

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
INSULINA ACTRAPID PENFILL SOLUCIÓN INYECTABLE 100 UI/mL
FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

INSULINA ACTRAPID[®] PENFILL[®] SOLUCIÓN INYECTABLE 100 UI/mL

Actrapid[®] Penfill[®]

100 UI/mL

Solución inyectable en cartucho

COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Insulina humana, ADNr (producida por tecnología del ADN recombinante en *Saccharomyces cerevisiae*).

1 mL contiene 100 UI de insulina humana.

1 cartucho contiene 3 mL que equivalen a 300 UI.

Una UI (Unidad Internacional) corresponde a 0,035 mg de insulina humana anhidra.

FORMA FARMACÉUTICA

Solución inyectable en un cartucho.

Solución acuosa, transparente e incoloro.

Indicaciones terapéuticas

Tratamiento de la diabetes mellitus.

Posología y forma de administración

Actrapid[®] es una insulina de acción rápida y puede utilizarse en combinación con productos de insulina de acción retardada.

Posología

La dosis es individual y se determina de acuerdo con las necesidades del paciente.

El requerimiento de insulina es individual y 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 obesidad) e inferior en pacientes en los que exista una producción residual de insulina endógena.

En pacientes con diabetes mellitus, un control óptimo de la glucemia retrasa el inicio de las complicaciones tardías de la diabetes. Por lo tanto, se recomienda una rigurosa monitorización de la glucosa sanguínea.

En los 30 minutos siguientes a una inyección, deben tomarse alimentos que contengan hidratos de carbono.

Ajustes de la dosis

Las enfermedades concomitantes, especialmente las infecciones y estados febriles, por regla general aumentan el requerimiento de insulina del paciente.

~~La insuficiencia renal o hepática puede reducir el requerimiento de insulina.~~ Las enfermedades concomitantes renales, hepáticas o que afecten a las glándulas suprarrenales, pituitaria o tiroidea, pueden requerir un cambio en la dosis de insulina.

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

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**INSULINA ACTRAPID PENFILL SOLUCIÓN INYECTABLE 100 UI/mL**

Puede ser necesario ajustar la dosis si el paciente se cambia de un preparado de insulina a otro.

Administración

Para uso subcutáneo o intravenoso.

Actrapid® se administra por vía subcutánea mediante inyección en la pared abdominal. También se puede administrar en el muslo, en la región glútea o en la región deltoidea. Siempre se deben alternar los lugares de la inyección dentro de la misma zona para reducir el riesgo de lipodistrofia y amiloidosis cutánea.

La inyección subcutánea en la pared abdominal asegura una absorción más rápida que en otras zonas de inyección.

La inyección en un pliegue de la piel minimiza el riesgo de inyección intramuscular no intencionada.

Se debe mantener la aguja bajo la piel al menos durante 6 segundos para asegurarse que se ha administrado la dosis completa.

Las administraciones intramusculares son posibles bajo la dirección de un médico.

Actrapid® también puede administrarse por vía intravenosa y esto solo pueden realizarlo profesionales de cuidados de la salud.

El uso intravenoso de Actrapid® con cualquier dispositivo inyector o cartucho debe ser una excepción: solo en situaciones en las que no haya viales disponibles. En este caso, Actrapid® debe extraerse en una jeringa para insulina, evitando que entre aire, o ~~in~~perfundirse con un sistema de ~~in~~perfusión. Solo profesionales de cuidados de la salud pueden realizar este procedimiento.

Actrapid® está diseñado para ser utilizado con los sistemas de administración de insulina Novo y agujas NovoFine® o NovoTwist®. Deben seguirse las instrucciones detalladas que acompañan al sistema de administración.

folleto®

Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes

Advertencias y precauciones especiales de empleo

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

Los primeros síntomas de la hiperglicemia generalmente aparecen de forma gradual, a lo largo de un período de varias horas o días. Estos incluyen sed, poliuria, náuseas, vómitos, somnolencia, piel seca enrojecida, sequedad de boca, pérdida de apetito así como aliento con olor a acetona.

En diabetes tipo 1, los episodios hiperglucémicos 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 los pacientes cuyo control glucémico sanguíneo haya mejorado significativamente, por ejemplo, por medio de terapia insulínica intensiva, pueden cambiar los síntomas habituales de aviso de hipoglicemia, por lo que deben ser advertidos de esta posibilidad.

