FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
HUMULIN 70/30 SUSPENSIÓN INYECTABLE 100 U.I./mL

CDS19NOV10

Información para el Médico

Humulin® R
Insulina Humana
(origen ADN recombinante)
100 UI/mL
Solución Inyectable

Humulin® N
Insulina Humana Isofana
(origen ADN recombinante)
100 UI/mL
Suspensión Inyectable

Humulin® 70/30
70% Insulina Humana Isofana y
30% Insulina Humana
(origen ADN recombinante)
100 UI/mL
Suspensión Inyectable

INSTITUTO DE SALUD PÚBLICA DE CHILE
AGENCIA NACIONAL DE MEDICAMENTOS
SUBDEPTO. REGISTRO Y AUTORIZACIONES SANITARIAS
OFICINA PRODUCTOS FARMACÉUTICOS NUEVOS
27 JUL 2016
Nº Ref.: MT756467/16
Nº Registro: B-1494/16
Firma Profesional:

DESCRIPCIÓN

Humulin® R es una solución acuosa, estéril, transparente e incolora de insulina humana de origen ADN recombinante.
Humulin® N es una suspensión estéril blanca con precipitado cristalino de insulina humana isofana de origen ADN recombinante en un tampón isotónico de fosfato.
Humulin® 70/30 es una suspensión estéril, blanca, mezcla de 30% de insulina humana y 70% de insulina humana isofana, de origen ADN recombinante.

FÓRMULA CUALI-CUATITATIVA

Cada mL de **Humulin® R** contiene:
Insulina Humana (origen ADN recombinante).....100 UI
Excipientes ~~(metacresol, glicerol, agua para inyección) c.s.p.....1 mL~~
Incluir listado cualitativo de excipientes según la fórmula aprobada en el registro sanitario.

Cada mL de **Humulin® N** contiene:
Insulina Humana Isofana (origen ADN recombinante).....100 UI
Excipientes ~~(metacresol, glicerol, fenol, sulfato de protamina, fosfato dibásico de sodio, óxido de zinc, agua para inyección) c.s.p.....1 mL~~
Incluir listado cualitativo de excipientes según la fórmula aprobada en el registro sanitario.

Cada mL de **Humulin® 70/30** contiene:
Insulina Humana Isofana (origen ADN recombinante).....70 UI

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
HUMULIN 70/30 SUSPENSIÓN INYECTABLE 100 U.I./mL

Insulina Humana (origen ADN recombinante).....30 UI
Excipientes ~~(metacresol, glicerol, fenol, sulfato de protamina, fosfato dibásico de sodio, óxido de zinc, agua para inyección) c.s.p.....1 mL~~
Incluir listado cualitativo de excipientes según la fórmula aprobada en el registro sanitario.

~~En todos los casos durante la elaboración se puede haber agregado solución de hidróxido de sodio al 10% o solución de ácido clorhídrico al 10% para ajustar el pH.~~

CLASIFICACIÓN TERAPÉUTICA

Humulin® R es una preparación de insulina de acción rápida.
Grupo farmacoterapéutico: código ATC A10A B01.
Humulin® N es una preparación de insulina de acción intermedia.
Grupo farmacoterapéutico: código ATC A10A C01.
Humulin® 70/30 es una preparación de insulina de acción intermedia.
Grupo farmacoterapéutico: código ATC A10A D01.

INDICACIONES

Humulin® está indicada para el tratamiento de pacientes con *diabetes mellitus* que requieren insulina para el mantenimiento de la homeostasis de la glucosa.

PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

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

Además, la insulina tiene diversas acciones anabólicas y anti-catabólicas sobre una variedad de 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, lipolisis, catabolismo proteico y la pérdida de aminoácidos.

El perfil de actividad típico (curva de utilización de glucosa), tras la administración subcutánea se ilustra en las gráficas siguientes con la línea más oscura. Las variaciones que un determinado paciente puede experimentar en los tiempos y/o la intensidad de la actividad de la insulina se ilustran por el área sombreada. La variabilidad individual dependerá de factores tales como la dosis, la temperatura en el lugar de la inyección y la actividad física del paciente.

Humulin® R

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
HUMULIN 70/30 SUSPENSIÓN INYECTABLE 100 U.I./mL

Humulin® N

Humulin® 70/30

Propiedades farmacocinéticas

La farmacocinética de la insulina no refleja la acción metabólica de esta hormona. Por lo tanto, es más apropiado examinar las curvas de utilización de glucosa (tal y como se comentó anteriormente), cuando se considera la actividad insulínica.

