



Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

1. NOMBRE DEL PRINCIPIO ACTIVO

INSULINA HUMANA
NOVOLIN R 100 UI/ml SUSPENSION INYECTABLE P.B. 1.069

2. VIA DE ADMINISTRACION

SUBCUTANEA, INTRAVENOSA (IV)

3. PROPIEDADES FARMACOLOGICAS

Grupo farmacoterapéutico: Medicamentos utilizados en la diabetes. Insulinas y análogos para inyección, de acción rápida. Insulina (humana).

Código ATC: A10AB01.

3.1. Farmacodinamia

El efecto hipoglucemiante 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 hiperglucemia (glucosa en sangre > 10 mmol/L) en 204 pacientes con diabetes y 1.344 sin diabetes sometidos a cirugía mayor, se demostró que la normoglucemia (glucosa en sangre: 4,4 - 6,1 mmol/L) inducida por Novolin R intravenoso redujo la mortalidad en un 42% (8% frente a 4,6%).

Novolin R es una insulina regular de acción rápida producida por técnicas de ADN recombinante en *Saccharomyces cerevisiae*.

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

3.2. Farmacocinética

La semivida de eliminación plasmática de la insulina es de pocos minutos. En consecuencia, el perfil del tiempo 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 punto de inyección, espesor del tejido adiposo subcutáneo, tipo de diabetes). Por lo tanto, la farmacocinética de las insulinas presenta una considerable variabilidad intra- e interindividual.

Absorción

La concentración plasmática máxima se alcanza de 1,5 a 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).



Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Biotransformación

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 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.

Edad pediátrica (≤ 18 años)

El perfil farmacocinético de Novolin R 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_{max} , lo que destaca la importancia del ajuste de dosis individual.

3.3. Información preclínica sobre seguridad

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

4. INDICACIONES

Tratamiento de la diabetes mellitus.

5. POSOLOGIA

5.1. Dosis

La dosis de Novolin R es individual y se determina de acuerdo con las necesidades del paciente. Se puede administrar solo o en combinación con insulina de acción intermedia o prolongada antes de una comida o merienda.

La dosis de insulina humana es individual y se determina de acuerdo con las necesidades del paciente. El rango medio de requerimiento de insulina total diario para terapia de mantenimiento en pacientes diabéticos tipo 1 está entre 0,5 y 1,0 UI/kg.

Durante el periodo de remisión parcial, las necesidades de insulina pueden ser mucho menores.

Las dosis iniciales para pacientes diabéticos tipo 2 a menudo son más bajas, por ejemplo 0,3 a 0,6 UI/kg/día.



Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

5.2. Dosis máxima

Las dosis recomendadas. El uso en exceso o más frecuente no genera beneficios terapéuticos adicionales y, por el contrario, podría ocasionar efectos adversos.

5.3. Dosis en poblaciones especiales

Insuficiencia renal / Insuficiencia 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.

Edad avanzada (≥ 65 años)

Novolin R 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.

Edad pediátrica (≤ 18 años)

Novolin R se puede utilizar en niños y adolescentes.

5.4. Modo de empleo o forma de administración

Novolin R es una insulina humana de acción rápida que se puede usar en combinación con insulinas de acción intermedia o prolongada.

Vía subcutánea

Novolin R se administra por vía subcutánea mediante una inyección en la pared abdominal, el muslo, la región glútea o la región deltoidea. 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 de que se ha inyectado la dosis completa. Con el fin de reducir el riesgo de lipodistrofia, los puntos de inyección deben siempre rotarse dentro de la misma región. La inyección subcutánea en la pared abdominal garantiza una absorción más rápida que en las otras zonas de inyección. La duración de la acción dependerá de la dosis, de la zona de inyección, del flujo sanguíneo, de la temperatura y del nivel de actividad física.

En los 30 minutos posteriores a la inyección, se debe ingerir una comida o tentempié que contenga carbohidratos.

Debido al riesgo de precipitación en el catéter de la bomba, Novolin R no se debe utilizar en bombas de insulina para perfusión subcutánea continua de insulina.

Vía intravenosa

Si es necesario, Novolin R se puede administrar por vía intravenosa. Esto se debe realizar por profesionales sanitarios.

