

NovoLog[®] Mix 70/30

70% insulín aspart protamina suspensión and 30% insulín aspart inyección, (rDNA origin)

DESCRIPCIÓN

NovoLog[®] Mix 70/30 (70% insulín aspart protamina suspensión and 30% insulín aspart inyección, [rDNA origin]) es un análogo de insulina humana en suspensión que contiene 70% de cristales de insulina asparto protamina y 30% de insulina asparto soluble. NovoLog Mix 70/30 es un agente que baja la glucosa de rápida acción y una duración intermedia de su acción. La insulina asparto es homóloga a la insulina humana regular excepto por la única sustitución del aminoácido prolina por ácido aspártico en posición B28, y es producido por la tecnología recombinante DNA con la utilización de *Saccharomyces cerevisiae* (levadura de panadería) como organismo de producción. La fórmula de la insulina asparto (NovoLog[®]) es $C_{256}H_{381}N_{103}O_{75}S_6$ y su peso molecular es de 5825.8 Da. Fórmula estructural:

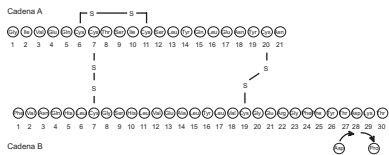


Figura 1. Fórmula estructural de la insulina asparto

NovoLog Mix 70/30 es una suspensión uniforme, blanca, estéril que contiene insulina asparto (B28 análogo asparto de insulina humana regular) 100 Unidades/mL, manitol 36.4 mg/mL, fenol 1.50 mg/mL, metacresol 1.72 mg/mL, zinc 19.6 µg/mL, fosfato hidrógeno disódico deshidratado 1.25 mg/mL, cloruro de sodio 0.58 mg/mL, y sulfate de protamina 0.33 mg/mL. NovoLog Mix 70/30 posee un pH de 7.20 - 7.44. Ácido Hidroclórico o Hidróxido de sodio pueden ser agregados para ajustar el pH.

FARMACOLOGÍA CLÍNICA

Mecanismo de acción

La principal actividad de NovoLog Mix 70/30 es regular el metabolismo de la glucosa. Las insulinas, incluso NovoLog Mix 70/30, ejercen su acción específica a través de la fijación a los receptores de insulina. La fijación de insulina activa mecanismos que bajan la glucosa en sangre facilitando la captación celular de glucosa de los músculos esqueléticos y de la grasa, simultáneamente inhibiendo la producción de glucosa del hígado. En ensayos biológicos estándar con ratas y conejos, una unidad de NovoLog mostró el mismo efecto de reducción del nivel de glucosa que una unidad de insulina humana regular. Sin embargo, el efecto de NovoLog Mix 70/30 es más rápido al comienzo cuando comparado a Novolin[®] (insulina humana) 70/30 debido a su absorción más rápida luego de la inyección subcutánea.

Farmacocinética

Biodisponibilidad y Absorción – La única sustitución del aminoácido prolina por ácido aspártico en la posición B28 en la insulina asparto (NovoLog) reduce la tendencia de la molécula de formar hexámeros como se observa con la insulina humana regular. Las características de rápida absorción de NovoLog se mantienen en NovoLog Mix 70/30. La insulina asparto en el componente soluble de NovoLog Mix 70/30 es absorbida más rápidamente de la camada subcutánea que la insulina humana regular. Los 70% restantes son en forma cristalina como insulina asparto protamina que tiene una perfil de absorción prolongado luego de la inyección subcutánea. La relativa biodisponibilidad de NovoLog Mix 70/30 comparado a NovoLog y a Novolin 70/30 indica que son absorbidos en grados similares. En estudios clamp euglicémicos con voluntarios sanos (n=23) luego de dosificados con 0.2 U/kg de NovoLog Mix 70/30, se alcanzó un promedio máximo de concentración de suero (C_{max}) de 23.4 ± 5.3 mU/L luego de 60 minutos. La media vida promedio (t_{1/2}) de NovoLog Mix 70/30 fue de aproximadamente 8 a 9 horas. Los niveles de insulina sérica volvieron a la línea base entre 15 y 18 horas después de la dosis subcutánea. Datos similares fueron encontrados en un estudio separado clamp euglicémico en voluntarios sanos (n=24) luego de dosificados con 0.3 U/kg de NovoLog Mix 70/30. Se alcanzó un C_{max} de 61.3 ± 20.1 mU/L después de 85 minutos. Los niveles de insulina sérica a la línea base, 12 horas después de la dosis subcutánea. La C_{max} y el área bajo la curva de tiempo de concentración de insulina (AUC) después de la administración de NovoLog Mix 70/30 difieren en aproximadamente un 20% de aquellas luego de la administración de NovoLog Mix 50/50 (medicamento en investigación, no comercializado) y Novolin 70/30 (ver Fig. 2 y 3 acerca de los perfiles farmacocinéticos).

