

Proyecto de Ficha Técnica para el profesional de la salud

INSUGEN-N

Insulina Humana 100 UI/mL
(Insulina, Humana de origen ADN recombinante)
Suspensión Inyectable
“PRODUCTO BIOLÓGICO BIOSIMILAR”

Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, lo que agilizará la detección de nueva información sobre su seguridad. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas. Ver la sección 3.8, en la que se incluye información sobre cómo notificarlas.

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

INSUGEN-N

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada mL contiene 100 UI de insulina isófona humana*.

*La insulina humana, ADNr, se produce con tecnología de ADN recombinante en *Pichia pastoris* (género- *Pichia* y especie- *pastoris*).

Excipiente(s):

Cada mL contiene: Glicerol, Metacresol, Ácido clorhídrico, Hidróxido de sodio, Sulfato de Protamina, Óxido de Zinc, Fenol, Fosfato de sodio dibásico, Agua para Inyección.

3. DATOS CLÍNICOS

3.1 Indicaciones terapéuticas

INSUGEN-N está indicado para el tratamiento de diabetes mellitus.

3.2 Dosis y vía de administración

INSUGEN-N es una insulina de acción intermedia.

Dosis

La dosis es individual y se determina según el tratamiento en base a las necesidades del paciente. El requerimiento de insulina individual generalmente es de entre 0,3 y 1,0 UI/kg/día. El requerimiento de insulina diaria puede ser mayor en pacientes con resistencia a la insulina (ej. durante la pubertad o debido a obesidad) y menor en pacientes con producción residual de insulina endógena.

El médico determina si son necesarias una o varias inyecciones diarias. INSUGEN-N puede usarse solo o combinado con insulina de acción rápida. En la terapia intensiva con insulina, la suspensión se puede utilizar como insulina basal (inyección de noche y/o de mañana) y la insulina de acción rápida se administra con las comidas.

Proyecto de Ficha Técnica para el profesional de la salud

En pacientes con diabetes mellitus, un control glucémico optimizado retrasa la aparición de complicaciones diabéticas tardías. Por lo tanto, se recomienda un monitoreo cercano de la glucosa en sangre.

Poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada (≥ 65 años)

INSUGEN-N 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

INSUGEN-N se puede utilizar en niños y adolescentes.

Ajuste de la Dosis

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

Una insuficiencia renal o hepática puede reducir el requerimiento de insulina.

También puede ser necesario un ajuste de dosis si los pacientes cambian su actividad física o su dieta habitual. Puede ser necesario ajustar la dosis al transferir pacientes de una preparación de insulina a otra.

Método de Administración

Las suspensiones de insulina son para uso subcutáneo y nunca se deben administrar por vía intravenosa.

INSUGEN-N se administra de forma subcutánea en el muslo. Si es conveniente, también se pueden utilizar la pared abdominal, la región del glúteo o la región deltoidea.

La inyección subcutánea en el muslo genera una absorción más lenta y menos variable que las otras zonas de inyección.

La duración de la acción variará según la dosis, el sitio de inyección, el flujo sanguíneo, la temperatura y el nivel de actividad física.

La inyección en el pliegue cutáneo levantado minimiza el riesgo de una inyección intramuscular no intencionada .

La aguja se debe mantener debajo de la piel por lo menos por 6 segundos, para asegurarse de que se inyecte la dosis completa. Los sitios de inyección se deben rotar dentro de una región anatómica para evitar lipodistrofia y amiloidosis cutánea localizada.

3.3 Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes (ver sección 5.1).
Hipoglucemia.

3.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Hiperglucemia

La dosificación inadecuada o la interrupción del tratamiento, especialmente en la diabetes tipo 1, puede provocar hiperglucemia y cetoacidosis diabética.

Por lo general, los primeros síntomas de hiperglucemia aparecen gradualmente, durante un período de horas o días. Incluyen sed, aumento de la frecuencia de orinar, náuseas, vómitos, somnolencia, piel seca y enrojecida, boca seca, pérdida de apetito, y aliento con olor a acetona. En diabetes tipo 1, los eventos hiperglucémicos no tratados eventualmente causan cetoacidosis diabética, que es potencialmente letal.

