

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Novolin® R 100 UI/ml solución inyectable
Insulina Humana

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

1 vial contiene 10 ml, equivalentes a 1.000 unidades internacionales. 1 ml de solución contiene 100 unidades internacionales de insulina humana* (equivalentes a 3,5 mg).

*La insulina humana se produce en *Saccharomyces cerevisiae* por tecnología del ADN recombinante.

Excipiente con efecto conocido:

Novolin® R contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por dosis; esto es, esencialmente “exento de sodio”.

Para consultar la lista completa de excipientes. (Ver sección Lista de excipientes)

3. FORMA FARMACÉUTICA

Solución inyectable.

La solución es acuosa, transparente e incolora.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Novolin® R está indicado para el tratamiento de la diabetes mellitus.

4.2 Posología y forma de administración

Posología

La potencia de la insulina humana se expresa en unidades internacionales.

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 tentempié.

Las necesidades de insulina son individuales y se encuentran normalmente entre 0,3 y 1,0 unidades internacionales/kg/día. Puede ser necesario ajustar la dosis si los pacientes aumentan su actividad física, cambian su dieta habitual o durante una enfermedad concomitante.

Poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada (≥ 65 años de edad)

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.

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

Novolin® R se puede utilizar en niños y adolescentes.

Cambio desde otras insulinas

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

Se recomienda un estricto control glucémico durante el cambio y las primeras semanas después de éste (ver sección Advertencias y precauciones especiales de empleo).

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.

Novolin® R se administra por vía subcutánea mediante una inyección en la pared abdominal, el muslo, la región glútea o la región deltoidea. **Los puntos de inyección siempre deben rotarse dentro de la misma región para reducir el riesgo de lipodistrofia y amiloidosis cutánea.** 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. 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 insulina al material de la bolsa de perfusión. Durante la perfusión de insulina se debe realizar un control glucémico.

Para ver instrucciones de uso detalladas, consulte el inserto.

Administración con jeringa

Los viales de Novolin® R se deben administrar con jeringas de insulina graduadas con la correspondiente escala de unidades. Cuando se mezclan dos tipos de insulina, siempre ha de seguirse el mismo orden.

4.3 Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección Lista de excipientes.

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

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.

Hiperglucemia

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 y 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.

Hipoglucemia

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 (ver secciones reacciones adversas y sobredosis).

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.

Reacciones en la zona de inyección

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.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Se debe enseñar a los pacientes a realizar una rotación continua del punto de inyección para reducir el riesgo de sufrir lipodistrofia y amiloidosis cutánea. Hay un posible riesgo de retraso de la absorción de insulina y empeoramiento del control de la glucemia tras las inyecciones de insulina en puntos con estas reacciones. Se ha notificado que un cambio repentino en el punto de inyección en una zona no afectada produce hipoglucemia. Se recomienda vigilar la glucosa en sangre después de cambiar el punto de inyección de una zona afectada a una no afectada, y podrá considerarse el ajuste de las medicaciones antidiabéticas.

Combinación de Novolin® R y pioglitazona

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 y 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.

Evitar confusiones accidentales/errores de medicación

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.

Trazabilidad

Con objeto de mejorar la trazabilidad de los medicamentos biológicos, el nombre y el número de lote del medicamento administrado deben estar claramente registrados.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

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

Las siguientes sustancias pueden reducir las necesidades de insulina del paciente:

Antidiabéticos orales, inhibidores de la monoamino oxidasa (IMAO), betabloqueantes, inhibidores de la enzima convertidora de la 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.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

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

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.

Fertilidad

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

4.7 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.

4.8 Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

La hipoglucemia es la reacción adversa notificada más frecuentemente durante el tratamiento. La frecuencia de los episodios de hipoglucemia varía según la población, las dosis y el control glucémico, ver Descripción de las reacciones adversas seleccionadas más adelante.

Al comenzar el tratamiento con insulina, se pueden producir anomalías de refracción, edema, reacciones en el punto de inyección (dolor, enrojecimiento, ronchas, inflamación, hematomas, hinchazón y picor). Estas reacciones suelen ser de naturaleza transitoria. Una rápida mejora del control glucémico puede estar asociada a una neuropatía dolorosa aguda, que es normalmente reversible. La intensificación del tratamiento insulínico con una mejora brusca del control glucémico puede estar asociada a un empeoramiento temporal de la retinopatía diabética, mientras que un control glucémico mejorado a largo plazo reduce el riesgo del avance de dicha enfermedad.