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

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**INSULINA ACTRAPID PENFILL SOLUCIÓN INYECTABLE 100 UI/mL**

El cambio de un paciente a otro tipo o marca de insulina se debe realizar bajo una estricta supervisión médica. Los cambios en la concentración, marca (fabricante), tipo, origen (insulina humana, análogo de insulina) y/o método de fabricación, pueden hacer que sea necesario un cambio en la posología. En el caso de los pacientes que se transfieren de otro tipo de insulina a Actrapid[®], puede ser necesario aumentar la cantidad de inyecciones diarias o cambiar la posología con respecto a la utilizada con sus productos habituales de insulina. Si es necesario un ajuste en un paciente que cambia a Actrapid[®], esto puede llevarse a cabo con la primera dosis o durante las primeras semanas o meses.

Como con cualquier tratamiento con insulina, pueden producirse reacciones en el lugar de inyección que incluyen dolor, enrojecimiento, urticaria, inflamación, hematomas, hinchazón y prurito. La continua rotación de los puntos de inyección dentro de un área determinada puede ayudar a reducir o prevenir estas reacciones. Las reacciones normalmente desaparecen en unos pocos días e incluso semanas. En raras ocasiones, las reacciones en el lugar de inyección pueden requerir la interrupción del tratamiento con Actrapid[®].

hipoglicemiahipoglicemiaAntes de emprender un viaje al extranjero, debe aconsejarse al paciente que consulte al médico ya que las diferencias horarias entre países pueden hacer que tenga que inyectarse insulina y comer en horas distintas de las habituales.

Debido al riesgo de precipitación en el catéter de la bomba, Actrapid[®] no se debe utilizar en bombas de insulina para perfusión subcutánea continua de insulina.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Se debe indicar a los pacientes que realicen la rotación continua de la zona de la inyección para reducir el riesgo de desarrollar lipodistrofia y amiloidosis cutánea. Existe un posible riesgo de retraso en la absorción de la insulina y empeoramiento del control glucémico después de aplicar inyecciones de insulina en las zonas que tienen estas reacciones. Se ha informado que un cambio repentino en la zona de la inyección a un área no afectada provocó hipoglicemia. Se recomienda controlar la glucosa en sangre después de cambiar la zona de la inyección de un área afectada a un área no afectada, y se puede considerar ajustar la dosis de los medicamentos antidiabéticos.

Combinación de tiazolidinodionas con insulina

Se notificaron casos de insuficiencia cardíaca congestiva cuando se utilizó una tiazolidinodiona en combinación con insulinas, especialmente en pacientes con factores de riesgo de desarrollar insuficiencia cardíaca. Esto debe tenerse en cuenta si se considera el tratamiento combinado de tiazolidinodiona y Actrapid[®]. Si se utiliza esta combinación, se debe vigilar en los pacientes la aparición de signos y síntomas de insuficiencia cardíaca congestiva, ganancia de peso y edema. Se debe interrumpir el tratamiento con tiazolidinodionas si tiene lugar cualquier deterioro de los síntomas cardíacos.

Evitar confusiones accidentales / errores de medicación

Se debe indicar a los pacientes que verifiquen siempre la etiqueta de la insulina antes de cada inyección para evitar confusiones accidentales entre Actrapid[®] y otros productos de insulina.

**Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción**

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

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**INSULINA ACTRAPID PENFILL SOLUCIÓN INYECTABLE 100 UI/mL****Las siguientes sustancias pueden reducir los requerimientos de insulina:**

Hipoglicemiantes orales, inhibidores de la monoamino oxidasa (IMAO), agentes betabloqueantes no selectivos, inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (IECA), salicilatos, alcohol, esteroides anabolizantes y sulfonamidas.

Las siguientes sustancias pueden aumentar los requerimientos de insulina:

Anticonceptivos orales, tiazidas, glucocorticoides, hormonas tiroideas, simpaticomiméticos, hormona de crecimiento y danazol.

Los 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 o reducir el efecto hipoglucémico de la insulina.

Embarazo y lactancia

No hay limitación al tratamiento de la diabetes con insulina durante el embarazo, ya que la insulina no atraviesa la barrera placentaria.

