

RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

Nombre del producto:	NOVORAPID® FLEXPEN® (Insulina asparta)
Forma farmacéutica:	Solución para inyección SC e IV.
Fortaleza:	100 U/mL.
Presentación:	Estuche por 1 ó 5 plumas de polipropileno prellenada con 1 cartucho de vidrio incoloro con 3 mL cada una.
Titular del Registro Sanitario, ciudad, país:	NOVO NORDISK A/S, Bagsvaerd, Dinamarca.
Fabricante (s) del producto, ciudad(es), país (es):	<ol style="list-style-type: none">1. NOVO NORDISK A/S., Bagsvaerd, Dinamarca. Ingrediente farmacéutico activo. Producto terminado.2. NOVO NORDISK A/S., Kalundborg, Dinamarca. Ingrediente farmacéutico activo. Producto terminado.3. NOVO NORDISK A/S., Hillerød, Dinamarca. Acondicionamiento secundario.4. NOVO NORDISK PRODUÇÃO FARMACÊUTICA DO BRASIL LTDA, Montes Claros, Brasil. Producto terminado.
Número de Registro Sanitario:	B-07-121-A10.
Fecha de Inscripción:	25 de junio de 2007.
Composición:	
Cada mL contiene:	
Insulina asparta recombinante	100,00 U
Glicerol	
Fenol	
Metacresol	
Zinc	
Fosfato difásico disódico dihidratado	
Cloruro de sodio	
Agua para inyección	
Plazo de validez:	Producto antes de abrir: 30 meses. Producto una vez abierto: 4 semanas.

Condiciones de almacenamiento: Producto antes de abrir: Almacenar de 2 a 8 °C.
No congelar. Protéjase de la luz.
Producto una vez abierto: Almacenar por debajo de 30°C.

Indicaciones terapéuticas:

Tratamiento de diabetes mellitus en adultos, adolescentes y niños de 1 año de edad en adelante.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad a la sustancia activa (insulina asparta) o a alguno de los excipientes.

Precauciones:

Antes de viajar entre diferentes husos horarios, el paciente debe buscar consejo médico, ya que esto implica que tendrá que tomar la insulina y su comida a diferentes horas.

Hiper glucemia.

La dosificación o discontinuación inadecuada del tratamiento, especialmente en el caso de diabetes tipo 1, puede conducir a la hiper glucemia y cetoacidosis diabética. Usualmente los primeros síntomas de hiper glucemia se desarrollan gradualmente luego de un período de horas o días. Pueden ser sed, aumento en la frecuencia de la micción, náuseas, vómitos, somnolencia, piel seca y enrojecida, sequedad de la boca, pérdida de apetito y olor a acetona en el aliento. En la diabetes tipo 1, los eventos no tratados de hiper glucemia pueden eventualmente conducir a la cetoacidosis diabética, que es potencialmente mortal.

Hipoglucemia.

La omisión de una comida o ejercicio físico extenuado y no planeado pueden causar hipoglucemia.

Particularmente en niños, se debe tener cuidado para ajustar las dosis de insulina (especialmente en regímenes bolo-basal) con la ingesta de alimentos, la actividad física y el nivel de glucosa en sangre actual, con el fin de minimizar el riesgo de hipoglucemia.

La hipoglucemia puede ocurrir si la dosis de insulina es muy alta en relación al requerimiento de la misma.

Los pacientes con gran mejoría en el control de glucosa en la sangre, por ejemplo, mediante la intensificación en el tratamiento de insulina, pueden experimentar un cambio en sus síntomas regulares de advertencia de la hipoglucemia, por lo cual deberán estar avisados. Los signos regulares de advertencia pueden desaparecer en pacientes que tienen diabetes desde hace mucho tiempo.

Como consecuencia del conocimiento sobre la farmacodinámica de los análogos de insulina de acción rápida, se establece que, si ocurriera hipoglucemia, ésta puede aparecer poco después de una inyección en comparación con la insulina humana soluble.

Ya que NOVORAPID® debe administrarse en relación inmediata con una comida, debe considerarse el inicio rápido de la acción en pacientes con enfermedades o medicamentos concomitantes donde pudiera esperarse un retraso en la absorción de los alimentos.

