

RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

Nombre del producto:	ACTRAPID® (Insulina humana ADN recombinante)
Forma farmacéutica:	Solución para inyección SC, IV.
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):	- NOVO NORDISK A/S. Bagsvaerd, Dinamarca. Ingrediente farmacéutico activo. Producto terminado. - NOVO NORDISK A/S. Kalundborg, Dinamarca. Ingrediente farmacéutico activo. Producto terminado. - NOVO NORDISK A/S. Hillerød, Dinamarca. Ingrediente farmacéutico activo. Producto terminado. - NOVO NORDISK PRODUCTION S.A.S. Chartres, Francia. Producto terminado. - NOVO NORDISK PRODUÇÃO FARMACÊUTICA DO BRASIL LTDA, Montes Claros, Brasil. Producto terminado.
Número de Registro Sanitario:	B-03-005-A10.
Fecha de inscripción:	27 de enero de 2003.
Composición:	
Cada mL contiene:	
Insulina humana ADN recombinante	100,0 UI
Cloruro de zinc	
Glicerol	
Metacresol	
Agua para inyección	

Plazo de validez:

Producto antes de abrir: 30 meses.

Producto una vez abierto: 6 semanas.

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:

Para el tratamiento de la diabetes mellitus.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.

Advertencias especiales y precauciones de uso:

Una posología inadecuada o la interrupción del tratamiento, especialmente en la diabetes tipo 1, pueden ocasionar **hiperglucemia**. Por lo general, los primeros síntomas de la hiperglucemia aparecen de forma gradual, a lo largo de un período de varias horas. Incluyen sed, poliuria, náuseas, vómitos, somnolencia, piel seca enrojecida, sequedad en la boca, pérdida de apetito, así como aliento con olor a acetona. En la diabetes tipo 1, los episodios hiperglucémicos no tratados pueden dar lugar a una cetoacidosis diabética, potencialmente letal.

Puede producirse una **hipoglucemia** 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 hipoglucemia.

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 hipoglucemia 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, origen (insulina humana, insulina análoga) y/o método de fabricación pueden hacer necesario un cambio en la dosis. Los pacientes transferidos de algún otro tipo de insulina a ACTRAPID® pueden requerir un incremento en el 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 ACTRAPID®, 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 ACTRAPID®.

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

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.

Efectos indeseables:

a. 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 c más adelante.

Al inicio del tratamiento con insulina pueden presentarse anormalidades 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 asociado 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.

b. Lista tabulada de reacciones adversas

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 el tejido subcutáneo	Poco común – Lipodistrofia*
Trastornos generales y malestares en el sitio de administración	Poco común – Reacciones en el sitio de inyección
	Muy raro – Edema

:

c. 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, palpitaciones, 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. Los cuales pueden ser sudores fríos, empalidecimiento, fatiga, nerviosismo o temblor, ansiedad, cansancio inusual o debilidad, confusión, dificultad para concentrarse, somnolencia, apetito excesivo, cambios en la visión, cefalea, náusea y palpitación

Lipodistrofia

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

Efectos indeseables:

a. 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 c 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 asociado 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.

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 el tejido subcutáneo	Poco común – Lipodistrofia*
Trastornos generales y malestares en el sitio de administración	Poco común – Reacciones en el sitio de inyección
	Muy raro - Edema

b. Lista tabulada de reacciones adversas

c. 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, palpitaciones, 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. Los cuales 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 palpitación

Lipodistrofia

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

Posología y modo de administración:

El fármaco ACTRAPID® es un tipo de insulina de acción rápida que puede usarse en combinación con otros tipos de insulina de acción prolongada.

Poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada (≥ 65 años de edad)

ACTRAPID® 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

ACTRAPID® se puede utilizar en niños y adolescentes.

Cambio desde otras insulinas

Al cambiar desde otra insulina, puede ser necesario ajustar la dosis de ACTRAPID® y la dosis de insulina basal.

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

Esquema de administración

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, 30 minutos después de haber aplicado la inyección, el paciente deberá ingerir alimentos que contengan carbohidratos.

Ajustes de la dosis

Las enfermedades concomitantes, especialmente las infecciones y los estados febriles, por lo general aumentan el requerimiento de insulina del paciente. Las enfermedades concomitantes de hígado, riñón o que afectan la glándula suprarrenal, pituitaria o tiroides pueden 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 o intravenoso

ACTRAPID® se administra de manera subcutánea en la pared abdominal. Pueden usarse también el muslo, la región glútea o los músculos deltoides.

La inyección por vía subcutánea en la pared abdominal garantiza una absorción más rápida en comparación con otros 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.

Son posibles las administraciones intramusculares con la orientación de un médico.

ACTRAPID® puede administrarse también por vía intravenosa, pero sólo podrá efectuarla un profesional de la salud.