Tanto la hipoglicemia como la hiperglicemia, que pueden ocurrir con un control inadecuado en la terapia diabética, aumentan el riesgo de malformaciones y muerte *intrauterina*. Por lo tanto, se recomienda un control intensivo de la glucosa sanguínea de pacientes diabéticas durante el embarazo y cuando se proyecta el mismo.

Los requerimientos de insulina habitualmente disminuyen durante el primer trimestre del embarazo y posteriormente aumentan durante el segundo y tercer trimestre.

Después del parto, los requerimientos insulínicos vuelven rápidamente a los valores previos al embarazo.

No hay restricciones en el tratamiento con Actrapid® durante la lactancia.

El tratamiento insulínico en madres en periodo de lactancia no implica riesgo para el bebé. Sin embargo, puede ser necesario ajustar la dosis de Actrapid®, la dieta o ambas.

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 hipoglicemia. Esto puede implicar un cierto riesgo en situaciones que precisen un estado especial de alerta, (por ej. conducir automóviles o manejar maquinaria).

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

Reacciones adversas**a. Resumen del perfil de seguridad**

La hipoglicemia es la reacción adversa informada con mayor frecuencia durante el tratamiento. En los estudios clínicos y durante la comercialización, la frecuencia de hipoglicemia varía según el tipo de paciente, las pautas posológicas y el nivel de control glucémico. Sírvase ver la sección c que se indica a continuación.

Al comienzo del tratamiento con insulina pueden ocurrir anomalías de refracción, edema y reacciones en el lugar de inyección (dolor, enrojecimiento, ronchas, inflamación, hematomas, hinchazón y prurito en el lugar de inyección). Estas reacciones suelen ser de naturaleza transitoria. La rápida mejoría del control de la glucosa en sangre puede estar asociada con neuropatía dolorosa aguda, que generalmente es reversible. La intensificación del

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

INSULINA ACTRAPID PENFILL SOLUCIÓN INYECTABLE 100 UI/mL

tratamiento con insulina que produzca una repentina mejoría del control glucémico puede estar asociada con un empeoramiento temporal de la retinopatía diabética, mientras que un buen control glucémico a largo plazo disminuye el riesgo de progresión de la retinopatía diabética.

b. Tabla de reacciones adversas

Las reacciones adversas enumeradas a continuación se basan en los datos de estudios clínicos y se clasifican de acuerdo a la frecuencia y Clasificación por Órgano y Sistema según MedDRA. Las categorías de frecuencias se definen según la siguiente convención: Muy frecuente ($\geq 1/10$); frecuente ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuente ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$); infrecuente ($\geq 1/10000$ a $< 1/1000$); muy infrecuente ($< 1/10000$); frecuencia desconocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Trastornos del sistema inmunológico	Poco frecuentes – Urticaria, erupción cutánea
	Muy infrecuentes – Reacciones anafilácticas*
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Muy frecuentes – Hipoglicemia*
Trastornos del sistema nervioso	Muy infrecuentes – Neuropatía periférica (neuropatía dolorosa)
Trastornos oculares	Muy infrecuentes – Trastornos de la refracción <u>Retinopatía diabética</u>
	Poco frecuentes – Retinopatía diabética <u>trastornos de la refracción</u>
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Poco frecuentes – Lipodistrofia*
	<u>Frecuencia desconocida: amiloidosis cutánea*†</u>
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Poco frecuentes – Reacciones en el lugar de inyección
	Poco frecuentes - Edema

*véase sección c

†RAM de fuentes posteriores a la comercialización

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

INSULINA ACTRAPID PENFILL SOLUCIÓN INYECTABLE 100 UI/mL

c. Descripción de las reacciones adversas seleccionadasReacciones anafilácticas

La aparición de reacciones de hipersensibilidad generalizada (que incluyen erupción cutánea generalizada, prurito, sudor, molestias gastrointestinales, edema angioneurótico, dificultad para respirar, palpitations, disminución de la presión sanguínea y mareos/pérdida del conocimiento) es muy infrecuente pero estas reacciones pueden ser potencialmente mortales.