Las enfermedades concomitantes, en especial las infecciones y condiciones febriles, usualmente aumentan las necesidades de insulina del paciente. Las enfermedades concomitantes del riñón, hígado

o que afectan las glándulas suprarrenal, pituitaria o tiroides, pueden requerir de cambios en la dosis de insulina.

Cuando los pacientes cambian de un tipo de insulina a otra, los primeros síntomas de advertencia de hipoglucemia pueden ser menos pronunciados que aquellos que se experimentaron con la insulina previa.

Cambio desde otros productos de insulina.

Cuando se cambia a un paciente al uso de otro tipo o marca de insulina deberá realizarse bajo estricta supervisión médica. Los cambios de concentración, marca (fabricante), tipo, origen (insulina humana, análogo de insulina) y/o método de fabricación, pueden resultar en la necesidad de cambiar la dosificación. Los pacientes que se cambiaron a NOVORAPID® desde otro tipo de insulina, pueden requerir de un ajuste en sus requerimientos diarios de insulina o de un cambio en la dosis de la que ellos usaban usualmente de sus productos de insulina. Si se necesita algún ajuste, puede ocurrir con la primera dosis o durante las primeras semanas o meses.

Reacciones en el sitio de inyección.

Como con cualquier tratamiento de insulina, pueden ocurrir reacciones en el sitio de inyección e incluyen: dolor, enrojecimiento, urticaria, inflamación, moretones, inflamación y comezón. La rotación continua del sitio de inyección dentro de un área determinada puede ayudar a reducir o evitar estas reacciones. Las reacciones regularmente se resuelven en pocos días a pocas semanas. En raras ocasiones las reacciones en el sitio de inyección / infusión pueden requerir la discontinuación de NOVORAPID®.

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 tiazolidinedionas y productos medicinales de insulina.

Se han reportado casos de insuficiencia cardiaca congestiva con el uso de tiazolidinedionas en combinación con insulina, en especial en pacientes con factores de riesgo para el desarrollo de insuficiencia cardiaca congestiva. Se deberá tener esto en cuenta si se considera un tratamiento con la combinación de tiazolidinedionas y productos medicinales de insulina. Si se utiliza la combinación, deberá observarse a los pacientes en busca de signos y síntomas de insuficiencia cardiaca congestiva, aumento de peso y edema. Deberán discontinuarse las tiazolidinedionas si aparecen síntomas de deterioro cardiaco.

Evitación de confusiones accidentales / errores de medicación.

Se debe indicar a los pacientes que antes de cada inyección compruebe siempre la etiqueta de insulina, para evitar confusiones accidentales entre NOVORAPID® y otras insulinas.

Anticuerpos de insulina

La administración de insulina puede provocar que se formen anticuerpos de insulina. En raras ocasiones, la presencia de estos anticuerpos de insulina puede precisar un ajuste de la dosis de insulina con el fin de corregir una tendencia a la hiper- o hipoglucemia.

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.

Advertencias especiales y precauciones de uso:

Ver "Precauciones".

Efectos indeseables:

Resumen del peril de seguridad

Las reacciones adversas observadas en pacientes que utilizan NovoRapid se deben principalmente al efecto farmacológico de la insulina.

La hipoglucemia es la reacción adversa notificada más frecuentemente durante el tratamiento. La frecuencia de las hipoglucemias varía según el tipo de paciente, el régimen de dosis y el nivel de control glucémico (ver sección 4.8, Descripción de los efectos adversos señalados).

Al iniciar el tratamiento con insulina pueden aparecer anomalías en la refracción, edema y reacciones en el lugar de inyección (dolor, enrojecimiento, ronchas, inflamación, hematomas, hinchazón y picor en la zona de inyección). Estas reacciones son generalmente de carácter transitorio. Una rápida mejoría del control de la glucosa en sangre puede estar asociada a una neuropatía dolorosa aguda, que normalmente es reversible. Una intensificación de la terapia insulínica que produzca una repentina mejoría del control glucémico puede estar asociada a un empeoramiento temporal de la retinopatía diabética, mientras que un buen control glucémico prolongado disminuye el riesgo de progresión de la retinopatía diabética.