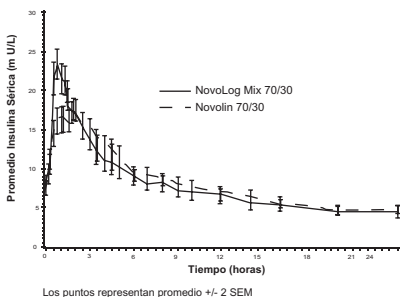


Figura 2. Perfiles farmacocinéticos de NovoLog Mix 70/30 y de Novolin 70/30

Las medidas farmacocinéticas fueron generadas en estudios clamp con el empleo de dosis de insulina de 0.3 U/kg. La cinética de la insulina mostró significativa variabilidad inter e intra paciente. Se sabe que el índice de absorción de insulina y consecuentemente el comienzo de su actividad son afectados por el sitio de la inyección, por el ejercicio, y otras variables (ver PRECAUCIONES, Generales). Las diferencias en la farmacocinética entre NovoLog Mix 70/30 y productos a los cuales fueron comparados no están asociadas a diferencias en el control glucémico general. **Distribución y Eliminación** - NovoLog posee una baja fijación a las proteínas de la sangre, de 0 a 9%, similar a la insulina humana regular. Después de la administración subcutánea en voluntarios normales del sexo masculino (n=24), NovoLog fue eliminado más rápidamente que la insulina humana regular con una media vida aparente promedio de 81 minutos comparada a los 141 minutos de la insulina humana regular.

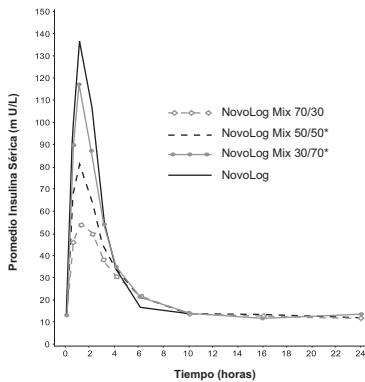


Figura 3. Perfiles farmacocinéticos para NovoLog Mix 70/30 y otras mezclas proporcionales (*medicamentos en investigación, no comercializados).

Farmacodinámica

Los dos estudios de clamp euglicémicos descriptos anteriormente evaluaron la utilización de glucosa después de la dosificación de voluntarios sanos. NovoLog Mix 70/30 mostró un comienzo de actividad más rápido que la insulina humana regular en estudios con voluntarios normales y con pacientes con diabetes. El efecto pico farmacodinámico de NovoLog Mix 70/30 ocurre entre 1 y 4 horas luego de la inyección. La duración de la acción puede prolongarse hasta 24 horas (ver Figuras 4 y 5).

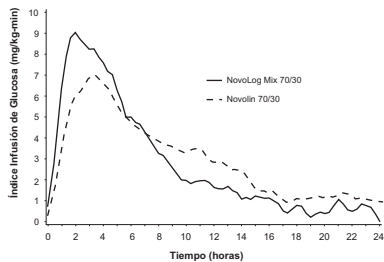


Figura 4. Perfil de la Actividad Farmacodinámica de NovoLog Mix 70/30 y de Novolin 70/30 en individuos sanos.

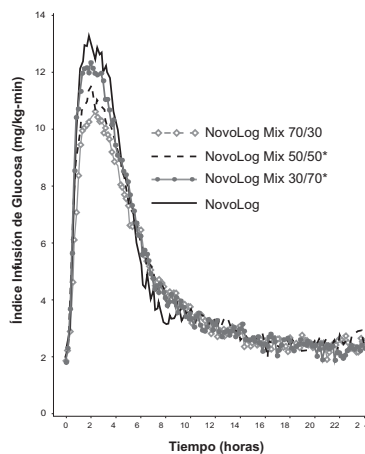


Figura 5. Perfiles de Actividad Farmacodinámica para NovoLog Mix 70/30 y otras mezclas proporcionales (*medicamentos en investigación, no comercializados)

Las medidas farmacodinámicas fueron generadas en estudios clamp que emplearon dosis de insulina de 0.3 U/kg. La farmacodinámica de la insulina mostró significativa variabilidad inter e intra paciente. Se sabe que el índice de absorción de insulina y consecuentemente el comienzo de su actividad son afectados por el sitio de la inyección, por el ejercicio, y por otras variables (ver PRECAUCIONES, Generales). Diferencias en la farmacodinámica entre NovoLog Mix 70/30 y productos con los cuales ha sido comparado no muestran asociación a diferencias en el control glucémico general.

Poblaciones Especiales

Niños y adolescentes – Las propiedades farmacocinéticas y farmacodinámicas de NovoLog Mix 70/30 no han sido evaluadas en niños y adolescentes menores de 18 años.

Geriátricos – El efecto de la edad en la farmacocinética y en la farmacodinámica de NovoLog Mix 70/30 no ha sido estudiado.

Género – El efecto del género en la farmacocinética y en la farmacodinámica de NovoLog Mix 70/30 no ha sido estudiado.

