

Insugen-30/70
Insulina humana 100 UI/mL
Suspensión Inyectable
“Producto Biológico biosimilar”

1. NOMBRE DEL PRODUCTO

INSUGEN-30/70

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

- Cada mL contiene Insulina Humana 100 UI (Insulina humana de origen ADN recombinante)

Cada vial de 10 mL contiene suspensión inyectable, equivalente a 1000 UI.

- **INSUGEN-30/70** es una mezcla de insulina soluble e insulina isófana (NPH).
- **INSUGEN-30/70** consiste en un 30 % de insulina soluble y un 70 % de insulina isófana. Insulina humana, rDNA se produce mediante tecnología de ADN recombinante en *Pichia pastoris*.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Suspensión inyectable

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Está indicado para el tratamiento de la diabetes mellitus.

4.2 Posología y forma de administración

INSUGEN-30/70 es una insulina de doble acción. Es una formulación bifásica que contiene insulina de acción rápida y de acción prolongada.

Los productos de insulina premezclada generalmente se administran una o dos veces al día cuando se desea un efecto inicial rápido junto con un efecto más prolongado.

Dosis

La dosificación es individual y se determina de acuerdo con las necesidades del paciente. El requerimiento individual de insulina suele estar entre 0,3 y 1,0 UI/kg/día. El requerimiento diario de insulina puede ser mayor en pacientes con resistencia a la insulina (por ejemplo, durante la pubertad o debido a la obesidad) y menor en pacientes con producción residual de insulina endógena.

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

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

Una inyección debe ser seguida dentro de los 30 minutos de una comida o refrigerio que contenga carbohidratos.

Ajuste de dosis

La enfermedad concomitante, especialmente infecciones y estados febriles, generalmente aumenta el requerimiento de insulina del paciente.

La insuficiencia renal o hepática puede reducir el requerimiento de insulina. También puede ser necesario ajustar la dosis si los pacientes cambian su actividad física o su dieta habitual. Puede ser necesario ajustar la dosis cuando se transfieren pacientes de una preparación de insulina a otra (ver sección 4.4).

Administración

Las suspensiones de insulina son solo para uso subcutáneo y nunca deben administrarse por vía intravenosa.

INSUGEN-30/70 se administra por vía subcutánea en el muslo o la pared abdominal. Si es conveniente, también se puede usar la región glútea o la región deltoidea. La inyección subcutánea en la pared abdominal asegura una absorción más rápida que en otros sitios de inyección.

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

La aguja debe mantenerse debajo de la piel durante al menos 6 segundos para asegurarse de que se inyecte la dosis completa. Los sitios de inyección deben rotarse dentro de una región anatómica para evitar la lipodistrofia y la amiloidosis cutánea localizada.

4.3 Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes (*ver sección 6.1*).
Hipoglucemia.

4.4 Advertencias y precauciones especiales de uso

Antes de viajar entre diferentes zonas horarias, el paciente debe buscar el consejo del médico, ya que esto puede significar que el paciente tenga que tomar la insulina y las comidas a diferentes horas.

Hiper glucemia

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

Por lo general, los primeros síntomas de hiper glucemia se desarrollan gradualmente durante un período de horas o días. Incluyen sed, aumento de la frecuencia de orinar, náuseas, vómitos, somnolencia, enrojecimiento de la piel seca y enrojecida, boca seca, pérdida del apetito y aliento con olor a acetona.

En la diabetes tipo 1, los eventos hiper glucémicos no tratados eventualmente conducen a la cetoacidosis diabética, que es potencialmente letal.

Hipoglucemia

La omisión de una comida o el ejercicio físico extenuante no planificado pueden provocar hipoglucemia.

Puede ocurrir hipoglucemia si la dosis de insulina es demasiado alta en relación con el requerimiento de insulina. En caso de hipoglucemia o si se sospecha hipoglucemia, no se debe inyectar INSUGEN-30/70. Después de la estabilización de la glucosa en

Proyecto de Ficha Técnica para el profesional de la salud

sangre del paciente, se debe considerar el ajuste de la dosis (ver secciones 4.8 y 4.9).

Pacientes cuyo control de glucosa en sangre ha mejorado mucho, por terapia intensificada con insulina, pueden experimentar un cambio en sus síntomas habituales de advertencia de hipoglucemia y deben ser advertidos en consecuencia. Los síntomas de advertencia habituales pueden desaparecer en pacientes con diabetes de larga evolución.