Tabla de efectos adversos

Los efectos adversos enumerados a continuación están basados en los datos de los ensayos clínicos y se clasifican de acuerdo a su frecuencia y a la clasificación de órganos y sistemas 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, exantema, erupciones
	Muy raras – Reacciones anafilácticas*
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Muy frecuentes – Hipoglucemia*
Trastornos del sistema nervioso	Raras – Neuropatía periférica (neuropatía dolorosa)
Trastornos oculares	Poco frecuentes – Trastornos de la refracción
	Poco frecuentes – Retinopatía diabética

Trastornos de la piel y del tejidosubcutáneo	Poco frecuentes – Lipodistrofia*
	No conocida: Amiloidosis cutánea*†
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Poco frecuentes – Reacciones en la zona de inyección
	Poco frecuentes – Edema

Descripción de los efectos adversos señalados

Reacciones anafilácticas:

La aparición de reacciones de hipersensibilidad generalizada (que incluyen exantema cutáneo generalizado, prurito, sudor, molestias gastrointestinales, edema angioneurótico, dificultad en la respiración, palpitaciones e hipotensión) es muy rara pero éstas pueden ser potencialmente mortales.

Hipoglucemia:

El efecto adverso notificado con mayor frecuencia es hipoglucemia. Puede aparecer si la dosis de insulina es demasiado alta en relación al requerimiento de insulina. Una hipoglucemia grave puede producir un estado de inconsciencia 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, somnolencia, apetito excesivo, cambios en la visión, dolor de cabeza, náuseas y palpitaciones.

En ensayos clínicos, la frecuencia de hipoglucemias varió según el tipo de paciente, el régimen de dosis y el nivel de control glucémico. Durante los ensayos clínicos, no hubo diferencias en la frecuencia general de hipoglucemias si consideramos pacientes tratados con insulina asparta comparado con los tratados con insulina humana.

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

En base a los datos poscomercialización y a los ensayos clínicos, la frecuencia, tipo y gravedad de los efectos adversos observados en la población pediátrica no muestran ninguna diferencia con la población general, en la cual existe una mayor experiencia.

Otras poblaciones especiales

En base a los datos poscomercialización y a los ensayos clínicos, la frecuencia, tipo y gravedad de los efectos adversos observados en los pacientes de edad avanzada y en los pacientes con insuficiencia renal o hepática no muestran ninguna diferencia con la población general, en la cual existe una mayor experiencia.

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 del correo io-balat-clat-safety@novonordisk.com.

Posología y modo de administración:

La dosificación de NOVORAPID® es individual y se determina de acuerdo con las necesidades del paciente. Normalmente debe utilizarse en combinación con insulina de acción prolongada o intermedia proporcionada al menos una vez al día. Se recomienda el monitoreo de glucosa en sangre y el ajuste de la dosis de insulina para lograr un control glicémico óptimo.

El requisito individual de insulina en adultos y niños usualmente está entre 0.5 y 1.0 U/kg/día.

Terapia de inyección: En un régimen de tratamiento bolo basal, 50 – 70 % de este requerimiento puede ser proporcionado por NOVORAPID® y el restante 30 – 50 % por insulina de acción intermedia o prolongada.

Infusión continua de insulina subcutánea (ICIS): La administración de solamente NOVORAPID® puede utilizarse para ICIS en bombas. En este caso, NOVORAPID® cubrirá ambas tasas requeridas de insulina, de bolo insulina (50 – 70 %) e insulina basal (30 – 50 %).

El ajuste de la dosis puede ser necesario si los pacientes llevan a cabo un aumento de actividad física, cambian su dieta o durante enfermedades concomitantes.

NOVORAPID® tiene un inicio más rápido y una duración de acción más corta que la insulina humana soluble.

Debido a la corta duración, NOVORAPID® tiene un riesgo menor de causar episodios de hipoglucemia nocturna.

Poblaciones especiales.

Pacientes con edad avanzada.

Como con todos los productos de insulina, en pacientes ancianos y pacientes con afectaciones renales o hepáticas, deberá intensificarse el monitoreo de glucosa y ajustarse la dosificación de insulina asparta de manera individual.

Insuficiencia renal y hepática

La insuficiencia renal o hepática puede reducir el requerimiento de insulina del paciente.