Datos preclínicos sobre seguridad

Humulin® es insulina humana producida por técnicas de recombinación. No se han comunicado acontecimientos graves en estudios subcrónicos de toxicología. En una serie de ensayos de toxicidad genética *in vitro* e *in vivo* la insulina humana no ha demostrado actividad mutagénica.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
HUMULIN 70/30 SUSPENSIÓN INYECTABLE 100 U.I./mL

POSOLOGIA y MODO DE ADMINISTRACION

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

Humulin® R debe ser administrada por inyección subcutánea. También puede ser administrada por vía intravenosa.

Humulin® N y **Humulin® 70/30** se deben administrar por inyección subcutánea. Estas formulaciones no se deben administrar por vía intravenosa.

La administración subcutánea se debe realizar 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 se utilice más de una vez al mes aproximadamente.

Hay que tomar precauciones cuando se inyecte cualquier preparación de **Humulin®** para tener la seguridad de no haber penetrado un vaso sanguíneo. Después de la inyección de insulina, no debe realizarse masaje en la zona de inyección. Se debe enseñar a los pacientes las técnicas de inyección correctas.

Humulin® R y **Humulin® N:** Se puede administrar **Humulin® N** en combinación con **Humulin® R** (ver *Instrucciones de uso y manipulación, para mezcla de insulinas*).

Humulin® 70/30: La formulación de mezcla de **Humulin®** es una mezcla preestablecida de insulina soluble e insulina isofana diseñada para evitar que el paciente tenga que mezclar las preparaciones de insulina. El tratamiento de cada paciente se debe basar en sus necesidades metabólicas individuales.

En el Folleto de Información al Paciente se incluyen instrucciones sobre cómo inyectar la insulina.

INSTRUCCIONES DE USO, MANIPULACIÓN Y ELIMINACIÓN

No reutilice las agujas. Deseche la aguja de forma responsable. No se deben compartir las agujas. Se pueden utilizar los viales hasta que se vacíen; luego se deben desechar adecuadamente. La eliminación del medicamento no utilizado o de los materiales derivados de su uso se realizará de acuerdo con las normativas locales.

Instrucciones de uso y manipulación

Humulin® R: Solución inyectable en un vial de 10 mL para uso con una jeringa adecuada (marcas de 100 UI/mL).
Humulin® N y **Humulin® 70/30:** Suspensión inyectable en un vial de 10 mL para uso con una jeringa adecuada (marcas de 100 UI/mL).

<u>a) Preparación de la dosis</u>

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
HUMULIN 70/30 SUSPENSIÓN INYECTABLE 100 U.I./mL

Los viales que contengan **Humulin® R** no requieren resuspensión y deben ser utilizados solamente si la solución es transparente, incolora, sin partículas sólidas visibles y si tiene una apariencia acuosa.

Los viales que contengan **Humulin® N** y **Humulin® 70/30**, se deben mover varias veces entre las palmas de las manos antes de usar para resuspender completamente la insulina, hasta que aparezca uniformemente turbia o lechosa. Si no es así, repita el procedimiento anterior hasta que se mezclen los componentes. No agite vigorosamente dado que puede causar espuma, que puede interferir en la correcta medida de la dosis. Se deben examinar frecuentemente los viales y no deben ser utilizados si aparecen acúmulos de material o si partículas sólidas blancas quedan adheridas al fondo o en las paredes del vial, dando un aspecto similar a la escarcha.

Mezcla de insulinas - Humulin® R y Humulin® N: en primer lugar se debe introducir en la jeringuilla la insulina de acción más rápida, para prevenir la contaminación del vial con la preparación de acción retardada. Es aconsejable inyectar directamente después de hacer la mezcla. Sin embargo, si fuese necesario retrasar la inyección, se deberá seguir una rutina adecuada. Alternativamente, se puede utilizar una jeringuilla de **Humulin® R** y de **Humulin® N** por separado para administrar la cantidad correcta de cada formulación.

Prepare la jeringuilla antes de la inyección, como le indique su médico o educador en diabetes.

Utilice una jeringuilla de insulina cuyas marcas correspondan a la concentración de la insulina a administrar.

b) Inyección de la dosis
Inyectar la dosis correcta de insulina tal y como le haya indicado su médico o educador en diabetes.