Los síntomas de advertencia habituales 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 tiroideas 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 debe realizarse bajo estricta supervisión médica. Los cambios en la concentración, la marca (fabricante), el tipo, el origen (insulina animal, humana o análogo de insulina) y/o el método de fabricación (insulina de ADN recombinante versus insulina de origen animal) pueden hacer necesario un cambio en la dosis. Los pacientes transferidos a INSUGEN-30/70, 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 es necesario un ajuste, puede ocurrir con la primera dosis o durante las primeras semanas o meses.

Reacciones en el lugar de la inyección

Al igual que con cualquier terapia con insulina, pueden ocurrir reacciones en el lugar de la inyección que incluyen dolor, enrojecimiento, urticaria, inflamación, hematomas, hinchazón y picazón. 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 30/70**.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Se debe instruir a los pacientes para que realicen una rotación continua del sitio de inyección para reducir el riesgo de desarrollar lipodistrofia y amiloidosis cutánea. Existe un riesgo potencial de retraso en la absorción de insulina y empeoramiento del control glucémico después de las inyecciones de insulina en sitios con estas reacciones. Se ha informado que un cambio repentino en el sitio de inyección a un área no afectada produce hipoglucemia. Se recomienda monitorear la glucosa en sangre después del cambio en el sitio de inyección de un área afectada a una no afectada, y se puede considerar el ajuste de la dosis de medicamentos antidiabéticos.

Combinación de INSUGEN-30/70 con pioglitazona

Se han notificado casos de insuficiencia cardíaca cuando se utilizó pioglitazona en combinación con insulina, especialmente en pacientes con factores de riesgo para el desarrollo de insuficiencia cardíaca. Esto debe tenerse en cuenta si se considera el tratamiento con la combinación de pioglitazona e **INSUGEN-30/70**. Si se utiliza la combinación, se debe observar a los pacientes para detectar signos y síntomas de

insuficiencia cardíaca, aumento de peso y edema. La pioglitazona debe interrumpirse si se produce algún deterioro de los síntomas cardíacos.

Evitar confusiones accidentales/errores de medicación

Se debe indicar a los pacientes que comprueben siempre la etiqueta de insulina antes de cada inyección para evitar confusiones accidentales entre INSUGEN 30/70 y otros productos de insulina.

Trazabilidad

Para mejorar la trazabilidad de los medicamentos biológicos, se debe registrar claramente el nombre y el número de lote del producto administrado.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Se sabe que varios medicamentos interactúan con el metabolismo de la glucosa. Por lo tanto, el médico debe tener en cuenta las posibles interacciones y siempre debe preguntar a sus pacientes sobre los medicamentos que toman.

Algunas de las sustancias que pueden reducir las necesidades de insulina son los hipoglucemiantes orales (OHA), los inhibidores de la monoaminoxidasa (IMAO), los betabloqueantes no selectivos, los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA), los salicilatos, el alcohol, los esteroides anabólicos y las sulfonamidas; mientras que los anticonceptivos orales, las tiazidas, los glucocorticoides, las hormonas tiroideas y los simpaticomiméticos beta, la hormona del crecimiento y el danazol pueden aumentar la necesidad de insulina.

Los agentes betabloqueantes pueden enmascarar los síntomas de la hipoglucemia y retrasar la recuperación de la hipoglucemia.

Octreotide/lanreotide puede tanto disminuir como aumentar el requerimiento de insulina. El alcohol puede intensificar y prolongar el efecto hipoglucemiante de la insulina.

4.6 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 en el tratamiento de la diabetes mal controlada, aumentan el riesgo de malformaciones y muerte intrauterina. Por lo tanto, se recomienda intensificar el control en el tratamiento de mujeres embarazadas con diabetes durante todo el embarazo y cuando se contempla el embarazo.

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

Lactancia

No hay restricción en el tratamiento con INSUGEN 30/70 durante la lactancia. El tratamiento con insulina de la madre lactante no presenta ningún riesgo para el bebé. Sin embargo, es posible que sea necesario ajustar la dosis de INSUGEN 30/70.