Es necesario intensificar el control glucémico y ajustar individualmente la dosis de insulina asparta en pacientes con insuficiencia renal o hepática.

Uso pediátrico.

NOVORAPID® puede usarse en adolescentes y niños desde 1 año, de preferencia en lugar de la insulina humana soluble cuando un inicio rápido de la acción pudiera ser de beneficio.

No se ha establecido la seguridad y eficacia de NOVORAPID® en niños menores a 1 año de edad. No hay datos disponibles.

Cambio de otros productos de insulina.

Cuando se cambie desde otras insulinas, puede que sea necesario un ajuste de la dosis de NovoRapid y la dosis de insulina basal. NovoRapid tiene un inicio más rápido y una duración de acción más corta que la insulina humana soluble. Cuando se inyecta por vía subcutánea en la pared abdominal, la acción se inicia a los 10–20 minutos de la inyección. El efecto máximo se presenta entre 1 y 3 horas después de la inyección. La duración de acción es de 3 a 5 horas.

Modo de administración:

NOVORAPID® es un análogo de insulina de acción rápida.

NOVORAPID® se administra por vía subcutánea mediante una inyección en la pared abdominal, la parte superior del brazo, el muslo, la región deltoidea o región glútea. Siempre deberán rotarse los sitios de la inyección dentro de la misma región para reducir el riesgo de lipodistrofia y amiloidosis cutánea. Como con todos los productos de insulina, la inyección subcutánea en la pared abdominal garantiza una absorción más rápida que otros sitios de inyección.

La duración de la acción variará de acuerdo a la dosis, el sitio de inyección, flujo de sangre, temperatura y nivel de actividad física. Sin embargo, el inicio más rápido de la acción en comparación con la insulina humana soluble se mantiene, independientemente del sitio de la inyección.

Debido a su inicio más rápido de acción, NOVORAPID® generalmente debe administrarse inmediatamente antes de la comida. Cuando sea necesario, NOVORAPID® puede administrarse poco después de la comida.

Bulbo: Administración con jeringa

Los bulbos de NOVORAPID® son para utilizarse con jeringas de insulina con la escala de unidades correspondiente.

Penfill®: Administración con un sistema de suministro de insulina

NOVORAPID® Penfill® está diseñado para utilizarse con los sistemas de suministro de insulina de Novo Nordisk y las agujas NovoFine® o NovoTwist®.

FlexPen®: Administración con FlexPen®

NOVORAPID® FlexPen® es un dispositivo prellenado diseñado para utilizarse con agujas desechables NovoFine® o NovoTwist® de hasta 8 mm de largo.

FlexPen® suministra de 1 - 60 unidades en incrementos de 1 unidad.

FlexTouch®: NOVORAPID® FlexTouch® es un dispositivo prellenado diseñado para utilizarse con agujas NovoFine® o NovoTwist®.

FlexTouch® suministra 1 - 80 unidades en incrementos de 1 unidad.

Penfill®: NOVORAPID® Penfill® se acompaña con un prospecto con instrucciones detalladas de uso a seguir.

FlexPen® / FlexTouch®: NOVORAPID® FlexPen® / FlexTouch® viene con un código de color y está acompañado de un prospecto con instrucciones de uso a seguir.

Infusión de Insulina Subcutánea Continua (IISC).

NOVORAPID® puede utilizarse para infusión de insulina subcutánea continua (IISC) en bombas adecuadas para infusión de insulina. La IISC debe administrarse en la pared abdominal. Se deben rotar los sitios de infusión.

Cuando se utilice con una bomba de infusión de insulina subcutánea, NOVORAPID® no deberá mezclarse con algún otro producto medicinal.

Bulbo: Los pacientes que usan la IISC deberán ser instruidos debidamente sobre el uso de bomba y de usar el depósito y catéter para la bomba. El set de infusión (catéter y cánula) deberá cambiarse de acuerdo con las instrucciones en la información del producto provista en el set de infusión.

Bulbo: Los pacientes que se administran NOVORAPID® con IISC deben tener un sistema alternativo de liberación insulina disponible en caso de que la bomba falle.

Uso intravenoso: De ser necesario, NOVORAPID® puede ser administrado por vía intravenosa por médicos u otros profesionales de la salud.

