ácido clorhídrico al 10 % para ajustar el pH. Cada cartucho contiene 3 ml.

CLASIFICACIÓN TERAPÉUTICA


Análogo de insulina humana (Origen ADN recombinante).

ACCION TERAPEUTICA

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

Humalog® Mix25 (25% de insulina lispro y 75% de insulina lispro protamina [origen ADNr]) y **Humalog® Mix50 (50% de insulina lispro y 50% de insulina lispro protamina**

CDS12JUL06
v1.0 (15Mar10)


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


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

1/14



[origen ADNr]) son una combinación de insulina lispro, un agente reductor de la glucosa sanguínea de acción rápida, y de una suspensión de insulina lispro protamina, un agente reductor de la glucosa sanguínea de acción intermedia.

PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

Propiedades farmacodinámicas y farmacocinéticas

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

Los resultados de un estudio de clampeo de glucosa en voluntarios sanos mostraron que los perfiles de absorción y actividad de la suspensión de la insulina lispro protamina son similares a los de la suspensión de insulina humana isofana (NPH). El perfil farmacocinético y farmacodinámico de Humalog® Mix25 y Humalog® Mix50 fue investigado en un estudio de clampeo de glucosa. Se mantuvo la actividad rápida de la insulina lispro dentro de la mezcla.

La actividad primaria de Humalog®, Humalog® Mix25 y Humalog® Mix50 es la regulación del metabolismo de glucosa. Además, todas las insulinas tienen varias acciones anabólicas y anticatabólicas en muchos tejidos del cuerpo. En los músculos y otros tejidos (salvo el cerebro), la insulina causa el transporte intracelular rápido de glucosa y aminoácidos, promueve el anabolismo e inhibe el catabolismo proteico. En el hígado, la insulina promueve la captación y el almacenamiento de glucosa en la forma de glucógeno, inhibe la gluconeogénesis y promueve la conversión de la glucosa excedente en grasa.

INDICACIONES

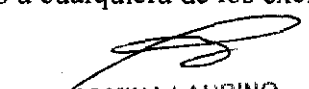
Humalog® está indicada en el tratamiento de adultos y niños con diabetes mellitus para el control de la hiperglucemia. La insulina Lispro también está indicada para la estabilización inicial del paciente con diabetes mellitus.

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

CONTRAINDICACIONES

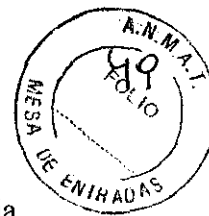
Humalog® y Humalog® Mix25 están contraindicadas durante episodios de hipoglucemia.

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


ROMINA LAURINO
APODEPADA
ELI LILLY INTERAMERICA INC
SUC ARGENTINA


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

CDS12JUL06
v1.0 (15Mar10)



ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

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

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

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

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


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

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

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

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

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.


ROMINA LAURINO
APODERADA
ELI LILLY INTERAMERICA INC
SUC ARGENTINA


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

CDS12JUL06
v1.0 (15Mar10)

3/14

- Confidencial -

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.

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. Se podría considerar la administración de insulina lispro en niños menores de 12 años sólo en el caso de un beneficio esperado, en comparación con insulina soluble.

Uso durante embarazo y lactancia

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

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

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

Puede ser necesaria información sobre contracepción (prevención del embarazo), debido a los problemas que pueden ocurrir en pacientes con diabetes durante el embarazo

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

Efectos en la habilidad de conducir y utilizar máquinas

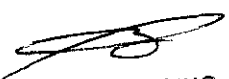
El uso apropiado de las dosis terapéuticas correctas de Humalog®, Humalog® Mix25 y Humalog® Mix50 no tiene ningún efecto conocido en la conducción o el uso de maquinarias. La habilidad del paciente para concentrarse y reaccionar puede verse afectada como resultado de la hipoglucemia. Esto puede representar un riesgo en situaciones donde estas habilidades son de especial importancia (p.ej. conducir un automóvil u operar maquinarias).

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

INTERACCIÓN CON OTROS MEDICAMENTOS Y OTRAS FORMAS DE INTERACCIÓN

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).

CDS12JUL06
v1.0 (15Mar10)


ROMINA LAURINO
APODERADA
ELI LILLY INTERAMERICA INC
SUC ARGENTINA

- Confidencial-


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

4/14

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 de la enzima convertidora de angiotensina (captopril, enalapril), bloqueadores de los receptores de angiotensina II, octreotida o alcohol.