Para la administración por vía intravenosa, los sistemas de perfusión con Novolin R en concentraciones de 0,05 unidades internacionales/mL a 1,0 unidades internacionales/mL de insulina humana en los fluidos de perfusión de 0,9% de cloruro sódico, 5% de dextrosa y 10% de dextrosa con 40 mmol/L de cloruro potásico con bolsas de perfusión de polipropileno son estables a temperatura ambiente durante 24 horas. A pesar de esta estabilidad, al principio se adsorberá una cierta cantidad de



Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

insulina al material de la bolsa de perfusión. Durante la perfusión de insulina se debe realizar un control glucémico.

6. REACCIONES ADVERSAS

Las reacciones adversas se han clasificado por su frecuencia en:

- Muy frecuentes ($\geq 1/10$)
- Frecuentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$)
- Poco frecuentes ($\geq 1/1000$, $< 1/100$)
- Raras ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$)
- Muy raras ($< 1/10.000$)
- Frecuencia no conocida (notificadas durante uso post-comercialización y en datos de laboratorio)

Trastornos del sistema inmunológico

Poco frecuentes: Urticaria, sarpullido.

Muy raras: Reacciones anafilácticas.

Trastornos del metabolismo y de la nutrición

Muy frecuentes: Hipoglucemia.

Trastornos del sistema nervioso

Muy raras: Neuropatía periférica (neuropatía dolorosa).

Trastornos oculares

Muy raras: Trastornos de la refracción.

Poco frecuentes: Retinopatía diabética.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Poco frecuentes: Lipodistrofia.

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración

Poco frecuentes: Reacciones en el punto de inyección.

Poco frecuentes: Edema.

“Dada la importancia de mantener una supervisión continua de la relación beneficio/riesgo del medicamento, se invita a los profesionales de la salud y a la comunidad en general a notificar cualquier sospecha de reacción adversa asociada a su uso al Centro Nacional de Vigilancia Farmacológica (CENAVIF) del Instituto Nacional de Higiene “Rafael Rangel”, a través de la página web: http://inhrr.gob.ve/?page_id=4493”.



Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

7. INTERACCIONES

7.1. Con medicamentos, alimentos y bebidas

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

Las siguientes sustancias pueden reducir las necesidades de insulina del paciente: Antidiabéticos orales, inhibidores de la monoaminoxidasa (IMAO), betabloqueantes, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA), salicilatos, esteroides anabolizantes y sulfonamidas.

Las siguientes sustancias pueden aumentar las necesidades de insulina del paciente: Anticonceptivos orales, tiazidas, glucocorticoides, hormonas tiroideas, simpaticomiméticos, hormona de crecimiento y danazol.

Los betabloqueantes pueden enmascarar los síntomas de hipoglucemia.

La octreotida/lanreotida puede aumentar o reducir las necesidades de insulina.

El alcohol puede intensificar o reducir el efecto hipoglucémico de la insulina.

8. ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

8.1. Generales

Antes 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 la insulina y comer en horas distintas de las habituales.

Una dosis inadecuada o la interrupción del tratamiento, especialmente en diabetes tipo 1, pueden ocasionar hiperglucemia y cetoacidosis diabética. Normalmente, los primeros síntomas de la hiperglucemia aparecen de forma gradual, a lo largo de un periodo de varias horas o días e incluyen sed, aumento de la frecuencia de micción, náuseas, vómitos, somnolencia, piel seca y 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.

La omisión de una comida o el ejercicio físico intenso no previsto pueden producir hipoglucemia.

Puede producirse hipoglucemia si la dosis de insulina es demasiado alta en relación con las necesidades de insulina. Si se produce o se sospecha que se ha producido hipoglucemia, no debe inyectarse Novolin R. Tras la estabilización de los niveles de glucosa en sangre del paciente, se debe considerar un ajuste de la dosis.



Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

En los pacientes cuyo control glucémico mejore enormemente, por ejemplo, por medio de tratamiento insulínico intensivo, pueden cambiar los síntomas habituales de aviso de hipoglucemia, por lo que se les debe avisar de esta posibilidad. Los síntomas de aviso habituales pueden desaparecer en los pacientes con diabetes de larga evolución. Las enfermedades concomitantes, especialmente las infecciones y situaciones febriles, por regla general aumentan las necesidades de insulina del paciente. Las enfermedades concomitantes renales, hepáticas o que afecten a las glándulas suprarrenales, pituitaria o tiroidea pueden requerir un cambio en la dosis de insulina.