Obesidad – El efecto de la obesidad y/o del espesor de la grasa subcutánea en la farmacocinética y farmacodinámica de NovoLog Mix 70/30 no ha sido estudiado pero datos sobre el componente de acción rápida (NovoLog) no muestran efecto significativo.

Origen Étnico – El efecto del origen étnico sobre la farmacocinética y la farmacodinámica de NovoLog Mix 70/30 no ha sido estudiado.

Insuficiencia Renal – El efecto de la función renal sobre la farmacocinética y la farmacodinámica de NovoLog Mix 70/30 no ha sido estudiado, pero datos sobre el componente de acción rápida (NovoLog) no muestran efectos significativos. Algunos estudios con insulina humana han mostrado niveles aumentados de la insulina circulante en pacientes con insuficiencia renal. Un monitoreo cuidadoso y ajustes de insulina, incluso de NovoLog Mix 70/30, pueden ser necesarios en pacientes con insuficiencia renal (ver PRECAUCIONES, Insuficiencia renal).

Disfunción Hepática – El efecto de la disfunción hepática en la farmacocinética y farmacodinámica de NovoLog Mix 70/30 no ha sido estudiado, pero datos sobre el componente de acción rápida (NovoLog) no muestra efecto significativo. Algunos estudios con insulina humana han mostrado niveles aumentados de insulina circulante en pacientes con disfunción hepática. Un monitoreo cuidadoso de la glucosa y ajustes de la dosis de insulina pueden ser necesarios en pacientes con disfunción

Gestación – El efecto sobre la farmacocinética y farmacodinámica de NovoLog Mix 70/30 durante la gestación no ha sido estudiado (ver PRECAUCIONES, Gestación).

Tabaquismo – El efecto del tabaquismo sobre la farmacocinética y farmacodinámica de NovoLog Mix 70/30 no ha sido estudiado.

ESTUDIOS CLÍNICOS

En un ensayo abierto de tres meses, pacientes con diabetes Tipo 1 (n=146) o Tipo 2 (n=178) fueron tratados BID (antes del desayuno y después de la cena) con NovoLog Mix 70/30 o Novolin 70/30. Las pequeñas alteraciones en HbA1c fueron comparables entre los grupos de tratamiento (ver Tabla 1).

Tabla 1. Parámetros Glucémicos al Final del Tratamiento

	NovoLog Mix 70/30	Novolin 70/30
Tipo 1, N=92		
Glucosa en Sangre en Ayunas (mg/dL)	173 (62)	141 (59)
1.5 hora después del Desayuno	185 (80)	198 (80)
1.5 hora después de la Cena	158 (77)	169 (66)
HbA1c (%)	8.4 (1.1)	8.3 (1.0)
Tipo 2, N=169		
Glucosa en Sangre en Ayunas (mg/dL)	151 (39)	151 (68)
1.5 hora después del Desayuno	180 (64)	198 (80)
1.5 hora después de la Cena	166 (50)	189 (50)
HbA1c (%)	7.9 (1.0)	8.1 (1.1)

No ha sido establecida significancia de las diferencias en hiperglucemia postprandial entre grupos de tratamiento con relación a la secuela clínica de largo plazo de la diabetes. Anticuerpos específicos anti-insulina, así como anticuerpos anti-insulina de reacción cruzada fueron monitoreados en el ensayo de 3 meses, abierto, comparativo, así como en el ensayo de extensión de largo plazo (ver PRECAUCIONES, Alergia).

En un ensayo de 28 semanas, abierto, con pacientes con diabetes tipo 2, insulina-naïve, con glucosa plasmática en ayunas superior a 140 mg/dL tratados actualmente con terapia de metformina ± tiazolidinediona fueron aleatorizados para recibir NovoLog Mix 70/30 dos veces al día [antes del desayuno y antes de la cena] o un análogo de insulina basal (de acción prolongada) una vez al día (ver Tabla 2).

Se inició el uso de NovoLog Mix 70/30 con una dosis promedio de 5-6 IU (0.07 ± 0.03 IU/kg) dos veces al día (antes del desayuno y antes de la cena), y se inició con 10-12 IU (0.13 ± 0.03 IU/kg) de un análogo de insulina basal (de acción prolongada) a la hora de dormir. Las dosis de insulina fueron ajustadas semanalmente por decrementos o incrementos de -2 a +6 unidades por inyección hasta una meta de glucosa antes de la comida de 80-110 mg/dL. La dosis de metformina fue ajustada en 2550 mg/día. Aproximadamente un tercio de los pacientes en cada grupo fue tratado también con pioglitazona (30 mg/día). Secretagogos de insulina fueron discontinuados para reducir el riesgo de hipoglucemia. La mayoría de los pacientes eran caucásicos (53%), y el peso medio inicial era de 90 kg.