Hipoglicemia

La hipoglicemia es la reacción adversa informada con mayor frecuencia. Puede aparecer si la dosis de insulina es demasiado alta en comparación con el requerimiento de insulina. Una hipoglicemia grave puede producir un estado de inconciencia y/o convulsiones y puede dar lugar a una insuficiencia cerebral temporal o permanente o incluso la muerte. Los síntomas de hipoglicemia por lo general aparecen de forma repentina. Pueden incluir sudor frío, piel fría y pálida, fatiga, nerviosismo o temblor, ansiedad, cansancio o debilidad no habitual, confusión, dificultad para concentrarse, mareo, apetito excesivo, cambios en la visión, dolor de cabeza, náuseas y palpitations.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Se puede producir lipodistrofia (que incluye lipohipertrofia, lipoatrofia) y amiloidosis cutánea en la zona de la inyección y retrasar la absorción local de la insulina. La rotación continua de la zona de la inyección dentro del área de inyección indicada puede ayudar a reducir o prevenir estas reacciones.

Población pediátrica

Según fuentes posteriores a la comercialización y a los ensayos clínicos, la frecuencia, el tipo y la gravedad de las reacciones adversas observadas en la población pediátrica no indican ninguna diferencia con respecto a la mayor experiencia con la población general.

Otras poblaciones especiales

Según fuentes posteriores a la comercialización y a los ensayos clínicos, la frecuencia, el tipo y la gravedad de las reacciones adversas observadas en pacientes de edad avanzada y en pacientes con insuficiencia renal o hepática no indican ninguna diferencia con respecto a la mayor experiencia con la población general.

Sobredosis

En el caso de la insulina no es posible definir la sobredosis de forma específica. Sin embargo, se puede desarrollar una hipoglicemia en fases secuenciales si el paciente recibe una dosis superior a sus requerimientos:

- Los episodios hipoglucémicos leves se pueden tratar con administración oral de glucosa o productos de alto contenido en azúcar. Por consiguiente, se recomienda que los pacientes diabéticos lleven siempre productos que contengan azúcar.
- Los episodios hipoglucémicos graves, con pérdida de conocimiento, se pueden tratar con glucagón (0,5 a 1 mg) administrado por vía intramuscular o subcutánea por una persona entrenada, o bien con glucosa por vía intravenosa administrada por un profesional sanitario.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**INSULINA ACTRAPID PENFILL SOLUCIÓN INYECTABLE 100 UI/mL**

Además, se debe administrar glucosa intravenosa, si el paciente no responde al glucagón en 10-15 minutos.

Se recomienda la administración oral de hidratos de carbono al paciente una vez recuperada la consciencia, a fin de prevenir una recaída.

Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Fármacos utilizados en la diabetes. Insulinas y análogos inyectables, de acción rápida, insulina (humana). Código ATC: A10AB01.

El efecto hipoglicemiante de la insulina se produce cuando se une a los receptores de insulina en células musculares y adiposas, facilitando la absorción de la glucosa e inhibiendo, simultáneamente, la producción hepática de glucosa.

En un ensayo clínico, realizado en una unidad de cuidados intensivos en el que se trataba la hiperglicemia (glucemia >10 mmol/L) en 204 pacientes con diabetes y 1344 sin diabetes sometidos a cirugía mayor, se demostró que la normoglicemia (glucosa sanguínea 4,4 – 6,1 mmol/L) inducida por Actrapid® intravenoso redujo la mortalidad en 42% (8% frente a 4,6%).

Actrapid® es una insulina de acción rápida.

La acción se inicia a los 30 minutos, el efecto máximo se presenta a las 1,5 - 3,5 horas, con una duración de acción aproximada de 7-8 horas.

Propiedades farmacocinéticas

La semivida de eliminación plasmática de la insulina es de pocos minutos. En consecuencia, el perfil temporal de acción de un preparado de insulina solamente está determinado por sus características de absorción.

Este proceso depende de varios factores (por ejemplo, dosis de insulina, vía y lugar de inyección, espesor del tejido adiposo subcutáneo, tipo de diabetes). Por lo tanto, la farmacocinética de los productos de insulina presenta una considerable variabilidad intra- e interindividual.

Absorción

La concentración plasmática máxima se alcanza de 1,5 - 2,5 horas después de la administración subcutánea.

Distribución

No se ha observado unión significativa a proteínas plasmáticas, excepto a los anticuerpos de insulina circulantes (si están presentes).

Metabolismo

La insulina humana se degrada por una proteasa específica o por otras enzimas que catabolizan la insulina y posiblemente por la disulfuro- isomerasa. Se han propuesto varios sitios de escisión (hidrólisis) en la molécula de insulina humana, pero ninguno de los metabolitos derivados es activo.

