

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL****Humalog****Insulina Lispro****(Origen ADN recombinante)****100 U/mL****KwikPen****Solución Inyectable****Vía Subcutánea****Humalog Mix25****100 U/mL****25% Insulina Lispro – 75% Insulina Lispro protamina****(Origen ADN recombinante)****KwikPen®****Suspensión Inyectable****Vía Subcutánea****Humalog Mix50****100 U/mL****50% Insulina Lispro – 50% Insulina Lispro protamina****(Origen ADN recombinante)****KwikPen****Suspensión Inyectable****Vía Subcutánea**

Inyector (dispositivo) prellenado descartable para la  
administración de insulina

## DESCRIPCIÓN

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

Humalog Mix25 y Humalog Mix50 es una suspensión acuosa blanca y estéril.

## FÓRMULA CUALI-CUANTITATIVA

Cada mL de Humalog contiene:

Insulina Lispro.....100 U

Excipientes:

Fosfato dibásico de sodio (heptahidratado), 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 (heptahidratado), 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.

Cada mL de Humalog Mix50 contiene:

Insulina Lispro.....50 U

Insulina Lispro protamina..... 50 U

Excipientes:

Fosfato dibásico de sodio (heptahidratado), 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: insulina y análogos de acción rápida para inyección. Código ATC: A10A B04.

Humalog Mix25 y Humalog Mix50: insulinas y análogos de acción intermedia o prolongada en combinación con insulinas de acción inmediata para inyección. 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 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 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.

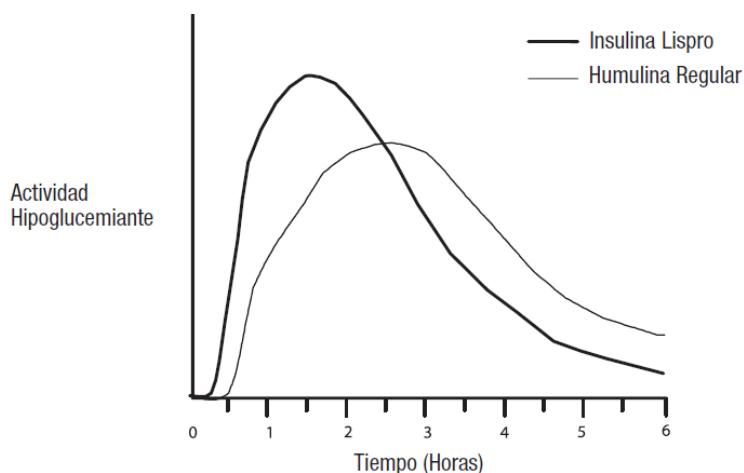
Se ha demostrado que la insulina lispro es equipotente a la insulina humana desde el punto de vista molar pero su efecto es más rápido y posee una duración más corta.

### **Humalog:**

Los efectos de la insulina lispro se inician rápidamente y tienen una duración de acción más corta (2 a 5 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 HbA1c, en comparación con aquellos que recibieron únicamente sulfonilureas. Podría también esperarse la reducción de HbA1c con otros productos con insulina, p. ej. insulinas regular o isófanas.

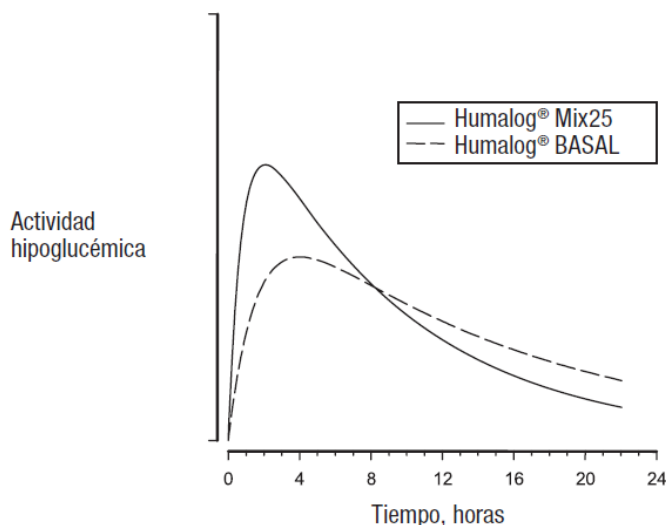
Los ensayos clínicos en pacientes con diabetes tipo 1 y tipo 2 han demostrado un número reducido de episodios de hipoglucemia nocturna con insulina lispro, en comparación con insulina humana soluble. En algunos estudios, la reducción de la hipoglucemia nocturna se asoció con un aumento de los episodios 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 postprandial con Humalog Mix25, en comparación con insulina humana 30:70. En un ensayo clínico hubo un pequeño aumento (0,38 mmol/L) 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.