Para uso intravenoso, los sistemas de infusión con NOVORAPID® 100 U/mL en concentraciones de 0,05 U/mL a 1,0 U/mL de insulina asparta en los líquidos para infusión 0,9 % de cloruro de sodio, 5 % dextrosa o 10 % dextrosa incluyendo 40 mmol/L cloruro de potasio, usando bolsas de infusión de polipropileno, son estables a temperatura ambiente durante 24 horas.

Aunque es estable en el tiempo, una cierta cantidad de insulina se absorberá inicialmente a la bolsa de infusión. Es necesario el monitoreo de la glucosa de la sangre durante la infusión de insulina.

Interacciones con otros productos medicinales y otras formas de interacción:

Se conocen gran cantidad de productos medicinales por su interacción con el metabolismo de la glucosa.

Las siguientes sustancias pueden reducir los requisitos de insulina del paciente: Productos antidiabéticos orales, inhibidores de monoaminooxidasa (IMAOs), beta-bloqueadores, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (ECA), salicilatos, esteroides anabólicos y sulfonamidas.

Las siguientes sustancias pueden aumentar los requisitos de insulina del paciente: Anticonceptivos orales, tiazidas, glucocorticoides, hormonas tiroideas, simpatico-miméticos, hormona del crecimiento y danazol.

Los agentes beta-bloqueadores pueden enmascarar los síntomas de hipoglucemia.

La octreótida y la lanreotida pueden aumentar o disminuir los requisitos de insulina.

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

Uso en embarazo y lactancia:

Embarazo.

Puede utilizarse NOVORAPID® (insulina asparta) durante el embarazo. Los datos de dos estudios clínicos controlados aleatorizados (322 + 27 embarazos expuestos) no indican algún efecto adverso de la insulina asparta sobre el embarazo o la salud del feto o recién nacido, en comparación con la insulina humana soluble.

Se recomienda la intensificación del control de glucosa en la sangre y monitoreo de las mujeres embarazadas con diabetes (diabetes tipo 1, diabetes tipo 2 o diabetes gestacional) a lo largo del embarazo y cuando se está contemplando embarazarse. Los requerimientos de insulina generalmente caen en el primer trimestre y aumentan después durante el segundo y tercer trimestre. Después del parto, es normal que los requerimientos de insulina regresen rápidamente a los valores previos al embarazo.

Lactancia.

No existen restricciones en el tratamiento con NOVORAPID® durante la lactancia. El tratamiento de insulina de la madre en lactancia no representa un riesgo para el bebé. Sin embargo, la dosificación de NOVORAPID® puede necesitar un ajuste.

Efectos sobre la conducción de vehículos / maquinarias:

La capacidad del paciente para concentrarse y reaccionar puede deteriorarse como resultado de la hipoglucemia. Esto puede constituir un riesgo en situaciones donde estas capacidades son de importancia especial (por ejemplo, cuando se maneja un auto o se operan maquinarias).

Deberá aconsejarse a los pacientes que tomen sus precauciones para evitar la hipoglucemia mientras manejan. Esto es de particular importancia en aquellos que hayan reducido o no reconozcan los signos de advertencia de hipoglucemia o que tengan episodios frecuentes de hipoglucemia. Debe considerarse la conveniencia de manejar bajo estas circunstancias.

Sobredosis:

No puede definirse una sobredosis específica para la insulina, sin embargo, se puede desarrollar hipoglucemia luego de diversas etapas secuenciales si se administran dosis demasiado altas con respecto a los requerimientos del paciente:

- Los episodios leves de hipoglucemia pueden tratarse con la administración oral de glucosa o productos dulces. Por lo tanto, se recomienda que el paciente diabético siempre cargue productos con azúcar.
- Los episodios severos de hipoglucemia, donde el paciente queda inconsciente, pueden tratarse con glucagón (0,5 a 1 mg) administrado por vía intramuscular o subcutánea por una persona capacitada o con glucosa por vía intravenosa por un profesional de la salud. La glucosa debe administrarse por vía intravenosa si el paciente no responde al glucagón en 10 o 15 minutos. Luego de recuperar la consciencia, se recomienda la ingesta de carbohidratos para que el paciente evite una recaída.