Eliminación

La semivida de eliminación terminal ($t_{1/2}$) de la insulina está determinada por la velocidad de absorción a partir del tejido subcutáneo. Por lo tanto representa una medida de la absorción y no de la eliminación *per se* de la insulina en plasma (la insulina en sangre tiene una $t_{1/2}$ de unos pocos minutos). A partir de ensayos clínicos se ha estimado una $t_{1/2}$ de aproximadamente 2-5 horas.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**INSULINA ACTRAPID PENFILL SOLUCIÓN INYECTABLE 100 UI/mL****Niños y adolescentes**

El perfil farmacocinético de Actrapid® se ha estudiado en un número reducido (n=18) de niños diabéticos (6-12 años) y adolescentes (13-17 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 del ajuste de dosis individual.

Datos preclínicos sobre seguridad

Los datos de los estudios no clínicos con Actrapid® no muestran riesgos especiales para los seres humanos según los estudios convencionales de farmacología de seguridad, toxicidad de dosis repetidas, genotoxicidad, potencial carcinogénico y toxicidad para la reproducción.

Lista de excipientes

~~Cloruro de zinc, glicerol, metacresol, hidróxido sódico (para ajuste de pH), ácido clorhídrico (para ajuste de pH) y agua para preparaciones inyectables.~~ **De acuerdo a última fórmula autorizada en el registro sanitario.**

Incompatibilidades

Los preparados de insulina solamente deben añadirse a compuestos con los cuáles se conoce que son compatibles. Los medicamentos añadidos a la solución de insulina pueden ocasionar degradación de la insulina, por ejemplo, si éstos contienen tioles o sulfitos.

Precauciones especiales de conservación

Conservar en refrigeración (entre 2°C - 8°C)

No guardarlos nunca dentro o cerca del congelador, ni de elementos refrigerantes.

No congelar.

Mantener el cartucho en la caja para protegerlo de la luz.

Se debe proteger a Actrapid® del calor y la luz excesivos.

Después de abrir por primera vez o transportar como repuesto: No refrigerar.

La vida útil durante el uso es de 6 semanas si se conserva a menos de 30 °C.

Naturaleza y contenido del envase

~~Solución de 3 mL en cartucho (vidrio tipo 1) con un émbolo (bromobutilo) y un tapón (bromobutilo/polisopreno) en una caja.~~

~~Presentaciones de 1, 5 y 10 cartuchos.~~ **De acuerdo a lo autorizado en el registro sanitario.**

Es posible que no todas las presentaciones se comercialicen. ~~mL/mL~~

Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Los sistemas de perfusión para uso intravenoso de Actrapid® a las concentraciones desde 0,05 UI/mL a 1,0 UI/mL de insulina humana en los siguientes fluidos de perfusión: cloruro sódico 0,9%, dextrosa 5% y dextrosa 10% con concentraciones 40 mmol/L de cloruro potásico, son estables a temperatura ambiente durante 24 horas utilizando bolsas de perfusión de polipropileno. A pesar de esta estabilidad, una pequeña cantidad de insulina se absorbe inicialmente al material de la bolsa de perfusión. Es necesaria la monitorización de la glucosa sanguínea durante la perfusión.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**INSULINA ACTRAPID PENFILL SOLUCIÓN INYECTABLE 100 UI/mL**

Los cartuchos sólo deben utilizarse en combinación con productos que sean compatibles con ellos y que permitan que el cartucho funcione con seguridad y eficacia.

No se deben compartir las agujas ni Actrapid® Penfill®. No se debe rellenar.

Los preparados de insulina que se hayan congelado no deben utilizarse.

La solución de insulina no debe utilizarse si no es totalmente transparente e incolora.

Actrapid® no debe utilizarse en bombas de perfusión subcutánea continua de insulina. Se debe aconsejar al paciente desechar la aguja después de cada inyección.

En caso de emergencia en los usuarios actuales de Actrapid® (hospitalización o mal funcionamiento del lápiz de insulina), Actrapid® se puede extraer con una jeringa de insulina 100U del cartucho.

Titular de la autorización de comercialización:

Novo Nordisk A/S, Novo Allé, DK-2880 Bagsværd, Dinamarca

~~Actrapid®, Penfill®, NovoFine® y NovoTwist® son marcas registradas propiedad de Novo Nordisk A/S, Dinamarca.~~

© 2021

Novo Nordisk A/S