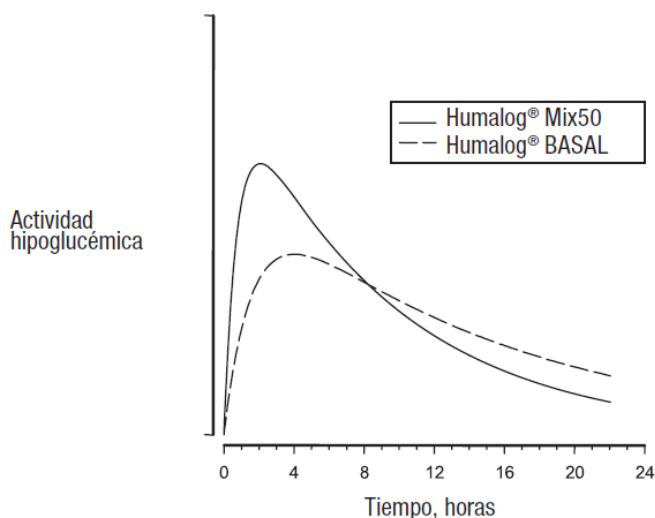
|                                                                                                                | Pacientes que no han recibido tratamiento previo con insulina<br>n = 78 | Pacientes que han recibido tratamiento previo con insulina<br>n = 97 |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------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

<sup>1</sup> desde el inicio al final del tratamiento con Humalog Mix25

<sup>2</sup> 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 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, Humalog Mix25 y Humalog Mix50 administran de 1 a 60 unidades en incrementos de 1 unidad en una única inyección. **El número de unidades de insulina se muestra en la ventana de dosificación del dispositivo independientemente de la concentración y no se debe hacer una conversión de la dosis cuando se cambia al paciente a una nueva concentración o a un nuevo dispositivo con incrementos de dosis diferentes.**

**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.

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 únicamente ciertas bombas de perfusión de insulina. Antes de la perfusión de insulina lispro, deben estudiarse las instrucciones de los fabricantes de las bombas para cerciorarse de la idoneidad de la bomba en particular. Utilice el depósito y catéter adecuados a la bomba. Cuando llene el depósito de la bomba evite dañarlo utilizando la longitud de la aguja adecuada para el sistema de llenado. 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, 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 prospecto (inserto) de la bomba. Humalog no se debe mezclar con ninguna otra insulina cuando se utilice con una bomba de perfusión de insulina.

#### *Administración intravenosa de insulina*

Si fuera necesario, Humalog también se puede administrar por vía intravenosa, por ejemplo: para el control de los niveles de glucosa en sangre durante una cetoacidosis, enfermedades agudas o durante periodos intra y posoperatorios.

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.

#### Poblaciones especiales

##### *Insuficiencia renal*

En presencia de insuficiencia renal, las necesidades de insulina se pueden reducir.

##### *Insuficiencia hepática*

Las necesidades de insulina se pueden reducir en pacientes con insuficiencia hepática debido a la reducción de la gluconeogénesis y a la reducción de la degradación de la insulina; sin embargo, en pacientes con insuficiencia hepática crónica, un aumento en la resistencia a la insulina puede conducir a un aumento de las necesidades de insulina.

##### *Población pediátrica*

Humalog se puede utilizar en adolescentes y niños (ver sección Propiedades Farmacológicas).