Las zonas de inyección deben alternarse de tal forma que un mismo lugar de inyección no se utilice más de una vez al mes aproximadamente.

En el Folleto de Información al Paciente se incluyen instrucciones sobre cómo inyectar la insulina.

CONTRAINDICACIONES
Hipoglucemia.
Hipersensibilidad a **Humulin®** o a los excipientes de la formulación, a menos que forme parte de un programa de desensibilización.
Bajo ninguna circunstancia se deberá utilizar por vía intravenosa otra formulación de **Humulin®** que no sea **Humulin® R**.

ADVERTENCIAS y PRECAUCIONES ESPECIALES DE USO
La decisión de modificar el tipo o marca de insulina administrada a un paciente, se debe tomar bajo estricta supervisión médica. Los cambios en la concentración, nombre comercial

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

(fabricante), tipo (soluble, isofana, mezcla), 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.

Algunos pacientes tratados con insulina humana pueden requerir un cambio en la dosis con respecto a la utilizada con insulinas de origen animal. Si fuese necesario hacer algún ajuste éste podría producirse con la primera dosis o durante las primeras semanas o meses.

Algunos pacientes que han experimentado reacciones hipoglucémicas tras el cambio a insulina humana, han comunicado que los síntomas tempranos de alarma fueron menos pronunciados o diferentes de los que experimentaban con su insulina animal previa. Los pacientes cuyo control glucémico esté muy mejorado, por ejemplo mediante pautas insulínicas intensificadas, pueden perder alguno o todos los síntomas de alarma de hipoglucemia; por ello, se les debe avisar convenientemente. Otros factores que pueden hacer que los síntomas de alarma iniciales de hipoglucemia sean diferentes o menos pronunciados son diabetes de larga duración, afectación neurológica de origen diabético o fármacos como por ejemplo los beta bloqueantes. La falta de corrección de las reacciones hipoglucémicas o hiperglucémicas puede ser causa de pérdida del conocimiento, coma o muerte.

El uso de dosis que no sean adecuadas o la supresión del tratamiento, especialmente en diabéticos insulino-dependientes, puede producir hiperglucemia y cetoacidosis diabética; ambas situaciones son potencialmente letales.

El tratamiento con insulina humana puede producir la formación de anticuerpos, aunque los títulos de anticuerpos son inferiores a los producidos por insulinas animales purificadas.

Los requerimientos de insulina pueden cambiar significativamente en presencia de una enfermedad de las glándulas adrenales, tiroidea o pituitaria y en presencia de alteraciones renales o hepáticas.

Los requerimientos de insulina pueden aumentar debido a una enfermedad o a alteraciones emocionales.

También puede ser necesario un ajuste de la dosis de insulina si los pacientes cambian la intensidad de su actividad física o modifican su dieta habitual.

Combinación de insulina humana con tiazolidinedionas (p. ej. pioglitazona)
Se han notificado casos de insuficiencia cardiaca cuando se utilizaron tiazolidinedionas en combinación con insulina, especialmente en pacientes con factores de riesgo para desarrollar una insuficiencia cardiaca. Esto deberá tenerse en cuenta si se considera un tratamiento con la combinación de tiazolidinedionas e insulina humana. Si se utiliza ésta combinación, se deben observar los signos y síntomas de insuficiencia cardíaca, aumento de peso y edema en los pacientes. Se debe interrumpir el tratamiento con tiazolidinedionas si aparece cualquier deterioro en los síntomas cardiacos.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

Fertilidad, embarazo y lactancia
Es esencial mantener un buen control de las pacientes tratadas con insulina (diabetes insulino-dependiente o diabetes gestacional), a lo largo de todo el embarazo. Los requerimientos de insulina habitualmente disminuyen durante el primer trimestre y se incrementan durante el segundo y tercer trimestres. Debe aconsejarse a las pacientes con diabetes que informen a sus médicos si están embarazadas o si piensan quedarse embarazadas.

Una cuidadosa monitorización del control glucémico, así como de la salud en general, son esenciales en mujeres embarazadas con diabetes.

Las pacientes con diabetes durante el periodo de lactancia, pueden requerir un ajuste de la dosis de insulina y/o de la dieta.