Hipoglucemia

Puede ocurrir hipoglucemia si la dosis de insulina es demasiado alta en relación al requerimiento de insulina. En caso de hipoglucemia o si se sospecha hipoglucemia, no se debe inyectar INSUGEN-N. Después de la estabilización de la glucosa en sangre del paciente, se debe considerar el ajuste de la dosis (ver secciones 3.8 y 3.9).

La omisión de una comida y el ejercicio físico extenuante no planificado pueden provocar hipoglucemia. Los pacientes cuyo control de glucosa en sangre mejora considerablemente con la terapia intensiva de insulina, pueden experimentar un cambio en sus síntomas habituales de advertencia de hipoglucemia y deben ser advertidos en consecuencia.

Los síntomas de advertencia típicos pueden desaparecer en pacientes con diabetes de larga evolución.

La enfermedad concomitante, especialmente infecciones y estados febriles, generalmente aumenta el requerimiento de insulina del paciente. Las enfermedades concomitantes en el riñón, el hígado o que afecten a la glándula suprarrenal, pituitaria o tiroides pueden requerir cambios en la dosis de insulina.

Cuando los pacientes son transferidos entre diferentes tipos de medicamentos de insulina, los primeros síntomas de advertencia de hipoglucemia pueden cambiar o volverse menos pronunciados que los experimentados con su insulina anterior.

Transferencia desde otros medicamentos de insulina

La transferencia de un paciente a otro tipo o marca de insulina se debe realizar bajo estricta supervisión médica. Los cambios en la potencia, la marca (fabricante), tipo (insulina rápida-, dual, de acción prolongada, etc.), el origen (insulina animal, humana o análoga) y/o el método de fabricación (ADN recombinante de insulina versus de origen animal) puede resultar en la necesidad de un cambio en la dosis. Los pacientes transferidos a INSUGEN-N desde otro tipo de insulina pueden necesitar un mayor número de inyecciones diarias o un cambio en la dosis de la utilizada con sus medicamentos de insulina habituales. Si se necesita un ajuste al cambiar a los pacientes a INSUGEN-N, puede ocurrir con la primera dosis o durante las primeras semanas o meses.

Proyecto de Ficha Técnica para el profesional de la salud

Reacciones en el lugar de la inyección

Al igual que con cualquier terapia de insulina, pueden ocurrir reacciones en el lugar de la inyección e incluir dolor, picazón, urticaria, hinchazón, moretones, e inflamación. Se ha informado que las inyecciones de insulina repetidas en áreas de lipodistrofia o amiloidosis cutánea localizada dan como resultado hiperglucemia; y se ha informado que un repentino cambio en la zona de inyección (a un área no afectada) da como resultado hipoglucemia. Las reacciones generalmente se resuelven en pocos días a pocas semanas. En raras ocasiones, las reacciones en la zona de inyección pueden requerir la discontinuación de INSUGEN-N .

La rotación continua del sitio de inyección dentro de un área determinada reduce el riesgo de desarrollar estas reacciones. Las reacciones generalmente se resuelven en unos pocos días a unas pocas semanas. En raras ocasiones, las reacciones en el lugar de la inyección pueden requerir la suspensión de INSUGEN N.

Algunos pacientes que experimentaron reacciones hipoglucémicas después de pasarse de insulina de origen animal han informado que los síntomas de advertencia tempranos de hipoglucemia fueron menos pronunciados o diferentes a los experimentados con su insulina previa.

Antes de viajar entre diferentes zonas horarias, se le debe avisar al paciente que consulte con el médico, ya que el paciente podrá tener que tomar la insulina y las comidas en diferentes momentos.

Las suspensiones de insulina no se deben utilizar en bombas de infusión de insulina.

INSUGEN-N contiene metacresol, que puede causar reacciones alérgicas.

Combinación de INSUGEN-N con pioglitazona

Se han informado casos de insuficiencia cardíaca cuando se utiliza pioglitazona combinada con insulina, especialmente en pacientes con factores de riesgo de desarrollo de insuficiencia cardíaca.

Esto se debe tener en cuenta si se considera el tratamiento con la combinación de pioglitazona e INSUGEN-N . Si se utiliza la combinación, los pacientes deben ser observados para notar si presentan señales o síntomas de insuficiencia cardíaca, aumento de peso o edemas. La pioglitazona se debe discontinuar si ocurre algún deterioro en los síntomas cardíacos.

3.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Se sabe que una cantidad de productos medicinales interactúan con el metabolismo de la glucosa.