Fertilidad

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

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La capacidad del paciente para concentrarse y reaccionar puede verse afectada como resultado de la hipoglucemia. Esto puede constituir un riesgo en situaciones en las que estas habilidades son de especial importancia (por ejemplo, conducir un automóvil u operar maquinaria).

Se debe advertir a los pacientes que tomen precauciones para evitar la hipoglucemia mientras conducen. Esto es particularmente importante en aquellos que tienen una conciencia reducida o nula de los signos de advertencia de hipoglucemia o tienen episodios frecuentes de hipoglucemia. La conveniencia de conducir debe ser considerada en estas circunstancias.

4.8 Efectos indeseables

Al igual que con otros productos de insulina, en general, la hipoglucemia es el efecto indeseable que ocurre con mayor frecuencia. Puede ocurrir si la dosis de insulina es demasiado alta en relación con el requerimiento de insulina. En ensayos clínicos y durante el uso comercial, la frecuencia varía según la población de pacientes y los regímenes de dosis. Por lo tanto, no se puede presentar una frecuencia específica. La hipoglucemia grave puede provocar pérdida del conocimiento y/o convulsiones y puede provocar un deterioro temporal o permanente de la función cerebral o incluso la muerte.

Las reacciones adversas enumeradas a continuación se basan en datos de ensayos clínicos y se clasifican según la frecuencia de MedDRA y la clasificación de órganos del sistema. Las categorías de frecuencia se definen de acuerdo con la siguiente convención: Muy común ($\geq 1/10$); común ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco común ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$); raro ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$); muy raro ($< 1/10.000$); Desconocido (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

A continuación se enumeran las frecuencias de las reacciones adversas a medicamentos de los ensayos clínicos que se consideran relacionadas con la insulina 30/70.

Dentro de cada grupo de frecuencia, los efectos indeseables se presentan en orden de gravedad decreciente.

Trastornos del sistema nervioso

Poco frecuentes: neuropatía periférica

La mejoría rápida en el control de la glucosa en sangre puede estar asociada con una condición denominada "neuropatía dolorosa aguda", que generalmente es reversible.

Trastornos oculares

Muy raros - Trastornos de la refracción

Pueden ocurrir anomalías en la refracción al iniciar la terapia con insulina. Estos síntomas suelen ser de carácter transitorio.

Poco frecuentes - Retinopatía diabética

El control glucémico mejorado a largo plazo disminuye el riesgo de progresión de la retinopatía diabética.

Proyecto de Ficha Técnica para el profesional de la salud

Sin embargo, la intensificación de la terapia con insulina con una mejora abrupta en el control glucémico puede estar asociada con un empeoramiento temporal de la retinopatía diabética.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Poco frecuentes - Lipodistrofia

La lipodistrofia puede ocurrir en el sitio de la inyección como consecuencia de no rotar los sitios de inyección dentro de un área.

Frecuencia no conocida: amiloidosis cutánea

Desórdenes generales y condiciones administrativas del sitio

Poco frecuentes: reacciones en el lugar de la inyección

Pueden producirse reacciones en el lugar de la inyección (enrojecimiento, hinchazón, picor, dolor y hematoma en el lugar de la inyección) durante el tratamiento con insulina. La mayoría de las reacciones son transitorias y desaparecen durante la continuación del tratamiento.

Poco frecuentes - Edema

Se puede producir edema al iniciar la terapia con insulina. Estos síntomas suelen ser de carácter transitorio.

Trastornos del sistema inmunológico

Poco común - Urticaria, erupción.

Muy raras – Reacciones anafilácticas

Los síntomas de hipersensibilidad generalizada pueden incluir erupción cutánea generalizada, sudoración y malestar gastrointestinal y edema angioneurótico, dificultad para respirar, palpitaciones, reducción de la presión arterial y desmayos/pérdida del conocimiento. Las reacciones de hipersensibilidad generalizada son potencialmente mortales.

Trastornos del Metabolismo y la Nutrición

Muy común – Hipoglucemia

Población pediátrica

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

Otras poblaciones especiales

Según fuentes posteriores a la comercialización y 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 experiencia más amplia en 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.