Tabla 2. Terapia Combinada con Agentes Orales e Insulina en Pacientes con Diabetes Mellitus Tipo 2 [Mean (SD)]

	NovoLog Mix 70/30	Análogo de Insulina Basal (acción prolongada)
Duración tratamiento 28 semanas		
Número de pacientes	117	116
HbA1c		
Promedio línea base (%)	9.7 (1.5)	9.8 (1.4)
Promedio final estudio (±SD)	6.9 (1.2)	7.4 (1.2)
Cambio promedio de línea base	-2.8	-2.4
Porcentaje de sujetos que alcanzan HbA1c < 7.0%	66%	40%
Total Dosis insulina diaria al final del estudio (U)	79 (40)	51 (27)
Número de pacientes con hipoglucemia grave	0	0
Evento hipoglucémico menor/mes/paciente	0.28	0.06
Gano de peso al final del estudio	5.4 (4.8)	3.5 (4.5)

INDICACIONES Y USO

NovoLog Mix 70/30 está indicado en el tratamiento de pacientes con diabetes mellitus para el control de la hiperglucemia.

CONTRAINDICACIONES

NovoLog Mix 70/30 está contraindicado durante episodios de hipoglucemia y en pacientes hipersensibles a NovoLog Mix 70/30 o a alguno de sus excipientes.

ADVERTENCIAS

Debido a que el pico de actividad farmacodinámica de NovoLog Mix 70/30 ocurre una hora luego de la inyección, el mismo debe ser administrado con las comidas.

NovoLog Mix 70/30 no debe ser administrado por vía intravenosa.

NovoLog Mix 70/30 no puede ser usado en bombas de infusión de insulina.

NovoLog Mix 70/30 no debe ser mezclado con ningún otro producto de insulina.

La hipoglucemia es el efecto secundario más común de la terapia con insulina, incluso con NovoLog Mix 70/30. Como con todas las insulinas, el tiempo de hipoglucemia puede ser diferente con las varias formulaciones de insulina.

El monitoreo de la glucosa es recomendado a todos los pacientes con diabetes.

Cualquier alteración de la dosis de insulina debe ser realizada con cautela y bajo supervisión médica. Cambios en la fuerza de la insulina, fabricante, tipo (i.e., regular, NPH, análogo), especies (animal, humana), o método de fabricación (ADNr versus insulina de fuente animal) pueden resultar en necesidad de alteración de la dosis.

PRECAUCIONES

Generales

Los efectos secundarios potenciales asociados al uso de todas las insulinas incluyen hipoglucemia e hipocalcemia. Debido a las diferencias en la acción de NovoLog Mix 70/30 y otras insulinas, se debe tener precaución con aquellos pacientes en quienes estos efectos colaterales potenciales puedan ser clínicamente relevantes (por ejemplo, pacientes que están ayunando, que presentan neuropatías autonómicas, que están usando fármacos reductores de potasio, o que toman medicamentos sensibles a las concentraciones de potasio sérico). Las insulinas de proporción fija son típicamente administradas dos veces al día, o sea, antes del desayuno y antes de la cena, con la intención de cubrir dos comidas o una comida y una merienda con cada dosis (ver DOSIFICACIÓN Y ADMINISTRACIÓN). La dosis de insulina requerida para proveer un control glucémico adecuado para una de las comidas puede resultar en hiper o en hipoglucemia para la otra comida. El perfil farmacodinámico también puede ser inadecuado para pacientes que requieren comidas más frecuentes (por ejemplo, mujeres embarazadas).

NovoLog® Mix 70/30

70% insulín aspart protamín suspensión and
30% insulín aspart inyección, (rDNA origin)

(continuación)

Ajustes en la dosis de insulina y en el tipo de insulina pueden ser necesarios durante enfermedades, estrés emocional, u otro tipo de estrés fisiológico, además de cambios en la alimentación y en la rutina de ejercicios. Los perfiles farmacocinéticos y farmacodinámicos de todas las insulinas puede ser alterado por el sitio de la inyección y el grado de vascularización del mismo. El tabaquismo, la temperatura y el ejercicio contribuyen para variaciones en el flujo sanguíneo y en la absorción de insulina. Estos y otros factores contribuyen para la variabilidad inter e intra paciente.

La lipodistrofia y la hipersensibilidad están entre otros efectos adversos clínicos potenciales asociados con el uso de todas las insulinas.

Hipoglucemia – Como con todas las preparaciones de insulina, reacciones hipoglucémicas pueden estar asociadas con la administración de NovoLog® Mix 70/30. Rápidas alteraciones en las concentraciones de glucosa sérica pueden inducir síntomas de hipoglucemia en personas con diabetes, independiente del nivel de glucosa. Síntomas tempranos de advertencia de hipoglucemia pueden diferir o ser menos claros en determinadas condiciones, como diabetes de larga duración, neuropatías, uso de medicamentos como betabloqueadores, o control intensificado de la diabetes.

Insuficiencia renal – No se han realizado estudios clínicos o farmacológicos con NovoLog Mix 70/30 en pacientes diabéticos con varios grados de insuficiencia renal. Como con otras insulinas, las necesidades posológicas de NovoLog Mix 70/30 se deben reducir en pacientes con insuficiencia renal.

Disfunción Hepática - No se han realizado estudios clínicos o farmacológicos con NovoLog Mix 70/30 en pacientes diabéticos con varios grados de disfunción hepática. Como con otras insulinas, las necesidades posológicas de NovoLog Mix 70/30 se deben reducir en pacientes con disfunción hepática.

Alergia – *Reacciones locales* – Así como con otras terapias de insulina, se ha observado eritema, inflamación y prurito en el sitio de la inyección con NovoLog Mix 70/30. Las reacciones pueden estar relacionadas con la molécula de insulina, con otros componentes de la preparación de insulina, incluso protamina y cresol, componentes de agentes de limpieza de la piel, o técnicas de inyección. *Reacciones Sistémicas* – Menos común, pero potencialmente más seria es la alergia generalizada a la insulina, que puede causar erupción cutánea (incluso prurito) en todo el cuerpo, falta de aire, dificultad para respirar, reducción de la presión sanguínea, aceleración de las pulsaciones, o sudor. Casos graves de alergia generalizada, incluyendo reacción anafiláctica, pueden significar riesgo de vida. Reacciones localizadas y migrañas generalizadas han sido relatadas cuando usado cresol como un excipiente inyectable.

Producción de Anticuerpos – Anticuerpos específicos anti-insulina, así como anticuerpos anti-insulina de reacción cruzada fueron monitoreados en un ensayo comparativo de 3 meses, abierto, así como en un ensayo de extensión de largo plazo. Cambios en anticuerpos de reacción cruzada fueron más comunes luego de NovoLog Mix 70/30 que de Novolin® 70/30, pero estos cambios no mostraron correlación con el cambio en HbA1c o aumento de la dosis de insulina. La significancia clínica de estos anticuerpos no ha sido establecida. Los anticuerpos no mostraron mayor aumento después de un largo plazo de exposición (>6 meses) a NovoLog Mix 70/30.

Información a pacientes – Los pacientes deben ser informados sobre los riesgos potenciales y ventajas de la terapia con NovoLog Mix 70/30, incluso sobre sus posibles efectos secundarios. Los pacientes también deben recibir educación continuada y consejos sobre las terapias con insulina, técnicas de inyección, manejo de su estilo de vida, monitoreo regular de la glucosa, pruebas periódicas de la hemoglobina glucosilada, reconocimiento y manejo de hipo e hiperglucemia, adhesión a la planificación alimenticia.

Complicaciones de la terapia de insulina, control del tiempo de la dosis, instrucciones sobre el uso de dispositivos de inyección, y almacenamiento apropiado de la insulina. Las pacientes mujeres deben ser aconsejadas a discutir con su médico si tienen intenciones de quedar embarazadas, o si están embarazadas, ya que no existe información disponible sobre el uso de NovoLog Mix 70/30 durante el embarazo o la lactación (ver PRECAUCIONES, Gestación).

Pruebas de Laboratorio – La respuesta terapéutica a NovoLog Mix 70/30 debe ser evaluada a través de la medida de la glucosa sérica o en sangre y la hemoglobina glucosilada.

Interacciones con Medicamentos – Una serie de sustancias afectan el metabolismo de la glucosa y pueden necesitar un ajuste de la dosis de insulina y un monitoreo especialmente cercano. A continuación proveemos ejemplos de sustancias que pueden aumentar el efecto de baja de glucosa en la sangre y la susceptibilidad a la hipoglucemia: productos antihipertensivos orales, inhibidores ACE, disopyramida, fibrates, fluoxetina, inhibidores de monoamino oxidasa (MAO), proppoxifeno, salicilatos, análogo de somatostatina (por ejemplo, octreotida), antibióticos sulfonamidas.

Las sustancias a continuación pueden reducir el efecto de baja de la glucosa en la sangre: corticosteroides, niacina, danazol, diuréticos, agentes simpatomiméticos (por ejemplo, epinefrina, salbutamol, terbutalina), isoniazid, derivados de fenotiazina, somatropina, hormonas para la tiroides, estrógenos, progestógenos (por ejemplo, en contraceptivos orales). Betabloqueadores, clonidina, sales de litio, y alcohol pueden tanto potenciar como debilitar el efecto de la insulina de reducción de la glucosa en la sangre. La pentamidina puede causar hipoglucemia, que algunas veces puede ser seguida por hiperglucemia. Además, bajo la influencia de productos médicos simpatolíticos como los betabloqueadores, clonidina, guanetidina, y reserpina, las señales de hipoglucemia pueden ser reducidas o estar ausentes (ver FARMACOLOGÍA CLÍNICA).

Mezcla de Insulinas

NovoLog Mix 70/30 no debe ser mezclado con ningún otro producto de insulina.