Tabla de reacciones adversas

Las reacciones adversas enumeradas a continuación están basadas en los datos de los ensayos clínicos y se clasifican de acuerdo a su frecuencia y a la Clasificación de Órganos del Sistema MedDRA. Las categorías de frecuencias vienen definidas por la siguiente convención: muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$); raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$); muy raras ($< 1/10.000$); frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

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	Poco frecuentes: neuropatía del sistema periférico (neuropatía dolorosa)
Trastornos oculares	Poco frecuentes: trastornos de la refracción
	Muy raras: retinopatía diabética
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Poco frecuentes: lipodistrofia*
	No conocida: Amiloidosis cutánea*†
Trastornos generales y alteraciones en la zona de administración	Poco frecuentes: reacciones en el punto de inyección
	Poco frecuentes: edema

* ver Descripción de las reacciones adversas seleccionadas

† RAM de fuentes poscomercialización.

Descripción de las reacciones adversas seleccionadas

Reacciones anafilácticas

La aparición de reacciones de hipersensibilidad generalizada (incluidos sarpullido generalizado, picor, sudor, trastornos gastrointestinales, angioedema, dificultad para respirar, palpitations y disminución de la tensión arterial) es muy rara, pero puede ser potencialmente letal.

Hipoglucemia

La hipoglucemia es la reacción adversa notificada más frecuentemente. Puede producirse si la dosis de insulina es demasiado alta en relación con las necesidades de insulina. Una hipoglucemia grave puede producir un estado de inconsciencia y/o convulsiones y puede dar lugar a insuficiencia cerebral temporal o permanente o incluso la muerte. Los síntomas de hipoglucemia 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.

En los ensayos clínicos, la frecuencia de la hipoglucemia varió según la población, las dosis y el control glucémico.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Puede producirse lipodistrofia (incluidas lipohipertrofia y lipoatrofia) y amiloidosis cutánea en el punto de inyección y retrasar la absorción local de insulina. La rotación continua del punto de inyección dentro la zona de administración de la inyección 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.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través de nuestro correo io-balat-clat-safety@novonordisk.com.

4.9 Sobredosis

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:

- 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 al paciente una vez recuperada la consciencia, a fin de prevenir una recaída.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

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

Mecanismo de acción y efectos farmacodinámicos

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 1344 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 de acción rápida.

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.

5.2 Propiedades farmacocinéticas

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).

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 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.

Población pediátrica

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 $C_{máx}$, lo que destaca la importancia del ajuste de dosis individual.

5.3 Datos preclínicos 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.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Cloruro de zinc
Glicerol
Metacresol
Hidróxido de sodio (para ajuste del pH)
Ácido clorhídrico (para ajuste del pH)
Agua para inyección

6.2 Incompatibilidades

Las insulinas solamente se deben añadir a compuestos de cuya compatibilidad se tenga constancia. Los medicamentos añadidos a la solución de insulina pueden ocasionar degradación de la insulina, por ejemplo, si éstos contienen tioles o sulfitos.

6.3 Periodo de validez

Antes de la apertura: 30 meses.

Durante el uso o si se lleva de repuesto: el producto puede conservarse un máximo de 6 semanas. Conservar por debajo de 30°C.

6.4 Precauciones especiales de conservación

Antes de la apertura: conservar en refrigeración (entre 2°C y 8°C). No congelar.

Durante el uso o si se lleva de repuesto: conservar por debajo de 30°C. No refrigerar o congelar. Conservar el vial en el embalaje exterior para protegerlo de la luz.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Caja de cartón con 1 y 5 viales (vidrio tipo I incoloro) cerrado con un disco (tapón de bromobutilo de color crema, precinto de aluminio) y tapa protectora de plástico de seguridad de color amarillo que contiene 10 ml de solución.

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

No utilice este medicamento si observa que la solución no es totalmente transparente, incolora y acuosa.

Novolin® R no debe utilizarse si se ha congelado.

Se debe informar al paciente que debe desechar la aguja y la jeringa después de cada inyección.

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

Las agujas y jeringas no se deben compartir.

7. Fabricante

Novo Nordisk Production SAS - Francia

Revisión: septiembre 2021.