No se ha estudiado la mezcla de Humalog Mix25, Humalog Mix50 con otras insulinas.

Se deberá consultar al médico cuando se utilicen otros medicamentos además de **Humalog®** y **Humalog® Mix25**.

INCOMPATIBILIDADES

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

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

REACCIONES ADVERSAS

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

Cuerpo en general : Reacciones alérgicas

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

Otros : Hipoglucemia, hipocalcemia.

La hipoglucemia es el efecto indeseable más frecuente de la terapia con insulina que puede sufrir el paciente con diabetes. La hipoglucemia severa puede conducir a la pérdida del conocimiento y, en casos extremos, a la muerte (ver *Advertencias*).

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

La alergia sistémica a la insulina es menos común pero potencialmente más seria. La alergia generalizada a la insulina puede ocasionar un sarpullido en todo el cuerpo, falta de aire (disnea), jadeos (sibilancias), reducción en la presión arterial, pulso rápido o sudoración. Los casos severos de reacción alérgica generalizada pueden hacer peligrar la vida.

POSOLOGIA Y FORMA DE ADMINISTRACION

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

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

Humalog® debe ser administrado por vía subcutánea y puede aunque no es recomendable, ser administrado por inyección intramuscular.

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

CDS12JUL06
v1.0 (15Mar10)


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


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

5/14

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

La administración subcutánea deberá realizarse en la parte superior de los brazos, los muslos, las nalgas o el abdomen. Deberán rotarse los sitios de inyección de modo que no se utilice el mismo sitio más de aproximadamente una vez por mes. Deberá ejercerse cuidado para asegurar que no se haya entrado en un vaso sanguíneo al inyectar la insulina. Después de la inyección, no se debe realizar masaje de la zona de inyección. Los pacientes deberán ser instruidos en las técnicas de inyección correctas.

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

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

Administración intravenosa de Humalog®:

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

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

El perfil de acción de cualquier insulina puede variar considerablemente entre diferentes personas o en diferentes momentos dentro de una misma persona. Independiente 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® y Humalog® Mix25 depende de la dosis, lugar de inyección, perfusión sanguínea, temperatura y del ejercicio físico.


Humalog®:

Por recomendación del médico, la insulina lispro puede ser administrada combinada con insulinas de acción más prolongada o sulfonilureas orales. La insulina lispro deberá ser inyectada por vía subcutánea. Humalog® no debe ser usado intramuscularmente.

Humalog® Mix25:

Deberá administrarse sólo por inyección subcutánea. Humalog® Mix25 no deberá administrarse por vía intravenosa bajo ninguna circunstancia.

CDS12JUL06
v1.0 (15Mar10)


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


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

Indicaciones de re-suspensión y administración:

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

SOBREDOSIS

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

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

CONDICIONES DE ALMACENAMIENTO

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

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

Los cartuchos de Humalog® Mix25 en uso deben refrigerarse. Si no es posible la refrigeración, Los cartuchos de Humalog® Mix 25 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® y Humalog® Mix25 en uso que hayan sido congelados. Protéjase de la luz solar directa o calor excesivo.

CDS12JUL06
v1.0 (15Mar10)


ROMINA LAURINO
APODERADA
ELI LILLY INTERAMERICA INC
SUC. ARGENTINA


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

7/14

- Confidencial -



Manténgase fuera del alcance de los niños.

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

No repita el tratamiento sin consultar antes con el médico.

No recomiende este medicamento a otra persona.

PRESENTACIONES

Envases conteniendo 1, 2 ó 5 cartuchos de 3,0 ml cada uno.

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

Argentina: Venta bajo receta. Industria Francesa. Medicamento autorizado por el Ministerio de Salud. Cert. No. 45.940. Importado por Eli Lilly Interamérica Inc. (Sucursal Argentina). Tronador 4890 Piso 12 (C1430DNN) Buenos Aires. Dir. Tec.: Dr. Livio Centanni. Farm. y Lic. en Cs. Químicas.