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 ser causa de riesgo en situaciones que precisen un estado especial de alerta (como el conducir automóviles o manejar maquinaria).

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

INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS
Se sabe que una serie de medicamentos interaccionan con el metabolismo de la glucosa y por ello se deberá consultar al médico si se toman otros medicamentos además de la insulina humana (ver sección *Advertencias y Precauciones Especiales de Uso*). El médico debe por lo tanto tener en cuenta las posibles interacciones y debe preguntar siempre a sus pacientes sobre cualquier medicamento que estén tomando.

Los requerimientos de insulina pueden aumentar debido a medicamentos con actividad hiperglucemiante, tales como glucocorticoides, hormonas tiroideas, hormona de crecimiento, danazol, simpaticomiméticos beta$_2$ (tales como ritodrina, salbutamol, terbutalina), tiazidas.

Los requerimientos de insulina pueden disminuir en presencia de medicamentos con actividad hipoglucemiante, tales como hipoglucemiantes orales, salicilatos (por ejemplo, ácido acetil salicílico), ciertos antidepresivos (inhibidores de la monoamino oxidasa), ciertos inhibidores del enzima convertidor de la angiotensina (IECAS) (captopril, enalapril), bloqueantes de los receptores de la angiotensina II, agentes betabloqueantes no selectivos y alcohol.

Los análogos de somatostatina (octreotida, lanreotida) pueden disminuir o incrementar los requerimientos de dosis de insulina.

REACCIONES ADVERSAS

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
HUMULIN 70/30 SUSPENSIÓN INYECTABLE 100 U.I./mL

La hipoglucemia es la reacción adversa que con más frecuencia puede sufrir un paciente diabético durante la terapia con insulina. Una hipoglucemia grave puede producir la pérdida del conocimiento y, en casos extremos, muerte. No se presenta una frecuencia específica para la hipoglucemia dado que la hipoglucemia es el resultado tanto de la dosis de insulina como de otros factores, por ejemplo, la dieta o la cantidad de ejercicio del paciente.

La alergia local en los pacientes es frecuente (1/100 a <1/10). Se manifiesta como enrojecimiento, hinchazón y picor en el lugar de inyección de la insulina. En general, esta situación remite al cabo de unos días o semanas. En algunos casos, las reacciones locales pueden ser debidas a factores distintos a la insulina, tales como irritantes en el agente limpiador de la piel o a una mala técnica de inyección.

La alergia sistémica, que es muy rara (<1/10.000) pero potencialmente más grave, es una alergia generalizada a la insulina. Puede producir una erupción en todo el cuerpo, dificultad respiratoria, sibilancias, disminución de la presión arterial, aceleración del pulso o sudoración. Los casos graves de alergia generalizada pueden poner en peligro la vida del enfermo.

En el caso poco frecuente de una alergia grave a **Humulin®**, ésta requiere tratamiento inmediato. Puede ser necesario un cambio de insulina o un tratamiento de desensibilización.

La lipodistrofia en el lugar de la inyección es poco frecuente (1/1.000 a <1/100).

Se han notificado casos de edema con tratamientos insulínicos, especialmente si el control metabólico previo es deficiente y se mejora con un tratamiento intensivo de insulina.

Notificación de sospechas de reacciones adversas
Es importante notificar las 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 sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas.

INCOMPATIBILIDADES
Los preparados de **Humulin®** no deben mezclarse con insulinas producidas por otros fabricantes o con preparados de insulina animal.

SOBREDOSIS
Acudir al médico inmediatamente.
La insulina no tiene una definición específica de sobredosificación, ya que 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 insulina en relación con la ingesta calórica y el gasto energético.

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

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
HUMULIN 70/30 SUSPENSIÓN INYECTABLE 100 U.I./mL

Los episodios leves de hipoglucemia responderán a la administración oral de glucosa o 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 subcutánea o intramuscular. Sin embargo, si el glucagón no está disponible 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 consciencia.

Puede ser necesario la toma sostenida de carbohidratos y la observación del paciente, dado que se puede producir hipoglucemia después de una recuperación clínica aparente.

En Paraguay: En caso de sobredosis o ingestión accidental, consultar al servicio de toxicología del Hospital de Emergencias Médicas. Teléfonos: 220-418 o el 204-800 (int. 011).
En Uruguay: Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al hospital más cercano o comunicarse con el Centro de Toxicología, tel. 1722.