Por lo tanto el médico debe considerar las posibles interacciones y siempre debe preguntar si los pacientes están tomando algún producto medicinal.

Los agentes hipoglucemiantes orales, los inhibidores de la monoaminoxidasa (IMAO), los agentes betabloqueantes no selectivos, los inhibidores de la enzima convertidora de la

Proyecto de Ficha Técnica para el profesional de la salud

angiotensina (IECA), los salicilatos, el alcohol, los esteroides anabólicos y las sulfonamidas son algunas de las sustancias que pueden reducir el requerimiento de insulina; mientras que los anticonceptivos orales, las tiazidas, los glucocorticoides, las hormonas para tiroides y beta-simpatomiméticos, hormonas de crecimiento y el danazol pueden aumentar el requerimiento de insulina.

Los agentes betabloqueantes pueden tapar los síntomas de hipoglucemia y demorar la recuperación de la hipoglucemia.

La octreótida/lanreótida puede reducir y aumentar el requerimiento de insulina.

El alcohol puede intensificar y prolongar el efecto de hipoglucemia de la insulina.

3.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

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

Tanto la hipoglucemia como la hiperglucemia, que pueden ocurrir en terapia para la diabetes controlada inadecuadamente, aumentan el riesgo de malformaciones y muerte en el útero.

Por lo tanto, se recomienda un control intensificado en el tratamiento de mujeres embarazadas con diabetes durante todo el embarazo y al contemplar el embarazo.

Los requerimientos de insulina generalmente recaen en el primer trimestre y aumentan posteriormente durante el segundo y tercer trimestre. Después del parto, los requerimientos de insulina regresan rápidamente a los valores previos al embarazo.

El tratamiento con insulina en madres lactantes no presenta riesgo para el bebé. Sin embargo, se podrá tener que ajustar la dosis de INSUGEN-N .

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

3.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La capacidad del paciente de concentrarse y reaccionar se podrá ver disminuida como resultado de la hipoglucemia. Esto puede representar un riesgo en situaciones donde estas capacidades son de especial importancia (ej. conducir un vehículo u operar maquinaria).

Se les debe avisar a los pacientes que tomen precauciones para evitar la hipoglucemia mientras conducen. Esto es principalmente importante en quienes tienen conciencia reducida o ausente sobre las señales de advertencia de hipoglucemia o tienen episodios frecuentes de hipoglucemia. Se debe considerar avisar en estas circunstancias.

3.8 Reacciones adversas

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

Proyecto de Ficha Técnica para el profesional de la salud

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.

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	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*
	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, palpitaciones 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

Proyecto de Ficha Técnica para el profesional de la salud

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 de concentración, mareo, apetito excesivo, cambios en la visión, dolor de cabeza, náuseas y palpitaciones.

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 de la zona de administración de la inyección puede ayudar a reducir o prevenir estas reacciones (ver sección 3.4).

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 informar de las sospechas de reacciones adversas del medicamento después de su autorización. Permite el seguimiento continuado del balance beneficio/riesgo del medicamento. Puede notificar efectos adversos a través del correo establecimientos@afconsultora.com.

3.9 Sobredosis

No se puede definir una sobredosis específica de insulina. Sin embargo, se puede desarrollar hipoglucemia en etapas secuenciales:

- Los episodios hipoglicémicos leves se pueden tratar con administración oral de productos con glucosa o azucarados. Por lo tanto es recomendable que los pacientes diabéticos lleven terrones de azúcar, caramelos, galletas o jugo de frutas con azúcar.
- Los episodios de hipoglucemia severos, donde el paciente queda inconsciente, se pueden tratar con glucagón (0,5 a 1 mg) administrado de forma intramuscular o subcutánea por una persona que haya recibido la capacitación apropiada o con glucosa administrada de forma intravenosa por un profesional médico. La glucosa también se puede administrar de forma intravenosa si el paciente no responde al glucagón dentro de los 10 a 15 minutos.

Al recobrar el conocimiento, es recomendable la administración de carbohidratos orales para el paciente, para prevenir reincidencias.

4. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

4.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Insulinas y los análogos para inyección, insulina de acción intermedia (humana).

Código ATC: A10A C01.

INSUGEN-N es un medicamento biosimilar.

Mecanismo de acción

El efecto de reducción de glucosa en sangre de la insulina se debe a la ingesta facilitada de glucosa después de haber unido insulina a receptores en el músculo y en células adiposas y a la simultánea inhibición de producción de glucosa del hígado.