Fecha de última revisión ANMAT:


ROMINA LAURINO
APODERADA
ELI LILLY INTERAMERICA INC.
SUC. ARGENTINA


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



INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE

PROBLEMAS COMUNES DE LA DIABETES

Hipoglucemia (Reacción a la insulina)

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


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

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

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

Los signos de hipoglucemia severa pueden ser

CDS12JUL06
v1.0 (15Mar10)


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


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

9/14

- desorientación
- convulsiones
- inconsciencia
- muerte

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

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

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

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

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

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

Hiperglucemia y Acidosis Diabética

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

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

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

Con la acidosis, los análisis de orina muestran grandes cantidades de glucosa y acetona. La

CDS12JUL06
v1.0 (15Mar10)


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


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

10/14

respiración dificultosa y un pulso rápido son los síntomas más severos.

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

Lipodistrofia

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

Alergia

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

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

PRECAUCIONES:

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

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

Otras:

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

CDS12JUL06
v1.0 (15Mar10)


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


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

11/14



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

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

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

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

Embarazo

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

Medicación

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

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

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

Ejercicio

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

POSOLOGÍA y FORMA DE ADMINISTRACIÓN

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

Su dosis habitual de Humalog® o Humalog® Mix25 puede ser afectada por cambios en la

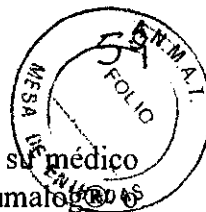
CDS12JUL06
v1.0 (15Mar10)


ROMINA LAURINO
APODERADA
ELI LILLY INTERAMERICA INC.
SUC. ARGENTINA

- Confidencial -


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

12/14



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

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

INSTRUCCIONES DE USO

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

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

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

Humalog® Mix 25 es de aspecto turbio, luego de la re-suspensión deben presentar un aspecto uniforme turbio o lechoso.

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

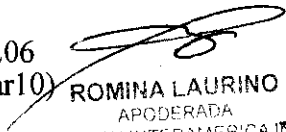
Rotar 10 veces el cartucho entre las palmas de ambas manos. Sosteniendo el cartucho por un extremo, invertirlo en 180 grados lentamente 10 veces para permitir que la cuenta de vidrio se desplace por el largo completo del cartucho con cada inversión. Una vez mezclada la insulina deberá tener un aspecto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

Coloque el cartucho de Humalog® o Humalog® Mix 25 dentro del dispositivo para administración de insulina y siga sus instrucciones del uso.

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

1. Lávese las manos.
2. Antes de insertar el cartucho de Humalog® o Humalog® Mix 25 en el dispositivo, examínelo para cerciorarse de que el contenido cumple con las apariencias antes descritas. No utilice los cartuchos si observa algo inusual en su aspecto o detecta cambios en la apariencia de su insulina y

CDS12JUL06
v1.0 (15Mar10)


ROMINA LAURINO
APODERADA
ELI LILLY INTERAMERICA INC.
SUC. ARGENTINA

Confidencial-


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

13/14



consulte a su médico.

3. Siga cuidadosamente las instrucciones del fabricante del dispositivo para cargar el cartucho en dicho dispositivo.

Aplicación de la Dosis

1. Lávese las manos.

2. Limpie con una torunda de algodón embedida en alcohol la superficie de goma expuesta en el extremo del cartucho que tiene la tapa de metal.

3. Examine el contenido de los cartuchos. No utilice los cartuchos si observa algo inusual en su aspecto o detecta cambios en la apariencia de su insulina y consulte a su médico.

4. Siga las instrucciones del fabricante del dispositivo para insertar la aguja.

5. Mantenga el dispositivo con la aguja hacia arriba. Si hay burbujas grandes, dar un ligero golpecito al costado del dispositivo para que las mismas floten hacia arriba. Elimine las burbujas y el aire de la aguja deprimiendo el émbolo hasta la marca de una dosis de 2 unidades establecida en el dispositivo. Repita este paso si es necesario hasta que aparezca una gota de Humalog® o Humalog® Mix 25 en el extremo de la aguja.

6. Para evitar daño tisular, elija un sitio para cada inyección que esté por los menos a 1 cm (0,5 pulgadas) del sitio de la inyección anterior.

7. Limpie con alcohol la zona donde va a aplicarse la inyección.

8. Con la mano estabilice la piel afirmándola o pellizcando una zona amplia.

9. Inserte la aguja de acuerdo con lo indicado por su médico.

10. Para inyectar Humalog® o Humalog® Mix 25 siga las instrucciones del fabricante del dispositivo.

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

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

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


ROMINA LAURINO
APODERADA
ELI LILLY INTERAMERICA INC.
SUC. ARGENTINA


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