CONSERVACIÓN
Indicar según las condiciones de almacenamiento autorizadas en el registro sanitario.
~~**Envases no usados (cerrados):** Conserve en refrigeración (2°C a 8°C). No Congelar. No use la insulina si ha sido congelada.~~

~~**Envases en uso:** Conserve el vial en uso en refrigeración entre 2°C y 8°C o 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. No exponer al calor excesivo ni a la luz solar directa.~~

MANTÉNGASE FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

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

PRESENTACIONES:
Humulin® R: Cada vial de **X** ~~10~~ mL de solución, contiene 100 UI de insulina humana por mL.
Humulin® N: Cada vial de **X** ~~10~~ mL de suspensión, contiene 100 UI de insulina humana por mL.
Humulin® 70/30: Cada vial de **X** ~~10~~ mL de suspensión, contiene 100 UI de insulina humana por mL.

Fabricado por: **Eli Lilly and Company. Indianapolis, IN 46285, EUA**. Registros N° Humulin® R: 18-780; Humulin® N: 18-781; Humulin® 70/30: 19-717.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
HUMULIN 70/30 SUSPENSIÓN INYECTABLE 100 U.I./mL

Acondicionado por **BOEHRINGER INGELHEIM PROMECO, S.A. DE C.V.** Calle del Maíz No. 49, Barrio Xaltocan, Xochimilco, Distrito Federal, C.P. 16090. México.

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

CHILE: Venta bajo receta médica en establecimientos tipo A. Importado por Eli Lilly Interamérica Inc y Cía. Ltda. Edificio Neruda, Avda. Rosario Norte 555, Oficina 1903, Las Condes, Santiago, bajo licencia de Eli Lilly S.A, Ginebra, Suiza y distribuido por Novofarma Service SA, Av. Víctor Uribe 2280 Quilicura, Santiago. Registros ISP No. B-1499/11 (Humulin® R), B-1497/11 (Humulin® N) y B-1494/11 (Humulin® 70/30). Mayor información en www.ispch.cl.
COLOMBIA: Venta con receta médica. Importado por Eli Lilly Interamérica Inc. Bogotá D.C. Registros No. INVIMA 2006 M-008942-R2 (Humulin® R); INVIMA 2005 M-008939-R2 (Humulin® N) e INVIMA 2013 M-014173-R2 (Humulin® 70/30).
ECUADOR: PRODUCTO INNOVADOR. Producto de uso delicado. Adminístrese por prescripción y bajo vigilancia médica. Reg. 29.358-09-10 (Humulin® R), Reg. 29.355-09-10 (Humulin® N) y Reg. 29.357-09-10 (Humulin® 70/30).
PARAGUAY: Importado y distribuido por La Química Farmacéutica S.A. Venezuela 740, Asunción. Tel: 222-391.
Certificados N ° 00867-04-EF (Humulin® R), 00870-04-EF (Humulin® N) y 17308-01-EF (Humulin® 70/30).
PERÚ: Venta con receta médica. Importado por Eli Lilly Interamérica Inc. (Sucursal Peruana).
URUGUAY: Importado por Roche International Ltd., WTC Montevideo, Torre IV, Piso 35, Dr. Luis Bonavita 1266, CP 11300 Montevideo. Registro M.S.P. N° 32228 (Humulin® R) y N° 32311 (Humulin® N). Dirección Técnica: Q.F Álvaro Ramírez. Medicamento de Control Médico Recomendado.
VENEZUELA: Importado y Distribuido por: Eli Lilly y Compañía de Venezuela, S.A. RIF: J-00022299-1. Registros M.P.P.S. No. P.B. 766/15 (Humulin® R); P.B. 767/15 (Humulin® N) y P.B. 1.055/11 (Humulin® 70/30).
CENTRO AMÉRICA y REP. DOMINICANA: Venta con Receta Médica.
Humulin® R y Humulin® N: En Centroamérica excepto El Salvador: Compañía Farmacéutica Eli Lilly de Centroamérica S.A., Costa Rica es el titular.
En Rep. Dominicana y El Salvador, Eli Lilly and Company, Estados Unidos es el titular.
Humulin® 70/30: En Centroamérica: Compañía Farmacéutica Eli Lilly de Centroamérica S.A., Costa Rica es el titular. En Rep. Dominicana, Eli Lilly and Company, Estados Unidos es el titular.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL