

RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

Nombre del producto:	INSULATARD® (Insulina humana isófana ADN recombinante)
Forma farmacéutica:	Suspensión para inyección SC.
Fortaleza:	100 UI/mL.
Presentación:	Estuche por 1 bulbo de vidrio incoloro con 10 mL. Estuche por 5 cartuchos Penfill® de vidrio incoloro con 3 mL cada uno.
Titular del Registro Sanitario, ciudad, país:	NOVO NORDISK A/S. Bagsvaerd, Dinamarca.
Fabricante(s) del producto terminado, ciudad(es), país(es):	<ol style="list-style-type: none">1. NOVO NORDISK A/S. Bagsvaerd, Dinamarca. Ingrediente farmacéutico activo. Producto terminado.2. NOVO NORDISK A/S. Kalundborg, Dinamarca. Ingrediente farmacéutico activo. Producto terminado.3. NOVO NORDISK A/S. Hillerød, Dinamarca. Ingrediente farmacéutico activo. Producto terminado.4. NOVO NORDISK PRODUCTION S.A.S. Chartres, Francia. Producto terminado.5. NOVO NORDISK PRODUÇÃO FARMACÊUTICA DO BRASIL LTDA, Montes Claros, Brasil. Producto terminado.
Número de Registro Sanitario:	B-03-006-A10.
Fecha de inscripción:	27 de enero de 2003.
Composición:	
Cada mL contiene:	
Insulina humana isófana ADN recombinante	100,0 UI
Metacresol	
Fenol	
Sulfato de Protamina	
Cloruro de zinc	

Glicerol
Fosfato Disódico Dihidratado
Agua para inyección.

Plazo de validez: Producto antes de abrir: 30 meses.
Producto una vez abierto: Cartuchos Penfill®: 6 semanas.
Bulbos: 6 semanas (por debajo de 25 °C)
o 4 semanas (por debajo de 30 °C).

Condiciones de almacenamiento: Producto antes de abrir: Almacenar de 2 a 8 °C. No congelar.
Protéjase de la luz.
Producto una vez abierto: Almacenar por debajo de 30 °C.

Indicaciones terapéuticas:

Tratamiento de la diabetes mellitus.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes. Hipoglicemia.

Advertencias especiales y precauciones de uso:

Una posología inadecuada o la interrupción del tratamiento, especialmente en la diabetes tipo 1, pueden ocasionar hiperglicemia.

Por lo general, los primeros síntomas de la hiperglicemia aparecen de forma gradual, a lo largo de un período de varias horas e incluyen sed, poliuria, náuseas, vómitos, somnolencia, piel seca enrojecida, sequedad en la boca y pérdida de apetito, así como aliento con olor a acetona.

En la diabetes tipo 1, los episodios hiperglicémicos no tratados pueden dar lugar a una cetoacidosis diabética, potencialmente letal.

Puede producirse una hipoglicemia si la dosis de insulina es demasiado alta en comparación con el requerimiento de insulina.

La omisión de una comida y el ejercicio físico intenso no previsto pueden producir hipoglicemia. En pacientes cuyo control de glucosa en sangre ha mejorado significativamente, por ejemplo, por medio de terapia insulínica intensificada, los síntomas habituales de aviso de hipoglicemia pueden cambiar, por lo que deben ser advertidos de esta posibilidad.

Los síntomas de aviso habituales pueden desaparecer en los pacientes con diabetes de larga evolución.

La transferencia de un paciente a otro tipo o marca de insulina debe realizarse bajo una estricta supervisión médica. Los cambios en la concentración, marca (fabricante), tipo (insulina de acción rápida, bifásica, prolongada, etc.), origen (insulina animal, humana o análogo de insulina humana) y/o método de fabricación (ADN recombinante contra insulina de origen animal), pueden hacer necesario un cambio en la dosis.

Los pacientes transferidos a INSULATARD® de otro tipo de insulina, pueden requerir un mayor número de inyecciones diarias o un ajuste en la dosis administrada de su medicamento de insulina habitual. Si es necesario un ajuste de la dosis en un paciente que cambia a INSULATARD®, éste puede llevarse a cabo con la primera dosis o durante las primeras semanas o meses.

Como en cualquier terapia con insulina, pueden producirse reacciones en el sitio de inyección, como son dolor, prurito, urticaria, hinchazón e inflamación. Una rotación continua de los sitios de inyección dentro de un área determinada puede ayudar a reducir o prevenir estas reacciones. Las reacciones normalmente desaparecen en pocos días o incluso semanas. En raras ocasiones, las reacciones en el sitio de inyección pueden requerir la interrupción del tratamiento con INSULATARD®

Algunos pacientes que experimentaron reacciones hipoglicémicas al cambiar de una insulina de origen animal, informaron que los síntomas de aviso de hipoglicemia iniciales fueron menos pronunciados o distintos a aquellos experimentados con su insulina anterior.

Se recomienda que antes de viajar a diferentes zonas horarias, el paciente consulte a su médico, ya que al hacerlo, los momentos en que debe tomar la insulina y los alimentos pueden variar.

Las suspensiones de insulina no deben utilizarse en bombas para infusión de insulina.

Interacción con tiazolidinedionas y otros medicamentos a base de insulina

Se han reportado casos de insuficiencia cardiaca congestiva al utilizar tiazolidinedionas en combinación con insulina, especialmente en pacientes con factores de riesgo de desarrollar insuficiencia cardiaca congestiva. Esto debe de ser tomado en cuenta si se contempla administrar un tratamiento con la combinación de tiazolidinedionas y medicamentos a base de insulina. Si la combinación es usada, los pacientes deben ser observados para descartar signos y síntomas de insuficiencia cardiaca congestiva, aumento de peso y edema.

Debe usarse con precaución en los pacientes con problemas renales o hepáticos, o en las glándulas adrenal, pituitaria o tiroides.

Se debe de suspender la administración de tiazolidinedionas si algún deterioro cardiaco ocurre.

Efectos indeseables:

1. Resumen del perfil de seguridad

La reacción adversa más frecuente durante el tratamiento es la hipoglucemia. En ensayos clínicos y durante la comercialización, la frecuencia varía según el tipo de paciente, los regímenes de dosis y el nivel de control glucémico, por favor vea la sección 3 más adelante.

Al inicio del tratamiento con insulina pueden presentarse anomalías refractarias, edema y reacciones en el sitio de inyección (dolor, enrojecimiento, urticaria, inflamación, hematoma, tumefacción y prurito en el sitio de inyección). Estas reacciones son usualmente de naturaleza transitoria. La rápida mejoría en el control glucémico puede estar asociada con neuropatía aguda dolorosa, que suele ser reversible. El incremento de la terapia con insulina y una mejora abrupta en el control glucémico puede estar asociados con un empeoramiento temporal de la retinopatía diabética, mientras que el control glucémico a largo plazo disminuye el riesgo de progresión de la retinopatía diabética.

2. Lista tabulada de reacciones adversas

Las reacciones adversas que se listan a continuación están basadas en la información de estudios clínicos y se clasifican de acuerdo a la frecuencia MedDRA y al Sistema de Clase Orgánico. Las categorías de frecuencia se definen de acuerdo a la siguiente manera: Muy común ($\geq 1/10$); común ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco común ($\geq 1/1,000$ a $< 1/100$); raro ($\geq 1/10,000$ a $< 1/1,000$); muy raro ($< 1/10,000$); desconocido (no puede estimarse a partir de la información disponible).

Trastornos del sistema inmunológico	Poco común – Urticaria, sarpullido
	Muy raro – Reacciones anafilácticas*

Trastornos del metabolismo y nutrición	Muy común – Hipoglucemia*
Trastornos del sistema nervioso	Poco común – Neuropatía periférica (neuropatía dolorosa)
Trastornos oculares	Poco común – Trastornos refractarios
	Muy raro – Retinopatía diabética
Trastornos de la piel y del tejido	Poco común – Lipodistrofia*
Trastornos generales y malestares en el sitio de administración	Poco común – Reacciones en el sitio de inyección
	Poco común – Edema

3. Descripción de reacciones adversas selectas

Reacciones anafilácticas

La aparición de reacciones de hipersensibilidad generalizadas (incluyendo erupción cutánea generalizada, prurito, sudoración, molestias gastrointestinales, edema angioneurótico, dificultad para respirar, palpitations, reducción de la presión arterial y síncope (pérdida de la conciencia) es muy rara pero puede ser potencialmente mortal.

Hipoglucemia

La reacción adversa más frecuente es la hipoglucemia. Puede ocurrir que la dosis de insulina sea demasiado alta en relación con la insulina requerida. La hipoglucemia grave puede producir pérdida de conocimiento y/o convulsiones y puede resultar en daño temporal o permanente de la función cerebral o incluso la muerte. Por lo general, los síntomas de la hipoglucemia pueden ocurrir repentinamente, y pueden ser sudores fríos, empaldecimiento, fatiga, nerviosismo o temblor, ansiedad, cansancio inusual o debilidad, confusión, dificultad para concentrarse, somnolencia, apetito excesivo, cambios en la visión, cefalea, náusea y palpitations.

Lipodistrofia

Es poco común que se reporte la lipodistrofia. La lipodistrofia puede ocurrir en el sitio de inyección.

Posología y modo de administración:

INSULATARD® es una insulina de acción prolongada.

Poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada (≥ 65 años)

INSULATARD® se puede utilizar en pacientes de edad avanzada.

Cuando se trata a pacientes de edad avanzada, es necesario intensificar el control glucémico y ajustar la dosis de insulina de forma individual.

Insuficiencia renal y hepática

La insuficiencia renal o hepática puede reducir las necesidades de insulina del paciente.

Cuando se trata a pacientes con insuficiencia renal o hepática, es necesario intensificar el control glucémico y ajustar la dosis de insulina humana de forma individual.

Población pediátrica

INSULATARD® se puede utilizar en niños y adolescentes.

Cambio desde otras insulinas

Al cambiar desde otra insulina de acción prolongada o intermedia, puede ser necesario ajustar la dosis y el horario de administración de INSULATARD®.

Se recomienda un estricto control glucémico durante el cambio y las primeras semanas después de éste.

La dosis es individual y se determina de acuerdo con las necesidades del paciente. El requerimiento de insulina individual se encuentra normalmente entre 0.3 y 1.0 UI/kg/día. El requerimiento de insulina diario puede ser mayor en pacientes con resistencia a la insulina (por ejemplo, durante la pubertad o debido a la obesidad) e inferior en pacientes en los que exista una producción residual de insulina endógena.

El médico determina si se requieren una o varias inyecciones diarias. INSULATARD® puede utilizarse solo o mezclado con alguna insulina de acción rápida. En un entorno de terapia intensiva con insulina, las suspensiones se pueden utilizar como insulina basal (inyección vespertina y/o matutina) con insulina de acción rápida administrada en los alimentos.

Ajustes de la dosis

Las enfermedades concomitantes, especialmente las infecciones y los estados febriles, por lo general aumentan el requerimiento de insulina del paciente. Enfermedades concomitantes en el riñón, hígado o que afectan a la glándula suprarrenal, pituitaria o tiroides puede requerir cambios en la dosis de insulina.

También puede ser necesario ajustar la dosis si el paciente cambia su actividad física o su dieta habitual.

Asimismo, podría resultar necesario ajustar la dosis si se cambia al paciente de una preparación de insulina a otra.

Modo de administración:

Para uso subcutáneo. Las suspensiones de insulina nunca deben administrarse intravenosamente.

INSULATARD® por lo regular se administra de manera subcutánea en el muslo. Si fuera conveniente, pueden usarse también la pared abdominal, la región glútea o los músculos deltoides.

La inyección por vía subcutánea en el muslo da lugar a una absorción más lenta y menos variable, en comparación con los demás sitios de inyección.

Su inyección en el pliegue de la piel minimiza el riesgo de una inyección intramuscular no intencionada. La aguja se debe mantener bajo la piel por lo menos durante 6 segundos para asegurarse de que ha inyectado la dosis completa.

Los sitios de inyección deben rotarse dentro de una región anatómica con el fin de evitar lipodistrofia.

Bulbos:

Los bulbos de INSULATARD® deberán usarse con jeringas para insulina con la correspondiente escala de unidades.

INSULATARD® se acompaña de un folleto en el empaque que proporciona instrucciones detalladas sobre el método de uso a seguir.

Penfill®:

INSULATARD® Penfill® está diseñado para usarse con los sistemas de entrega de Novo Nordisk y con agujas NovoFine® y NovoTwist®

INSULATARD® Penfill® están acompañados de un folleto en el empaque que proporciona instrucciones detalladas sobre el método de uso a seguir.

Interacciones con otros productos medicinales y otras formas de interacción:

Se sabe que ciertos medicamentos interactúan con el metabolismo de la glucosa, por tanto, el médico deberá tomar en cuenta las posibles interacciones y deberá preguntar siempre a sus pacientes sobre cualquier medicamento que tomen.

Las siguientes sustancias pueden reducir los requerimientos de insulina del paciente: fármacos antidiabéticos orales (AO), inhibidores de la monoaminoxidasa (IMAO), agentes betabloqueantes no selectivos, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (ECA), salicilatos, alcohol, esteroides anabólicos y sulfonamidas.

Las siguientes sustancias pueden aumentar los requerimientos de insulina del paciente: anticonceptivos orales, tiazidas, glucocorticoides, hormonas tiroideas y simpaticomiméticos, hormona de crecimiento y danazol.

Los agentes betabloqueantes pueden enmascarar los síntomas de hipoglicemia y retrasar la recuperación de una hipoglicemia.

La octreotida / lanreotida puede tanto reducir como aumentar los requerimientos de insulina. El alcohol puede intensificar y prolongar el efecto hipoglicémico de la insulina.

Uso en embarazo y lactancia:

No existe restricción alguna en el tratamiento de diabetes con insulina durante el embarazo, debido a que la insulina no cruza la barrera de la placenta.

Tanto la hipoglicemia como la hiperglicemia, que pueden presentarse cuando la terapia antidiabética carece del control adecuado, pueden aumentar el riesgo de malformaciones y muerte intrauterina. Por lo tanto, se recomienda un control más intenso del tratamiento en mujeres diabéticas durante el embarazo o cuando contemplen la posibilidad de ser madres.

Por lo general, los requerimientos de insulina disminuyen en el primer trimestre, para aumentar nuevamente en el segundo y tercero.

Después del parto, los requerimientos de insulina regresan rápidamente a los valores que se tenían antes del embarazo.

El que una madre en lactancia se encuentre bajo un tratamiento insulínico, no representa riesgo alguno para el bebé. No obstante, podría ser necesario ajustar la dosis de INSULATARD®.

Efectos sobre la conducción de vehículos / maquinarias:

La capacidad de concentración del paciente, así como su capacidad de reacción, podrían verse afectadas como resultado de la hipoglicemia. Esto podría representar un riesgo en situaciones en que estas habilidades tengan una importancia especial (por ejemplo, al conducir un auto u operar maquinarias).

Deberá advertirse a los pacientes que tomen precauciones para evitar la hipoglicemia al conducir. Esto es particularmente importante en pacientes que presentan una percepción reducida o ausente de síntomas de aviso de hipoglicemia o que tienen episodios frecuentes de hipoglicemia. En estas circunstancias, deberá evaluarse la conveniencia de conducir.

Sobredosis:

No puede definirse una sobredosis específica de insulina, sin embargo, podría desarrollarse una hipoglicemia en etapas sucesivas:

- Los episodios leves de hipoglicemia pueden tratarse mediante la administración oral de glucosa o productos que contengan azúcar. Por lo tanto, se recomienda que los pacientes diabéticos traigan consigo algunos terrones de azúcar, caramelos, galletas o un algún jugo de fruta endulzado.
- Los episodios de hipoglicemia graves, en los que el paciente pierde la consciencia, pueden tratarse con glucagón (0.5 a 1 mg) administrado por vía intramuscular o subcutánea por una persona que haya recibido la instrucción apropiada, o con glucosa administrada por vía intravenosa por un profesional de la salud. La glucosa se administrará intravenosamente si el paciente no responde al glucagón en los 10 a 15 minutos siguientes a su aplicación.

Una vez que recobre la consciencia, se recomienda la administración oral de carbohidratos para evitar que el paciente recaiga.

Propiedades farmacodinámicas:

Código ATC: A10AC

Grupo farmacoterapéutico: A - Metabolismo y Tracto Alimentario, A10 - drogas para uso de la diabetes, A10A - insulinas y análogos, A10AC - Insulinas y análogos de acción intermedia para inyección.

El efecto hipoglucemiante de la insulina se debe a que ésta facilita la captación de glucosa después de unirse a los receptores de insulina en las células musculares y adiposas, inhibiendo al mismo tiempo la producción hepática de glucosa.

INSULATARD® es una insulina de acción prolongada.

Su acción se inicia en la 1½ hora siguiente a su administración, alcanza su efecto máximo en 4 - 12 horas y su efectividad dura en total un promedio de 24 horas.

Propiedades farmacocinéticas (absorción, distribución, biotransformación, eliminación):

La insulina en el torrente sanguíneo tiene una semivida de pocos minutos. Por lo tanto, el perfil de tiempo - acción de una preparación de insulina se encuentra determinada únicamente por sus características de absorción.

En este proceso influyen diversos factores (por ejemplo, la dosis de insulina, la vía y el sitio de inyección, el grosor del tejido adiposo subcutáneo, el tipo de diabetes). Es así que la farmacocinética de las insulinas se ve afectada por variaciones intraindividuales e interindividuales importantes.

Absorción

La concentración plasmática máxima de la insulina se alcanza entre 2 y 18 horas después de la administración subcutánea.

Distribución

No se ha observado una unión profunda con las proteínas plasmáticas, a excepción de los anticuerpos insulínicos circulantes (si están presentes).

Biotransformación

Se cree que la insulina humana se degrada mediante una proteasa insulínica o por enzimas degradadoras de insulina y posiblemente por la proteína disulfuro isomerasa. Se han propuesto varios sitios de escisión (hidrólisis) en la molécula de insulina humana, pero ninguno de los metabolitos derivados de la segmentación ha resultado activo.

Eliminación

La semivida terminal se determina por la velocidad de absorción en el tejido subcutáneo.

Por lo tanto, la semivida terminal ($t_{1/2}$) representa una medida de la absorción y no de la eliminación en sí de la insulina en el plasma (la insulina en el torrente sanguíneo tiene una $t_{1/2}$ de pocos minutos). Los ensayos clínicos han permitido determinar una $t_{1/2}$ de aproximadamente 5 a 10 horas.

Datos preclínicos de seguridad

Los datos no clínicos revelan que no existe un riesgo especial para los seres humanos con base en los estudios convencionales de seguridad farmacológica, toxicidad por dosis repetida, genotoxicidad, potencial carcinógeno y toxicidad reproductiva.

Instrucciones de uso, manipulación y destrucción del remanente no utilizable del producto:

No deberán utilizarse preparaciones de insulina que se hayan congelado previamente. No deberán usarse suspensiones insulínicas cuya apariencia no sea uniformemente turbia y blanca después de la re-suspensión.

Después de extraer el vial de INSULATARD® del refrigerador, se recomienda que el vial alcance una temperatura ambiente antes de volver a suspender la insulina, según las instrucciones para su uso por primera vez.

No deberán usarse suspensiones insulínicas cuya apariencia no sea uniformemente turbia y blanca después de la resuspensión.

Plazo de validez: Producto una vez abierto: Cartuchos Penfill®: 6 semanas

Bulbo: 6 semanas (por debajo de 25 °C) o 4 semanas (por debajo de 30 °C).

Condiciones de almacenamiento: Producto una vez abierto. Almacenar por debajo de 30 °C.

Bulbo/Penfill®: Mantener el bulbo o cartucho en la caja exterior para protegerlo de la luz. INSULATARD® debe protegerse del calor excesivo.

Fecha de aprobación / revisión del texto: 2020-09-25.