#### **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 se debe alternar, 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.

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, componente de Humalog Mix25 y Humalog Mix50, es similar a la 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.

#### Poblaciones especiales

##### *Insuficiencia renal*

En presencia de insuficiencia renal, las necesidades de insulina se pueden reducir.

##### *Insuficiencia hepática*

Las necesidades de insulina se pueden reducir en pacientes con insuficiencia hepática debido a la reducción de la gluconeogénesis y a la reducción de la degradación de la insulina; sin embargo, en pacientes con insuficiencia hepática crónica, un aumento en la resistencia a la insulina puede conducir a un aumento de las necesidades de insulina.

##### *Población pediátrica*

Se podría considerar la administración de Humalog Mix25 y Humalog Mix50 en niños menores de 12 años solo en el caso de que se espere un beneficio en comparación con insulina soluble.

#### **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**

Para prevenir la posible transmisión de enfermedades, cada dispositivo debe ser utilizado únicamente por un solo paciente, incluso si se cambia la aguja del dispositivo. El paciente debe desechar la aguja después de cada inyección.

Humalog: La solución de Humalog debe ser transparente e incolora. Humalog no se debe utilizar si su aspecto es turbio, denso, o ligeramente coloreado o si son visibles partículas sólidas.

Humalog Mix25 y Humalog Mix50: La suspensión de Humalog Mix25 y Humalog Mix50 se deben examinar con frecuencia y no se deben utilizar si se ven grumos o partículas sólidas.

blancas adheridas en el fondo o en las paredes del envase, dándole una apariencia similar a la escarcha.

### **Preparación de una dosis**

Antes de utilizar el inyector (dispositivo) KwikPen, el manual del usuario incluido se debe leer con atención. El inyector (dispositivo) se tiene que utilizar como se indica en el manual del usuario.

No se deben utilizar los inyectores (dispositivos) si alguna de sus partes parece rota o dañada.

Humalog Mix25 y Humalog Mix50: Los inyectores (dispositivos) se deben mover entre las palmas de las manos diez 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 los agite con fuerza, para evitar que se produzca una espuma que podría interferir en la medida correcta de la dosis.

### **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 al principio activo o a alguno de los excipientes que se encuentran en la sección *Fórmula Cualitativa-Cuantitativa*.

### **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES ESPECIALES DE USO**

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

#### Cambiar un paciente a otro tipo o marca de insulina

La decisión de cambiar el tipo o marca de insulina administrada a un paciente se debe tomar bajo estricta supervisión médica. Los cambios en la concentración, nombre comercial (fabricante), tipo (regular/soluble, NPH/isófana, etc.), especie (animal, humana, análogo de insulina humana) y/o método de fabricación (técnicas de ADN 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.

#### Hipoglucemia e hiperglucemia

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 medicamentos, como por 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.

#### Requerimientos de insulina y ajuste de la dosis

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.

#### Combinación de Humalog, 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, Humalog Mix25 o 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.

#### Prevención de errores de medicación

Se debe indicar a los pacientes que revisen siempre la etiqueta de la insulina ante de cada inyección para evitar confusiones accidentales entre los inyectores (dispositivos) KwikPen así como con otras insulinas.

Los pacientes deben verificar visualmente las unidades seleccionadas en la ventana de dosificación. Por tanto, es necesario que los pacientes que se auto inyecten puedan leer la ventana de dosificación del dispositivo. Se debe indicar a los pacientes invidentes o con visión escasa que pidan siempre ayuda/asistencia a otra persona con buena visión y que esté entrenada en la utilización del inyector (dispositivo) de insulina.

#### Excipientes

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por dosis; esto es, esencialmente "exento de sodio".

### **Fertilidad, embarazo y lactancia**

#### Embarazo

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

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 aumentan durante el segundo y tercer trimestre. Debe aconsejarse a las pacientes con diabetes que informen a su médico 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.

#### Lactancia

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

#### Fertilidad

Insulina lispro no produjo anomalías en la fertilidad en estudios con animales (ver sección *Propiedades Farmacológicas*).