Cuando los pacientes cambian a distintos tipos de insulinas, los primeros síntomas que advierten de hipoglucemia pueden cambiar o ser menos pronunciados que aquellos experimentados con la insulina anterior.

Cambio desde otras insulinas: 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 animal, insulina humana o análogo de insulina) y/o método de fabricación (ADN recombinante frente a insulina de origen animal) pueden hacer que sea necesario un cambio en la dosis. Los pacientes que cambian a Novolin R desde otro tipo de insulina pueden necesitar un mayor número de inyecciones diarias o un cambio en la dosis con respecto a su insulina habitual. Si es necesario un ajuste, éste puede llevarse a cabo con la primera dosis o durante las primeras semanas o meses.

Como con cualquier tratamiento con insulina, se pueden producir reacciones en el punto de inyección que incluyen dolor, enrojecimiento, ronchas, inflamación, hematomas, hinchazón y picor. La continua rotación de los puntos de inyección dentro de una región determinada reduce el riesgo de desarrollar estas reacciones. Las reacciones suelen desaparecer en unos pocos días o semanas. En raras ocasiones, las reacciones en el punto de inyección pueden requerir la interrupción del tratamiento con Novolin R.

Cuando se utilizó pioglitazona en combinación con insulina, se notificaron casos de insuficiencia cardíaca, especialmente en pacientes con factores de riesgo de desarrollar insuficiencia cardíaca. Esto debe tenerse en cuenta si se considera el tratamiento combinado de pioglitazona e Novolin R. Si se utiliza esta combinación, se debe vigilar en los pacientes la aparición de signos y síntomas de insuficiencia cardíaca, ganancia de peso y edema. Se debe interrumpir el tratamiento con pioglitazona si tiene lugar cualquier deterioro de los síntomas cardíacos.

Se debe indicar a los pacientes que comprueben siempre la etiqueta de la insulina antes de cada inyección para evitar confusiones accidentales entre Novolin R y otras insulinas.



Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

8.2. Embarazo

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

Tanto la hipoglucemia como la hiperglucemia, que pueden ocurrir con un control inadecuado en el tratamiento de la diabetes, aumentan el riesgo de malformaciones y muerte intrauterina. Se recomienda intensificar el control glucémico y la supervisión de mujeres embarazadas con diabetes durante el embarazo y cuando estén intentando quedarse embarazadas. Las necesidades de insulina suelen disminuir durante el primer trimestre del embarazo y aumentar durante el segundo y tercero.

Después del parto, las necesidades de insulina suelen volver rápidamente a los valores previos al embarazo.

8.3. Lactancia

No hay restricciones en el tratamiento con Novolin R 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 Novolin R.

8.4. Fertilidad

Los estudios sobre reproducción animal realizados con insulina humana no han revelado efectos adversos sobre la fertilidad.

8.5. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La capacidad de concentración y de reacción de los pacientes diabéticos puede verse afectada por una hipoglucemia. Esto puede implicar un cierto riesgo en situaciones que precisen un estado especial de alerta (por ejemplo, conducir automóviles o manejar maquinaria).

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

9. CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad a los componentes de la fórmula.
Hipoglucemia.



Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

10. SOBREDOSIS

10.1. Signos y síntomas

En el caso de la insulina no es posible definir la sobredosis de forma específica; sin embargo, se puede desarrollar hipoglucemia en fases secuenciales si se administra una dosis superior a las necesidades del paciente.

10.2. Tratamiento

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 - 1 mg) administrado por vía intramuscular o subcutánea por una persona con la formación adecuada, o bien con glucosa por vía intravenosa administrada por un profesional sanitario. 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 a la paciente una vez recuperada la consciencia, a fin de prevenir una recaída.

11. TEXTO DE EMPAQUE Y ETIQUETA

VIA DE ADMINISTRACION: Subcutánea, intravenosa.

INDICACIONES Y POSOLOGIA: A juicio del facultativo.

ADVERTENCIAS:

Producto de uso delicado que debe ser administrado bajo estricta vigilancia médica.

No se administre durante el embarazo o cuando se sospeche su existencia, ni durante la lactancia, a menos que el médico lo indique.

Manténgase fuera del alcance de los niños.

No exceda la dosis prescrita.

Antes de administrar este producto leer el prospecto interno.

CONTRAINDICACIONES

Alergia a los componentes de la fórmula.

CON PRESCRIPCION FACULTATIVA

12. FECHA DE ACTUALIZACION DEL TEXTO

Enero de 2022