Carcinogenicidad, Mutagenicidad, Problemas de Fertilidad

No se han realizado estudios estándar de 2 años sobre carcinogénesis en animales para evaluar el potencial carcinogénico de NovoLog Mix 70/30. En estudios de 52 semanas, ratas Sprague-Dawley Recibieron dosis subcutáneas de NovoLog®, el componente de acción rápida de NovoLog Mix 70/30, de 10, 50, y 200 U/kg/día (aproximadamente 2, 8, y 32 veces la dosis Subcutánea humana de 1.0 U/kg/día, basado en U/área superficie corporal, respectivamente). Con una dosis de 200 U/kg/día, NovoLog aumentó la incidencia de tumores en glándulas mamarías en hembras cuando comparadas con controles que no recibieron tratamiento. La incidencia de tumores mamarios con NovoLog no fue significativamente diferente de la incidencia con insulina humana regular. No se conoce la relevancia de estos resultados en seres humanos.

NovoLog no se mostró genotóxico en las pruebas siguientes: prueba Ames, ensayo de linfoma de ratón, ensayo de aberración cromosómica en linfocitos de la sangre periférica, el test de micronúcleo de ratones, y en la prueba ex de vivo UDS en los hepatocitos de hígado de ratones. En estudios de fertilidad en ratas machos y hembras, NovoLog en dosis subcutáneas de hasta 200 U/kg/día (aproximadamente 32 veces la dosis subcutánea humana, basada en U/área de superficie del cuerpo) no mostró efectos adversos directos sobre la fertilidad de machos y hembras, o en la performance reproductiva general de los animales.

Gestación–Efectos Teratogénicos–Gestación Categoría C

No se han realizado estudios de reproducción animal con NovoLog Mix 70/30. Sin embargo, se han realizado estudios de toxicología y teratología reproductiva han sido realizados con NovoLog (el componente de acción rápida de NovoLog Mix 70/30) y con insulina humana regular en ratas y conejos. En estos estudios, NovoLog Fue administrado a ratas hembras antes del acasalamiento, durante el acasalamiento y durante la gestación, y a Conejos durante la organogénesis. Los efectos de NovoLog no fueron diferentes de los observados con insulina humana regular subcutánea. NovoLog, como la insulina humana, causó pérdidas pre y post implante y anomalías viscerales y esqueléticas en ratas con una dosis de 200 U/kg/día (aproximadamente 32 veces la dosis subcutánea humana de 1.0 U/kg/día, basada en U/área de superficie corporal), y en conejos con una dosis de 10 U/kg/día (aproximadamente tres veces la dosis subcutánea humana de 1.0 U/kg/día, basada en U/área superficie corporal). Los efectos son probablemente secundarios a la hipoglucemia matetal en altas dosis. No se observaron efectos significativos en ratas con una dosis de 50 U/kg/día ni en conejos con una dosis de 3 U/kg/día. Estas dosis son aproximadamente 8 veces la dosis subcutánea humana de 1.0 U/kg/día para ratas e iguales a la dosis subcutánea humana de 1.0 U/kg/día para conejos basada en U/área de superficie corporal. No se tiene conocimiento si NovoLog Mix 70/30 puede causar daño fetal cuando administrado a una mujer embarazada o si puede afectar la capacidad reproductiva. No existen estudios adecuados y controlados sobre el uso de NovoLog Mix 70/30 o de NovoLog en mujeres embarazadas. NovoLog Mix 70/30 debe ser usado durante la gestación solamente si los beneficios potenciales justifican los riesgos potenciales al feto.

Madres lactantes – No se tiene conocimiento si NovoLog Mix 70/30 es excretado en la leche humana como la insulina humana. No existen estudios adecuados y controlados sobre el uso de NovoLog Mix 70/30 o de NovoLog en mujeres lactantes.

Uso Pediátrico – No se ha establecido la seguridad y efectividad de NovoLog Mix 70/30 en niños.

Uso Geriátrico – Estudios clínicos con NovoLog Mix 70/30 no incluyen un número suficiente de pacientes con 65 años o más que puedan determinar si su respuesta es diferente de la de los pacientes jóvenes. En general, se debe tener precaución al seleccionar la dosis para un paciente mayor de edad, generalmente comenzando con la menor dosis posible reflejando la mayor frecuencia de disminución de la función renal, hepática y cardiaca, y de enfermedad concomitante u otra terapia con medicamentos en esta población.

REACCIONES ADVERSAS

Ensayos clínicos comparando NovoLog Mix 70/30 con Novolin 70/30 no demostraron ninguna diferencia en la frecuencia de los eventos adversos entre los dos tratamientos. Los eventos adversos comúnmente asociados con la terapia de insulina humana incluyen los siguientes:

Cuerpo en general: Reacciones alérgicas (ver PRECAUCIONES, Alergia).

Piel, piernas y brazos: Reacciones, eritema o prurito en el sitio de la inyección, como con otras terapias de insulina ocurrieron en 7% de todos los pacientes usando NovoLog Mix 70/30 y en 5% usando Novolin 70/30. El eritema llevó a la suspensión de la terapia en <1% de los pacientes con ambas drogas (ver, PRECAUCIONES, Alergia).

Hipoglucemia: ver ADVERTENCIAS y PRECAUCIONES. Otras: Se observaron pequeñas elevaciones en la fosfatasa alcalina en pacientes tratados en ensayos clínicos controlados con NovoLog. No ha habido consecuencias clínicas de estos resultados de laboratorio.