#### **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).

Se debe advertir 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 recurrentes. Se considerará la conveniencia de conducir en estas circunstancias.

#### **INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS**

Los requerimientos de insulina pueden aumentar debido a la administración concomitante de medicamentos con actividad hiperglucemiante, tales como los 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 monoaminoxidasa, inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina), ciertos inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (captopril, enalapril), bloqueantes del receptor de angiotensina II, betabloqueantes, octreotida o alcohol.

El médico debe ser consultado cuando se utilicen otros medicamentos además de Humalog, Humalog Mix25 o de Humalog® Mix50 (ver sección *Advertencias y Precauciones Especiales de Uso*).

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

#### **REACCIONES ADVERSAS**

##### Resumen del perfil de seguridad

La hipoglucemia es la reacción adversa más frecuente de la terapia con insulina que puede sufrir el paciente con diabetes. Una 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.

#### Tabla de reacciones adversas

Las siguientes reacciones adversas relacionadas procedentes de ensayos clínicos se enumeran a continuación según el término MedDRA preferente, de acuerdo al sistema de clasificación de órganos y en orden decreciente de incidencia (muy frecuentes  $\geq 1/10$ ; frecuentes:  $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ; poco frecuentes:  $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ ; raras:  $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1.000$ ; muy raras:  $< 1/10.000$ ).

Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia.

| Clasificación de órganos del sistema MedDRA          | Muy frecuentes | Frecuentes | Poco frecuentes | Raras | Muy raras |
|------------------------------------------------------|----------------|------------|-----------------|-------|-----------|
| <b>Trastornos del sistema inmunológico</b>           |                |            |                 |       |           |
| Alergia localizada                                   |                | X          |                 |       |           |
| Alergia sistémica                                    |                |            |                 | X     |           |
| <b>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</b> |                |            |                 |       |           |
| Lipodistrofia                                        |                |            | X               |       |           |

#### Descripción de reacciones adversas seleccionadas

##### *Alergia localizada*

Es frecuente la aparición de alergia localizada en los pacientes. Puede aparecer enrojecimiento, hinchazón o picor en el sitio de inyección de la insulina. Esta situación por lo general se resuelve en pocos días o semanas. En algunos casos, esta reacción puede ser debida a factores distintos a la insulina, tales como irritantes en el agente de limpieza de la piel o a una mala técnica de inyección.

##### *Alergia sistémica*

La alergia sistémica, que es rara pero potencialmente más grave, es una alergia generalizada a la insulina. Puede ocasionar erupción cutánea en todo el cuerpo, dificultad respiratoria (disnea), respiración jadeante (sibilancias), reducción de la presión arterial, aceleración del pulso o sudoración. Los casos severos de alergia generalizada pueden ser potencialmente mortales.

##### *Lipodistrofia*

La lipodistrofia en el sitio de inyección es poco frecuente.

##### *Edema*

Se han comunicado casos de edema durante la terapia con insulina, especialmente si se mejora un mal control glucémico previo con un tratamiento intensivo con insulina.

### 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**

Humalog no se debe mezclarse con ninguna otra insulina o ningún otro medicamento.

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 otras insulinas ni diluirse con otras soluciones.

### **SOBREDOSIS**

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 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.

### **CONSERVACIÓN**

#### **Precauciones especiales para el almacenamiento**

**NO CONGELAR.** Proteger el medicamento del congelamiento, del calor directo y de la luz o luz solar directa. No refrigerar los inyectores (dispositivos) prellenados en uso.

**Inyectores (dispositivos) prellenados no usados:** Conserve en refrigeración entre 2°C y 8°C en su envase original hasta el momento de su uso.

**Inyectores (dispositivos) prellenados en uso (después de haber perforado el sello de goma):** Conserve sin refrigerar hasta por 28 días como máximo a temperatura no mayor a 30°C. El inyector (dispositivo) prellenado no debe almacenarse con la aguja conectada.

Los cartuchos Lilly de 3 mL están diseñados y probados para su uso con dispositivos Lilly.

MANTÉNGASE FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

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

#### **PRESENTACIONES**

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