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

Bulbos:

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

Penfill®:

ACTRAPID® Penfill® se diseñó para usarse con los sistemas de entrega de Novo Nordisk y con agujas NovoFine® y NovoTwist®. Deberán seguirse las instrucciones de uso detalladas que acompañan dichos aditamentos.

ACTRAPID Penfill® se acompaña por un prospecto de empaque con instrucciones detalladas a seguir.

Interacciones con otros productos medicinales y otras formas de interacción:

Se sabe que ciertos medicamentos interactúan con el metabolismo de la glucosa.

Las siguientes sustancias pueden reducir los requerimientos de insulina del paciente: Fármacos antidiabéticos orales, inhibidores de la monoaminoxidasa (IMAO), agentes betabloqueantes no selectivos, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (ACE), salicilatos, 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 hipoglucemia y retrasar la recuperación de una hipoglucemia.

La octreotida/lanreotida puede tanto reducir como aumentar los requerimientos de insulina.

El alcohol puede intensificar y prolongar el efecto hipoglucémico 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 hipoglucemia como la hiperglucemia, 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.

No existe restricción respecto al tratamiento con ACTRAPID® durante amamantamiento. El tratamiento con insulina de la madre lactante no presenta algún riesgo para el bebé. Sin embargo, la dosis de ACTRAPID®, la dieta o ambas necesitan ajustarse.

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 hipoglucemia. Lo cual podría representar un riesgo en situaciones en que estas habilidades tengan una importancia especial (por ejemplo, al conducir un auto u operar maquinaria).

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

Sobredosis:

No puede definirse una sobredosis específica de insulina, sin embargo, podría desarrollarse una hipoglucemia en etapas sucesivas si se administran dosis demasiado altas a los requerimientos del paciente:

Los episodios leves de hipoglucemia 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 productos que contengan azúcar.

Los episodios de hipoglucemia 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: A10AB

Grupo farmacoterapéutico A - Metabolismo y tracto alimentario, A10 - medicamentos para la diabetes, A10A - insulinas y análogos, A10AB - insulina y análogos de acción rápida para inyección.

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

Un ensayo clínico, realizado en una unidad de cuidados intensivos donde se trataba la hiperglucemia (glucosa en sangre por encima de 10 mmol/l) en 204 pacientes diabéticos y 1344 pacientes sin diabetes que se sometieron a cirugía mayor, demostró que la normoglucemia (glucosa en sangre de 4.4 – 6.1 mmol/l) inducida por ACTRAPID® por vía intravenosa redujo la mortalidad en un 42% (8% frente a 4.6%).

ACTRAPID® es una insulina de acción rápida.

Su acción se inicia en la ½ hora siguiente a su administración, alcanza su efecto máximo en 1.5-3.5 horas y su efectividad dura en total un promedio de 7 u 8 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 se alcanza entre 1.5 y 2.5 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).

Metabolismo

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 2 a 5 horas.

Niños y Adolescentes

El perfil farmacocinético de ACTRAPID® se ha estudiado en un número reducido (n=18) de niños diabéticos (entre 6 y 12 años) y adolescentes (entre 13 y 17 años). Los datos son limitados, pero sugieren que el perfil farmacocinético en niños y adolescentes podría ser similar al de los adultos. Sin embargo, hubo diferencias entre los grupos de edad en cuanto a la $C_{máx}$, lo que destaca la importancia de la titulación de dosis individual.

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:

Los sistemas de infusión para uso intravenoso de ACTRAPID® en concentraciones de 0.05 UI/ml a 1.0 UI/ml de insulina humana en los fluidos de infusión; cloruro de sodio al 0.9%, dextrosa al 5% y dextrosa al 10%, incluyendo concentraciones de 40 mmol/L de cloruro de potasio, son estables a temperatura ambiente durante 24 horas utilizando bolsas de infusión de polipropileno. A pesar de esta estabilidad, una pequeña cantidad de insulina se absorberá inicialmente en el material de la bolsa de infusión. Es necesario vigilar continuamente la glucosa en sangre durante la infusión.

Penfill®: Las plumas/cartuchos sólo deben utilizarse en combinación con productos que sean compatibles con ellos y que les permitan funcionar con seguridad y eficacia.

ACTRAPID® Penfill® no pueden compartirse. El recipiente no deberá rellenarse.

No deberán utilizarse preparaciones de insulina que se hayan congelado previamente.

No deberán usarse soluciones insulínicas cuya apariencia no sea totalmente transparente e incolora.

ACTRAPID® no deberá utilizarse en bombas de insulina para infusión subcutánea continua.

Todos los productos no utilizados o materiales residuales deberán desecharse de conformidad con las disposiciones locales.

Penfill®: El paciente debe desechar la aguja después de cada inyección.

Plazo de validez del producto una vez abierto o si se lleva como repuesto:

Bulbos (100 UI/mL): Un máximo de 6 semanas.

Penfill®: Un máximo de 6 semanas.

Condiciones de almacenamiento del producto una vez abierto o si se lleva como repuesto:

Almacenar por debajo de 30 °C.

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