SOBREDOSIS

Puede ocurrir hipoglucemia como resultado de un exceso de insulina relativo a la ingestión de comida, gasto de energía, o ambos. Generalmente, episodios leves de hipoglucemia pueden ser tratados con glucosa oral. Pueden ser necesarios ajustes en la dosis del medicamento, patrón de las comidas, o ejercicios. Episodios más graves con coma, ataques, o problemas neurológicos deben ser tratados con glucagones intramuscular/subcutáneo o glucosa intravenosa concentrada. Puede ser necesaria la ingestión de carbohidrato sostenible y observación, ya que la hipoglucemia puede repetirse luego de una aparente recuperación clínica.

DOSIS Y ADMINISTRACIÓN

General

Generalmente, las insulinas de dosis fijas se toman dos veces al día, por ejemplo, antes del desayuno y de la cena, cada dosis dirigida a cubrir dos comidas o una comida y una merienda. NovoLog Mix 70/30 se destina solamente a inyección subcutánea (en la pared abdominal, muslo, o parte superior del brazo). NovoLog Mix 70/30 no debe ser administrado por vía intravenosa. El índice de absorción de NovoLog Mix 70/30 desde el tejido subcutáneo permite que la dosis sea administrada dentro de los 15 minutos anteriores a la comida. Los regímenes de dosis de NovoLog Mix 70/30 presentarán variaciones entre los pacientes y deben ser determinados por el profesional de salud conocedor de las necesidades metabólicas del paciente, sus hábitos alimentarios, y otras variables de su estilo de vida. Como con todas las insulinas, la duración de la acción puede variar según la dosis, el sitio de la inyección, el flujo sanguíneo, la temperatura, y el nivel de actividad y condicionamiento físico.

Tabla 3. Resumen de las propiedades farmacodinámicas de los productos de insulina (comparación del estudio cruzado agrupado) e intervalo recomendado entre dosificación y comienzo de la comida.

Productos de Insulina	Dosis (U/kg) Usada en Estudio	Intervalo Recomendado entre Dosificación e Inicio de la comida (minutos)*	Tiempo de Actividad Pico (Horas después de Dosificación) (promedio +/- SD)	Porcentaje de Actividad Total que Ocurre en las Primeras 4 Horas (promedio, alcance)
NovoLog	0.3	10–20	2.2±0.98	65%± 11%
Novolin R	0.2	30	3.3	60%± 16%
Novolin 50/50	0.5	30	4.0±0.6	54%± 12%
Novolin N	0.3	n/a	8.0±5.3	21%±11%

**Aplicable solamente a Novolin R y NovoLog sólo o como componentes de mezclas de insulinas.

Administración usando Cartuchos PenFill® para dispositivos de administración compatibles con cartuchos PenFill de 3 mL, Jeringas Precargadas NovoLog® Mix 70/30 FlexPen®, o frascos:

Cartuchos PenFill para dispositivos de administración compatibles con cartuchos PenFill de 3 mL[†]: La suspensión de NovoLog Mix 70/30 PenFill debe ser inspeccionada visualmente y resuspendida inmediatamente antes del uso. El NovoLog Mix 70/30 resuspendido debe estar uniformemente blanco y turbio. Antes de insertar el cartucho en el sistema de administración de insulina, gire el cartucho entre sus palmas 10 veces. Luego, mueva el cartucho hacia arriba y hacia abajo moviendo la esfera de vidrio de un extremo al otro del cartucho. Repítalo por lo menos 10 veces. Este procedimiento de girar y agitar la jeringa debe repetirse hasta que la suspensión se vea uniformemente blanca y turbia. Inyecte inmediatamente. Antes de cada inyección subsiguiente, mueva los dispositivos[†] de administración compatibles con el cartucho PenFill de 3 mL hacia arriba y hacia abajo para que la esfera de vidrio pase de un extremo al otro del cartucho. Repítalo por lo menos 10 veces hasta que la suspensión se vea uniformemente blanca y turbia. Inyecte inmediatamente. **Después de usadas, las agujas de las jeringas desechables precargadas NovoLog Mix 70/30 FlexPen no deben ser tapadas. Jeringas, agujas o lancetas usadas deben ser descartados en recipientes de objetos punzocortantes (como recipientes rojos de peligro biológico), recipientes de plástico duro (como botellas de detergente), o recipientes de metal (como latas vacías de café). Esos recipientes deben ser sellados y descartados apropiadamente.**

* Los cartuchos NovoLog Mix 70/30 PenFill son diseñados para uso con los dispositivos de administración de insulina compatibles con cartuchos PenFill de 3 mL Novo Nordisk, con o sin la adición de un NovoPen® 3 PenMate®, y agujas desechables NovoFine.