Propiedades farmacodinámicas:

Código ATC: A10AB05.

Grupo farmacoterapéutico: A - metabolismo y tracto alimentario, A10 - medicamentos usados en la diabetes, A10A - insulina y análogos, A10AB - insulina y análogos de acción rápida para inyección.

Efecto farmacológico.

El efecto de disminución de glucosa en la sangre de insulina asparta se debe a la fácil absorción de glucosa después de la unión de insulina a los receptores en los músculos y células grasas y a la inhibición simultánea de la producción de glucosa del hígado.

NOVORAPID® produce un inicio más rápido de acción en comparación con la insulina humana soluble, junto con una concentración más baja de glucosa, según la evaluación dentro de las primeras cuatro horas después de los alimentos. NOVORAPID® tiene una duración más corta de acción en comparación con la insulina humana soluble después de una inyección subcutánea.

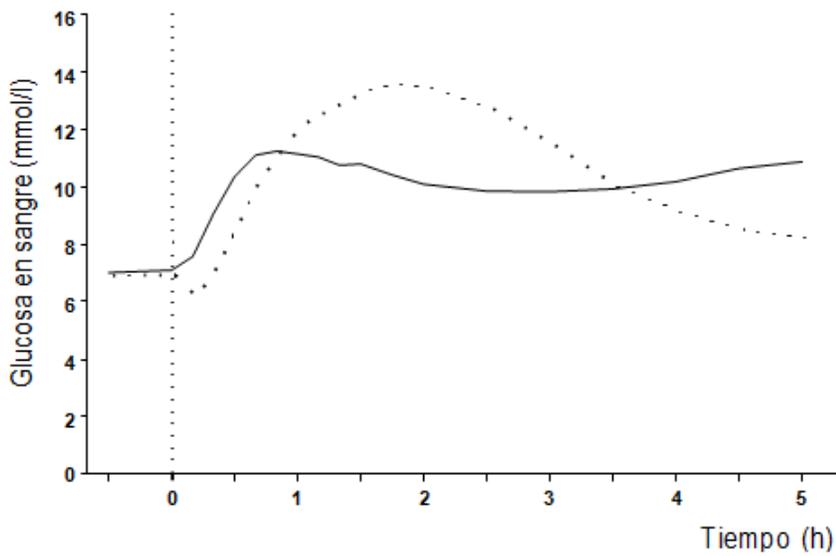


Figura 1. Concentraciones de glucosa en la sangre después de una dosis sencilla de NOVORAPID® previa a los alimentos, inyectada inmediatamente antes de una comida (curva sólida) o insulina humana soluble administrada 30 minutos antes de una comida (curva con trama) en pacientes con diabetes mellitus tipo 1.

Ensayos clínicos / Eficacia

Eficacia clínica y seguridad

Los ensayos clínicos en pacientes con diabetes tipo 1 han demostrado una glucemia postprandial más baja con NOVORAPID® en comparación con la insulina humana soluble (Fig. 1). En dos ensayos a largo plazo, abiertos, en pacientes con diabetes tipo 1, que incluían 1070 y 884 pacientes respectivamente, NOVORAPID® redujo la hemoglobina glicosilada en 0,12 [95% I.C. 0,03; 0,22] puntos porcentuales y en 0,15 [95% I.C. 0,05; 0,26] puntos porcentuales en comparación con la insulina humana; una diferencia de importancia clínica limitada.

Los ensayos clínicos en pacientes con diabetes tipo 1 han demostrado un menor riesgo de hipoglucemia nocturna con insulina asparta en comparación con insulina humana soluble. El riesgo de hipoglucemia durante el día no aumentó significativamente

Insulina asparta es equipotente a la insulina humana soluble en base a su molaridad.

Cuando se inyecta NOVORAPID® por vía subcutánea, el inicio de la acción ocurrirá de 10 a 20 minutos de la inyección. El efecto máximo se ejerce entre 1 y 3 horas después de la inyección. La duración de la acción es de 3 a 5 horas.

Adultos.