4.9 Sobredosis

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

- Los episodios hipoglucémicos leves pueden tratarse mediante la administración oral de glucosa o productos azucarados. Por ello, se recomienda que los pacientes diabéticos lleven terrones de azúcar, caramelos, galletas o zumos de frutas azucaradas.
- Los episodios hipoglucémicos graves, en los que el paciente ha perdido el conocimiento, pueden tratarse con glucagón (0,5 a 1 mg) administrado por vía intramuscular o subcutánea por una persona que haya recibido la instrucción adecuada, o glucosa administrada por vía intravenosa por un profesional médico. La glucosa también debe administrarse por vía intravenosa, si el paciente no responde al glucagón dentro de los 10 a 15 minutos.

Al recobrar el conocimiento, se recomienda la administración de carbohidratos por vía oral para el paciente con el fin de prevenir la recaída.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Insulinas y análogos inyectables de acción prolongada combinada con insulina de acción rápida (humana).

Clasificación ATC: A10AD01

Mecanismo de acción

El efecto hipoglucemiante de la insulina se debe a la captación facilitada de glucosa tras la unión de la insulina a los receptores de las células musculares y adiposas ya la inhibición simultánea de la producción de glucosa del hígado.

INSUGEN-30/70 es una insulina de doble acción.

El inicio de la acción es dentro de 0,5 horas, alcanza un efecto máximo dentro de 2-8 horas y la duración total de la acción es de hasta 24 horas.

5.2 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 (p. ej., dosis de insulina, vía y lugar de inyección, grosor de la grasa subcutánea, tipo de diabetes). Por lo tanto, la farmacocinética de los productos de insulina se ve afectada por una variación significativa intra e interindividual.

Absorción

El perfil de absorción se debe a que el producto es una mezcla de productos de insulina con absorción rápida y prolongada respectivamente. La concentración plasmática máxima de la insulina de acción rápida se alcanza entre 1,5 y 2,5 horas después de la administración subcutánea.

Distribución

No se ha observado una unión profunda a las proteínas plasmáticas, excepto los anticuerpos contra la insulina circulantes (si están presentes).

Metabolismo

Se informa que la insulina humana es degradada por la insulina proteasa o las enzimas que degradan 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 la tasa de absorción del tejido subcutáneo. Por lo tanto, la vida media terminal ($t_{1/2}$) es una medida de la absorción más que de la eliminación per se de la insulina del plasma (la insulina en el torrente sanguíneo tiene una $t_{1/2}$ de unos pocos minutos). Los ensayos han indicado una $t_{1/2}$ de alrededor de 5 a 10 horas.

5.3 Datos preclínicos de 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.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

- m-cresol
- Fenol
- Óxido de zinc
- Protamina sulfato
- Glicerol
- Sodio dibásico hidrógeno fosfato
- Ácido clorhídrico
- Hidróxido de sodio
- Agua para inyección.

6.2 Incompatibilidades

Los productos de insulina solo deben agregarse a compuestos con los que se sabe que son compatibles. Las suspensiones de insulina no deben agregarse a los líquidos de infusión.

6.3 Vida útil

36 meses

6.4 Precauciones especiales de almacenamiento

- Almacénese de 2°C a 8°C y protegido de la luz
- No almacene INSUGEN-30/70 (bifásico) dentro o demasiado cerca de la sección del congelador o del elemento de enfriamiento.
- No congelar.
- Conservar el vial en el embalaje exterior para protegerlo de la luz.
- Proteger del calor excesivo y de la luz solar.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Se envasan 10 mL de INSUGEN-30/70 en viales de 10 mL de vidrio Tipo I. Se cierra con un tapón de goma de 13 mm y se sella con un sello flip-off de aluminio. Estos viales se envasan en una caja junto con el inserto.

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

- Los viales de INSUGEN-30/70 que están en uso se pueden conservar a temperatura ambiente (no superior a 30 °C) durante un máximo de 6 semanas.

Proyecto de Ficha Técnica para el profesional de la salud

- Mantener protegido de la luz.
- Almacenar fuera del alcance y vista de los niños
- No se deben utilizar preparaciones de insulina que hayan sido congeladas.
- Los viales de INSUGEN-30/70 nunca deben exponerse al calor ni a la luz solar directa.
- Las suspensiones de insulina no deben usarse si no se ven uniformemente blancas y turbias después de la re-suspensión.
- Nunca use insulina después de la fecha de caducidad impresa en el envase.

Fabricado por:

Biocon Biologics Limited - India

Fecha de revisión del texto

Julio del 2023