INSUGEN-N es una insulina de acción intermedia.

El inicio de la acción es dentro de una hora y media, alcanza un efecto máximo dentro de las 4-12 horas y la duración total de la acción es de aproximadamente 24 horas.

4.2 Propiedades farmacocinéticas

La insulina en el torrente sanguíneo tiene una vida media de unos pocos minutos. En consecuencia, el perfil de tiempo de acción de una preparación de insulina está determinado únicamente por sus características de absorción.

Este proceso está influenciado por varios factores (por ejemplo, la dosis de insulina, la ruta y el lugar de inyección, el grosor de la grasa subcutánea, el tipo de diabetes). Por lo tanto, la farmacocinética de los productos de insulina se ve afectada por una variación significativa intra e interindividual.

Absorción

La concentración máxima de plasma de la insulina se alcanza dentro de las 2-18 horas después de la administración subcutánea.

Distribución

No se han observado uniones profundas a proteínas plasmáticas, excepto anticuerpos de insulina circulantes (si hay presentes).

Metabolismo

Se informa que la insulina humana es degradada por la insulina proteasa o las enzimas degradantes de la insulina y posiblemente la proteína disulfuro isomerasa. Se han propuesto varios sitios de escisión (hidrólisis) en la molécula de insulina humana; ninguno de los metabolitos formados después de la escisión es activo.

Eliminación

La vida media terminal está determinada por el índice de absorción del tejido subcutáneo. Por lo tanto, la vida-media terminal ($t_{1/2}$) es una medida de absorción y no de la eliminación per se de la insulina del plasma (la insulina en el flujo sanguíneo tiene una $t_{1/2}$ de unos pocos minutos). Los ensayos han indicado un $t_{1/2}$ de aproximadamente 5-10 horas.

4.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Datos no clínicos revelan que no hay un peligro especial para humanos, en base a estudios convencionales de farmacología de seguridad, toxicidad por dosis repetida, genotoxicidad, potencial carcinogénico, toxicidad para la reproducción.

5. DATOS FARMACÉUTICOS

5.1 Lista de excipientes

Glicerol, Metacresol, Ácido clorhídrico, Hidróxido de sodio, Sulfato de Protamina, Óxido de Zinc, Fenol, Fosfato de sodio dibásico, Agua para Inyección.

5.2 Incompatibilidades

Los productos de insulina solo se deberían agregar a compuestos con los que se sabe que son compatibles. No se deben agregar suspensiones de insulina a fluidos de infusión.

5.3 Tiempo de Vida útil

Se asigna el período de estabilidad de 36 meses para la formulación de INSUGEN-N en base a los datos de estabilidad.

6 semanas cuando se utiliza o almacena a temperatura ambiente (sin que supere los 30 °C)

5.4 Precauciones especiales de conservación

Guarde los Viales de INSUGEN-N en un refrigerador (2 °C - 8 °C).

No guarde el INSUGEN-N en o demasiado cerca de la sección del freezer o elemento de congelamiento.

No lo congele.

Mantenga el vial en la caja externa para protegerlo de la luz.

Protéjalo del calor excesivo y de la luz del sol.

5.5 Naturaleza y contenido del envase

Los 10 ml de INSUGEN-N vienen envasados en viales Tubulares de 10 ml (USP Tipo I) Están cerrados con un tapón de goma de 13 mm y están sellados con un sello tipo "flip-off" de aluminio.

Estos viales vienen guardados en una caja junto con el prospecto.

5.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Guarde los viales de INSUGEN-N en un refrigerador a una temperatura de entre 2 °C y 8 °C (no demasiado cerca del compartimiento para congelar).

Proyecto de Ficha Técnica para el profesional de la salud

Los viales de INSUGEN-N que estén en uso se pueden mantener a temperatura ambiente (de hasta 30 °C) hasta por 6 semanas.

Mantenerlos protegidos de la luz.

Mantenga el INSUGEN-N fuera del alcance de los niños.

No se deben utilizar productos de insulina que hayan sido congelados.

Los viales de INSUGEN-N nunca deben quedar expuestos al calor o a la luz directa del sol y nunca se deben congelar.

Nunca use insulina después de la fecha de vencimiento impresa en el envase.

6. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Julio/2023