Los estudios clínicos en pacientes con diabetes tipo 1 han demostrado que la glucosa en sangre postprandial es más baja con NOVORAPID® en comparación con la insulina humana soluble (Figura 1). En dos estudios de método abierto y de largo plazo en pacientes con diabetes tipo 1 en los que participaron 1.070 y 884 pacientes, respectivamente, NOVORAPID® redujo la hemoglobina glicosilada 0,12 [95 % C.I. 0,03; 0,22] puntos porcentuales y 0,15 [95 % C.I. 0,05; 0,26] puntos porcentuales en comparación con la insulina humana soluble; una diferencia de importancia clínica limitada.

Ensayos clínicos en pacientes con diabetes tipo 1 han demostrado un riesgo reducido de hipoglucemia con insulina asparta en comparación a insulina humana soluble. El riesgo de hipoglucemia diurna no aumentó de manera significativa.

Personas de edad avanzada.

Se realizó un estudio aleatorio, doble ciego, cruzado, de farmacocinética y farmacodinámica para comparar la insulina asparta con insulina humana soluble en pacientes mayores con diabetes tipo 2 (19 pacientes de entre 65 a 83 años, y una edad media de 70 años). Las diferencias relativas en las propiedades farmacodinámicas (GIR_{max}, AUCGIR, 0 - 120 min) entre la insulina asparta e insulina humana soluble en los mayores fueron similares a las observadas en sujetos saludables y en pacientes más jóvenes con diabetes.

Niños y adolescentes.

Cuando NOVORAPID® se administra a niños, a largo plazo, mostró un control de glucosa similar al de la insulina humana soluble.

Se realizó un estudio clínico para comparar la insulina humana pre-prandial soluble con la insulina asparta post-prandial en niños pequeños (20 pacientes de 2 años a menos de 6 años, estudiados por 12 semanas; entre ellos, cuatro eran menores de 4 años de edad) y se realizó un estudio de una dosis de farmacocinética y farmacodinámica en niños (6 - 12 años) y adolescentes (13 - 17 años). El perfil farmacodinámico de insulina asparta en niños fue similar al observado en adultos.

Se ha estudiado la eficacia y seguridad de NOVORAPID® administrado como bolo de insulina, en combinación con insulina detemir o con insulina degludec, como insulina basal, durante un máximo de 12 meses, en dos ensayos clínicos aleatorizados controlados en adolescentes y niños de 1 a menos de 18 años de edad (n = 712). Los ensayos incluyeron 167 niños de 1 a 5 años, 260 de 6 a 11 años y 285 de 12 a 17 años de edad. Se observaron mejoras en la HbA1c y los perfiles de seguridad fueron comparables entre todos los grupos de edad.

Embarazo.

Un estudio clínico para comparar la seguridad y eficacia de insulina asparta versus insulina humana en el tratamiento de mujeres embarazadas con diabetes tipo 1 (322 embarazos expuestos (insulina asparta: 157; insulina humana soluble: 165)) no indicaron efecto adverso de insulina asparta en el embarazo o en la salud del feto o recién nacido.

Además, los datos de un estudio clínico realizado con 27 mujeres con diabetes gestacional aleatorizadas a un tratamiento con insulina asparta vs insulina humana (insulina asparta: 14; insulina humana soluble: 13) mostraron perfiles de seguridad similares entre los tratamientos así como una mejoría significativa en el control de glucosa post-prandial en el grupo tratado con insulina asparta.

Propiedades farmacocinéticas (absorción, distribución, biotransformación, eliminación):

Por la sustitución en NOVORAPID® del aminoácido prolina por ácido aspártico en la posición B28, se reduce la tendencia a formar hexámeros como se observa con insulina humana soluble.

Por tanto, NOVORAPID® se absorbe más rápidamente de la capa subcutánea en comparación con la insulina humana soluble.

El tiempo a la concentración máxima es, en promedio, la mitad que para la insulina humana soluble. Se alcanzó una concentración media máxima en plasma de 492 ± 256 pmol/L a los 40 minutos (rango intercuartil: 30 – 40) después de una dosis sub-cutánea de 0.15 U/kg de peso corporal en pacientes con diabetes tipo 1. Las concentraciones de insulina regresaron a los valores basales aproximadamente 4 a 6 horas después de la dosis. El índice de absorción fue algo más lento en paciente con diabetes

tipo 2, lo que resultó en un C_{max} (352 ± 40 pmol/l) más bajo y t_{max} (60 (rango intercuartil: 50 – 90) minutos) más tardío. La variabilidad intra-individual en el tiempo a la concentración máxima es significativamente menor para NOVORAPID® que para la insulina humana soluble, mientras que la variabilidad intra-individual en C_{max} para NOVORAPID® es mayor.