Jeringas Desechables Precargadas NovoLog Mix 70/30 FlexPen: La suspensión de NovoLog Mix 70/30 debe ser inspeccionada visualmente y resuspendida inmediatamente antes del uso. El NovoLog Mix 70/30 resuspendido debe estar uniformemente blanco y turbio. Antes de usar, haga girar la jeringa desechable precargada NovoLog Mix 70/30 FlexPen entre las palmas de sus manos 10 veces. Luego, mueva la jeringa desechable precargada NovoLog Mix 70/30 FlexPen de arriba abajo para que la esfera de vidrio se mueva de un extremo al otro del reservorio. Hágalo por lo menos, 10 veces. Este procedimiento de girar y agitar la jeringa debe repetirse hasta que la suspensión se vea uniformemente blanca y turbia. Inyecte inmediatamente. Antes de cada inyección subsiguiente, mueva la jeringa desechable precargada de 3 mL de arriba abajo para que la bola de vidrio se mueva de un extremo al otro del reservorio por lo menos 10 veces hasta que la suspensión se vea uniformemente blanca y turbia. Inyecte inmediatamente. **Después de usadas, las agujas de las jeringas desechables precargadas NovoLog Mix 70/30 FlexPen no deben ser tapadas. Jeringas, agujas o lancetas usadas deben ser descartados en recipientes de objetos punzocortantes (como recipientes rojos de peligro biológico), recipientes de plástico duro (como botellas de detergente), o recipientes de metal (como latas vacías de café). Esos recipientes deben ser sellados y descartados apropiadamente.**

Frasco: El frasco de NovoLog Mix 70/30 debe ser resuspendido inmediatamente antes de usarlo. Gire el frasco suavemente 10 veces en sus manos para mezclar su contenido. El NovoLog Mix 70/30 resuspendido debe aparecer uniformemente blanco y turbio.

SUMINISTRO

NovoLog Mix 70/30 está disponible en los siguientes tamaños de paquetes:
Cada presentación contiene 100 Unidades de insulina asparto por mL (U-100).

Frascos de 10 mL	NDC 0169-3685-12
Cartuchos PenFill® de 3 mL PenFill®	NDC 0169-3682-13
NovoLog Mix 70/30 de 3 mL	
Jeringa precargada FlexPen	NDC 0169-3696-19

* Los cartuchos PenFill NovoLog Mix 70/30 son diseñados para uso con dispositivos de administración de insulina compatibles con cartuchos PenFill de 3 mL Novo Nordisk, con o sin la adición de un NovoPen® 3 PenMate®, y agujas desechables NovoFine.

RECOMENDACIONES DE ALMACENAMIENTO

NovoLog Mix 70/30 debe ser almacenado entre 2° y 8°C (36° a 46°F). *No debe ser congelado. No use NovoLog Mix 70/30 si ha sido congelado.*

Frascos:

Los frascos deben ser almacenados en un refrigerador, no en un freezer. Si no es posible refrigerarlo, el frasco en uso puede ser mantenido fuera del refrigerador, en temperatura inferior a los 30°C (86°F) hasta por 28 días, siempre que mantenido en un lugar fresco y alejado del calor y luz directa. Frascos no perforados pueden ser usados hasta la fecha de validez impresa en la etiqueta, si están almacenados en un refrigerador. Mantenga los frascos no usados en la caja para mantenerlos limpios y protegidos de la luz.

Cartuchos PenFill o jeringas precargadas NovoLog Mix 70/30 FlexPen:

Después de perforado, un cartucho o una jeringa precargada NovoLog Mix 70/30, debe ser usada por hasta 14 días si mantenida en temperatura ambiente inferior a los 30°C (86°F). Los cartuchos o jeringas precargadas NovoLog Mix 70/30 FlexPen Prefilled en uso NO deben ser almacenadas en el refrigerador. Mantenga todos los cartuchos PenFill y las jeringas desechables precargadas NovoLog Mix 70/30 FlexPen alejadas del calor y de la luz directa. Cartuchos PenFill y jeringas precargadas NovoLog Mix 70/30 FlexPen pueden ser usadas hasta su fecha de validez, impresa en la etiqueta, si almacenados en el refrigerador. Mantenga los cartuchos PenFill no utilizados y las jeringas precargadas NovoLog Mix 70/30 FlexPen no utilizadas en la caja, para que se mantengan limpios y protegidos de la luz.

Referencia: 1. Raskin R, Allen E, Hollander P, et al. Initiating insulina therapy in type 2 diabetes: a comparison of biphasic and basal insulina analogs. *Diabetes Care*. 2005; 28:260-265.

Sólo por receta médica.

Fabricado por:
Novo Nordisk A/S
2880 Bagsvaerd, Denmark

Fabricado para:
Novo Nordisk Inc.
Princeton, NJ 08540

Novo Nordisk®, NovoLog®, FlexPen®, Novolin®, NovoPen®, PenFill® and NovoFine® son marcas de fábrica registradas de Novo Nordisk A/S.

NovoLog® está cubierto por las Patentes de USA No. 5,618,913 y Des. 347,894.

© 2005 Novo Nordisk Inc.
novonordisk-us.com

Fecha de emisión: Noviembre 21, 2005
126207R2

