

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**  
**MIXTARD 30 SUSPENSIÓN INYECTABLE 100 UI/mL**

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**

**MIXTARD 30 SUSPENSIÓN INYECTABLE 100 UI/mL**

**Mixtard 30**  
**100 UI/ml**  
**suspensión inyectable en un vial**

**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 vial contiene 10 ml, que equivalen a 1.000 UI.

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

Mixtard es una mezcla fija de insulina soluble e insulina isofánica (NPH).

Mixtard 30 contiene un 30% de insulina soluble y un 70% de insulina isofánica.

**FORMA FARMACÉUTICA**

Suspensión inyectable en un vial.

Suspensión acuosa de aspecto blanco y lechoso.

**Indicaciones terapéuticas**

Tratamiento de la diabetes mellitus.

**Posología y forma de administración**

Mixtard es una mezcla fija de insulina. Su formulación bifásica contiene tanto insulina de acción rápida como de acción prolongada.

Las mezclas fijas de insulina suelen administrarse una o dos veces al día cuando se desea un efecto

inicial rápido combinado con un efecto más prolongado.

**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 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.

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

INSTITUTO DE SALUD PÚBLICA DE CHILE  
 AGENCIA NACIONAL DE MEDICAMENTOS  
 SUBDEPTO. REGISTRO Y AUTORIZACIONES SANITARIAS  
 OFICINA PRODUCTOS FARMACÉUTICOS NUEVOS

09 SEP 2013

N° Ref.: RF433948/13

N° Registro: B-2339/13

Firma Profesional: 

FOLLETO DE INFORMACION  
 AL PROFESIONAL

## FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

### MIXTARD 30 SUSPENSIÓN INYECTABLE 100 UI/mL

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

#### Administración

Vía subcutánea. Las suspensiones de insulina nunca deben administrarse por vía intravenosa.

Generalmente Mixtard se administra por vía subcutánea en el muslo o en la pared abdominal. También se puede administrar en la región glútea o en la región deltoidea. 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.

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

Con el fin de evitar la lipodistrofia los puntos de inyección deben rotarse dentro de una región anatómica.

Los viales deben utilizarse con jeringas de insulina graduadas con una escala de unidades correspondiente.

Mixtard se acompaña de un prospecto con instrucciones de uso detalladas.

#### 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 **hiperglucemia**.

Los primeros síntomas de la hiperglucemia generalmente aparecen de forma gradual, a lo largo de un período de varias horas o días e 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 **hipoglucemia** 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 hipoglucemia.

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 hipoglucemia, por lo que deben ser advertidos de esta posibilidad. Los síntomas de aviso habituales pueden desaparecer en los pacientes con diabetes de larga evolución.

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 (insulina de acción rápida, bifásica, prolongada, etc.), origen (insulina animal, humana o análogo de insulina humana) y/o método de fabricación (insulina recombinante frente a insulina de origen animal), pueden hacer que sea necesario un cambio en la posología. Si es necesario un ajuste en un paciente que cambia a Mixtard 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, picor, urticaria, hinchazón e inflamación. La continua

FOLLETO DE INFORMACION  
AL PROFESIONAL

## FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL MIXTARD 30 SUSPENSIÓN INYECTABLE 100 UI/mL

rotación de los puntos de inyección dentro de una región 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 Mixtard.

Algunos pacientes que han experimentado reacciones de hipoglucemia al cambiar de insulina de origen animal, han informado que los síntomas iniciales de aviso de hipoglucemia fueron menos pronunciados o diferentes de aquellos experimentados con su anterior insulina.

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 insulina y comer en horas distintas de las habituales.

Las suspensiones de insulina no deben utilizarse en bombas de perfusión de insulina.

### **Combinación de tiazolidinodionas con insulinas**

Se notificaron casos de insuficiencia cardiaca cuando fue utilizada una tiazolidinodiona en combinación con insulina, especialmente en pacientes con factores de riesgo de desarrollar insuficiencia cardiaca. Esto debe tenerse en cuenta si se considera el tratamiento combinado de tiazolidinodiona y Mixtard. Si se utiliza esta combinación, se debe vigilar en los pacientes la aparición de signos y síntomas de insuficiencia cardiaca, ganancia de peso y edema. Se debe interrumpir el tratamiento con tiazolidinodiona si tiene lugar cualquier deterioro de los síntomas cardiacos.

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

Se sabe que ciertos medicamentos interactúan con el metabolismo de la glucosa. Por consiguiente el médico debe tener en cuenta las posibles interacciones y debe preguntar siempre a sus pacientes sobre cualquier tipo de medicamentos que estén tomando.

### **Las siguientes sustancias pueden reducir los requerimientos de insulina:**

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

### **Las siguientes sustancias pueden aumentar los requerimientos de insulina:**

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

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

La octreotida/lanreotida pueden tanto reducir como aumentar los requerimientos de insulina.

El alcohol puede intensificar y prolongar 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 hipoglucemia como la hiperglucemia, 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 en el tratamiento de pacientes diabéticas durante el embarazo y cuando se proyecta el mismo.





## FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL MIXTARD 30 SUSPENSIÓN INYECTABLE 100 UI/mL

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 Mixtard 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 Mixtard.

### **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. ej. conducir automóviles o manejar maquinaria).

Debe advertirse a los pacientes que extremen las precauciones para evitar una hipoglucemia mientras conducen. Esto es particularmente importante en aquellos pacientes con reducida o nula capacidad para percibir los síntomas de una hipoglucemia, o que padecen episodios frecuentes de hipoglucemia.

Se debe considerar la conveniencia de conducir en estas circunstancias.

### **Reacciones adversas**

#### a. Resumen del perfil de seguridad

La hipoglucemia es la reacción adversa informada con mayor frecuencia durante el tratamiento. En los estudios clínicos y durante la comercialización, la frecuencia de hipoglucemia 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 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 – Hipoglucemia*

FOLLETO DE INFORMACIÓN  
AL PROFESIONAL

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL  
MIXTARD 30 SUSPENSIÓN INYECTABLE 100 UI/mL**

Trastornos del sistema nervioso	Muy infrecuentes – Neuropatía periférica (neuropatía dolorosa)
Trastornos oculares	Muy infrecuentes – 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 lugar de inyección
	Poco frecuentes – Edema

\*véase sección c

**c. Descripción de las reacciones adversas seleccionadas**

*Reacciones anafilácticas*

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

*Hipoglucemia*

La hipoglucemia 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 hipoglucemia 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 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.

*Lipodistrofia*

Se ha informado lipodistrofia como una reacción adversa poco frecuente. La lipodistrofia puede aparecer en el lugar de inyección.

**Sobredosis**

En el caso de la insulina no es posible definir la sobredosis de forma específica. Sin embargo, se puede desarrollar una hipoglucemia en fases secuenciales:

- Los episodios hipoglucémicos leves se pueden tratar con administración oral de glucosa o productos de alto contenido en ~~azúcar~~ azúcar. Por consiguiente se recomienda que los pacientes diabéticos lleven siempre algunos terrones de azúcar, caramelos, galletas o zumo de fruta azucarado
- 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



## FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

### MIXTARD 30 SUSPENSIÓN INYECTABLE 100 UI/mL

persona entrenada, o bien con glucosa por vía intravenosa administrada por un profesional sanitario.

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: Insulinas y análogos para inyección, insulina (humana) de acción intermedia combinada con insulina de acción rápida. Código ATC: A10AD01.

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.

Mixtard es una mezcla fija de insulina.

La acción se inicia a los 30 minutos, el efecto máximo se presenta entre las 2 y 8 horas siguientes a la administración, con una duración de acción máxima de 24 horas.

#### Propiedades farmacocinéticas

La semivida de eliminación plasmática de la insulina es de unos 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 interindividuales.

#### Absorción

El perfil de absorción se debe a que el producto es una mezcla de insulinas de absorción rápida y prolongada, respectivamente.

La concentración plasmática máxima de Mixtard 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 a partir del tejido subcutáneo. Por lo tanto, representa una medida de 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 los ensayos clínicos se ha estimado una  $t_{1/2}$  de aproximadamente 5-10 horas.

#### 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 de dosis repetidas, genotoxicidad, potencial carcinogénico y toxicidad para la reproducción.



**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**  
**MIXTARD 30 SUSPENSIÓN INYECTABLE 100 UI/mL**

**Lista de excipientes**

Cloruro de zinc  
Glicerol  
Metacresol  
Fenol  
Fosfato disódico dihidrato  
Hidróxido sódico (para ajuste de pH)  
Acido clorhídrico (para ajuste de pH)  
Sulfato de protamina  
Agua para preparaciones inyectables

**Incompatibilidades**

Los preparados de insulina solamente se deben añadir a compuestos con los cuales se conoce que es compatible.

Las suspensiones de insulina no se deben añadir a los fluidos de perfusión.

**Precauciones especiales de conservación**

Conservar en refrigerador (entre 2\_°C y 8\_°C).

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

Durante el uso: no refrigerar. No conservar a temperatura superior a 25\_°C.

Conservar siempre el vial en el embalaje exterior para proteger la insulina de la luz.

Proteger del calor y la luz solar excesivos.

**Naturaleza y contenido del envase**

Vial de vidrio (tipo 1) de 10 ml cerrado con un disco de goma de

bromobutilo/poliisopreno y un capuchón de plástico como precinto de seguridad.

Presentaciones: 1 y 5 viales x 10 ml y un envase múltiple con 5 x (1 x 10 ml) viales (puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases).

**Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones**

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

Después de retirar un vial de Mixtard del refrigerador, se recomienda dejarlo a

temperatura ambiente (no superior a 25° C) antes de resuspender la insulina, según las instrucciones indicadas para el primer uso.

Las suspensiones de insulina no deben utilizarse si no tienen un aspecto uniformemente lechoso después de resuspenderlas.