Niños y adolescentes.

Se investigaron las propiedades farmacocinéticas y farmacodinámicas de NOVORAPID® en niños (6 – 12 años) y adolescentes (13 – 17 años) con diabetes tipo 1. La insulina asparta se absorbió rápidamente en ambos grupos de edad, con un t_{max} similar que en los adultos. Sin embargo, la C_{max} difirió entre los grupos de edad, enfatizando así la importancia de la valoración individual de NOVORAPID®.

Personas de edad avanzada.

Las diferencias relativas en las propiedades farmacocinéticas entre insulina asparta y la insulina humana soluble en pacientes mayores (65 - 83 años, media de edad de 70 años) con diabetes tipo 2 fueron similares a las observadas en sujetos saludables y en pacientes más jóvenes con diabetes. Se observó una disminución en el índice de absorción en sujetos mayores, lo que resultó en un t_{max} posterior (82 (rango intercuartil: 60 - 120) minutos), mientras que la C_{max} fue similar a la observada en pacientes más jóvenes con diabetes tipo 2 y ligeramente menor que en pacientes con diabetes tipo 1.

Se realizó un estudio farmacocinético de una dosis de insulina asparta en 24 sujetos con la función hepática de normal a gravemente afectada. En sujetos con alteraciones hepáticas, el índice de absorción disminuyó y fue más variable, lo que resultó en un retraso en el t_{max} de aproximadamente 50 min en sujetos con una función hepática normal aproximadamente a 85 min en sujetos con afectación hepática de moderada a grave. El valor de AUC, C_{max} y CL/F fue similar en sujetos con una función hepática reducida en comparación con sujetos con una función hepática normal.

Insuficiencia renal.

Se realizó un estudio de farmacocinética de una dosis de insulina asparta en 18 sujetos con una función renal desde normal a gravemente afectada. No se encontraron efectos aparentes en los valores de depuración de creatinina en AUC, C_{max} , CL/F y t_{max} de insulina asparta. Hubo datos limitados en cuanto a sujetos con afectación renal moderada a grave. No se investigó a sujetos con insuficiencia renal que

r 5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Datos no clínicos 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 y toxicidad para la reproducción y el desarrollo.

En ensayos in vitro, que incluían el enlace a la insulina y a los puntos receptores de IGF-1 así como los efectos sobre el crecimiento celular, la insulina asparta mostró más o menos el mismo comportamiento que la insulina humana. Los estudios mostraron también que la disociación de la insulina asparta del enlace a los receptores de insulina es equivalente a la de la insulina humana. equieren de tratamiento de diálisis.

Instrucciones de uso, manipulación y destrucción del remanente no utilizable del producto:

Penfill® / FlexPen® / FlexTouch®: Las agujas ni NOVORAPID®, Penfill® / FlexPen® / FlexTouch® deben compartirse. Tampoco deben rellenarse los cartuchos.

No deberá utilizarse NOVORAPID® si no tiene aspecto de una solución clara e incolora.

No deberá utilizar NOVORAPID® que se haya congelado.

Penfill® / FlexPen® / FlexTouch®: Deberá informarse al paciente que debe desechar la aguja después de cada inyección.

Se debe advertir al paciente que deseche la aguja 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, jeringas, cartuchos, plumas precargadas y los equipos de perfusión no se deben compartir. El cartucho no se debe rellenar.

Bulbo: NOVORAPID® puede usarse con una bomba de infusión (IISC). Se han evaluado y encontrado compatibles para el uso con la bomba.

Penfill® / FlexPen® / FlexTouch®: En caso de emergencia (hospitalización o mal funcionamiento del mecanismo de la insulina), NOVORAPID® puede ser extraído del cartucho / dispositivo con una jeringa de insulina U100.

Fecha de aprobación / revisión del texto: 2023-03-16