

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL NOVORAPID SOLUCIÓN INYECTABLE 100 U/mL

NovoRapid FlexPen

100 U/mL solución inyectable en dispositivo prellenado

Composición cualitativa y cuantitativa

1 mL de solución contiene 100 U de insulina asparta* (equivalente a 3,5 mg).

1 dispositivo prellenado contiene 3 mL equivalentes a 300 U.

* Insulina asparta producida por medio de la tecnología del ADN recombinante en *Saccharomyces cerevisiae*.

Forma farmacéutica

Solución inyectable transparente, incolora y acuosa en dispositivo prellenado. FlexPen®.

Indicaciones terapéuticas

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

Posología

NovoRapid es un análogo de insulina de acción rápida. La dosis de NovoRapid es individual y se determina según las necesidades del paciente. Normalmente debe utilizarse en combinación con insulina de acción intermedia o prolongada administrada al menos una vez al día. Se recomienda monitorizar la glucosa en sangre y ajustar la dosis de insulina para conseguir un control glucémico óptimo.

El requerimiento individual de insulina en adultos y niños suele estar entre 0,5 y 1,0 U/kg/día. En un régimen de tratamiento bolo-basal, un 50–70% de este requerimiento puede proceder de NovoRapid y el restante proceder de una insulina de acción intermedia o prolongada.

Puede ser necesario ajustar la dosis si el paciente aumenta su actividad física, cambia su dieta habitual o sufre una enfermedad concomitante.

NovoRapid posee un inicio de acción más rápido y una duración del efecto más corta que la insulina humana soluble.

Debido al rápido inicio de acción, NovoRapid debe administrarse generalmente inmediatamente antes de una comida. Si es necesario, NovoRapid puede ser administrado luego de una comida.

Debido a la corta duración del efecto, NovoRapid tiene un riesgo menor de episodios de hipoglucemia nocturnos.

Poblaciones especiales

Tal como ocurre con todas las insulinas, es necesario intensificar el control glucémico y ajustar individualmente la dosis de insulina asparta en pacientes mayores y pacientes con insuficiencia renal o hepática.

Uso en pediatría

NovoRapid puede ser usada en vez de insulina humana soluble en niños y adolescentes de 1 año de edad en adelante, en los casos en que un rápido inicio de la acción pueda resultar beneficioso. Por ejemplo en el momento de inyectarse en relación con las comidas. No ha sido establecida la seguridad y eficacia de NovoRapid en niños menores de 1 año de edad. No se dispone de datos.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL NOVORAPID SOLUCIÓN INYECTABLE 100 U/mL

Cambio desde otras insulinas

Cuando se realice un cambio desde otras insulinas puede ser necesario ajustar la dosis de NovoRapid y de la insulina basal.

Forma de administración

NovoRapid se administra mediante inyección subcutánea en la pared abdominal, el muslo, la zona superior del brazo o la región deltoidea o glútea. Los lugares de inyección siempre deben rotarse dentro de la misma zona. Al igual que ocurre con todas las insulinas, la inyección subcutánea en la pared abdominal asegura una absorción más rápida que en otros lugares de inyección.

La duración de la acción variará dependiendo de la dosis, el lugar de la inyección, la circulación sanguínea, la temperatura y el nivel de actividad física. Sin embargo, el inicio de acción más rápido comparado con la insulina humana soluble se mantiene independientemente del sitio de la inyección.

NovoRapid FlexPen es un dispositivo prellenado diseñado para ser utilizado con las agujas descartables NovoFine® o NovoTwist® de una longitud de hasta 8 mm.

NovoRapid FlexPen está codificado por color y viene acompañado por un prospecto que contiene las instrucciones detalladas que deben seguirse para su uso.

Perfusión subcutánea continua de insulina (PSCI):

NovoRapid puede utilizarse para la perfusión subcutánea continua de insulina (PSCI) en bombas de perfusión de insulina. PSCI se debe administrar en la pared abdominal. Las zonas para realizar la perfusión se deben rotar.

Cuando se utiliza en una bomba de perfusión de insulina, NovoRapid no debe mezclarse con otras insulinas.

Los pacientes que utilizan PSCI deben ser instruidos en el uso de la bomba y utilizar el depósito y catéter correcto para la bomba. El equipo de perfusión (catéter y aguja) se debe cambiar de acuerdo con las instrucciones suministradas en el prospecto que acompaña al equipo de perfusión.

Los pacientes que se administran NovoRapid por PSCI deben tener siempre a mano un método de liberación de insulina alternativo para poder usarlo en caso que la bomba falle.

Administración por vía intravenosa:

Si es necesario, NovoRapid se puede administrar por vía intravenosa, lo que debe ser realizado por un médico u otro profesional de la salud.

Para administración vía intravenosa, los sistemas de perfusión con NovoRapid 100 U/mL son estables a temperatura ambiente durante 24 horas en concentraciones de 0,05 U/mL a 1,0 U/mL de insulina asparta en fluidos de perfusión 0,9% cloruro sódico, 5% dextrosa o 10% dextrosa incluyendo 40 mmol/l de cloruro potásico, utilizando bolsas de perfusión de polipropileno.

Aunque NovoRapid sea estable con el tiempo, una cierta cantidad de insulina será inicialmente adsorbida al material de la bolsa de perfusión. Es necesaria la monitorización de la glucosa en sangre durante la perfusión de insulina.

Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL NOVORAPID SOLUCIÓN INYECTABLE 100 U/mL

Advertencias y precauciones especiales de empleo

El paciente debe consultar a su médico antes de viajar a diferentes zonas horarias ya que esto podría suponer que el paciente tenga que utilizar la insulina y comer a horas distintas.

Hiperglucemia

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

Hipoglucemia

La omisión de una comida o el ejercicio físico intenso no previsto pueden producir 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.

Puede producirse una hipoglucemia si la dosis de insulina es demasiado alta en comparación con el requerimiento de insulina.

Los pacientes cuyo control glucémico mejora en gran medida, por ejemplo, por medio de terapia de insulina intensiva, pueden experimentar un cambio en sus síntomas habituales de aviso de hipoglucemia y deben ser avisados de esta posibilidad. Los síntomas de aviso habituales pueden desaparecer en los pacientes con diabetes de larga duración.

Una consecuencia de las propiedades farmacodinámicas de los análogos de insulina de acción rápida, es que si se produce una hipoglucemia, ésta puede ocurrir más rápidamente después de la inyección que en el caso de la insulina humana soluble.

Como NovoRapid debe administrarse en relación inmediata con una comida, debe tenerse en cuenta el rápido inicio de la acción en pacientes con enfermedades concomitantes o que reciben tratamiento con medicamentos, en los que puede esperarse una absorción retardada del alimento.

Las enfermedades concomitantes, especialmente las infecciones y situaciones febriles, por regla general aumentan el requerimiento de insulina del paciente.

Las enfermedades concomitantes de los riñones, hígado o que afecten la glándula adrenal, pituitaria o tiroidea pueden requerir cambios en la dosis de insulina.

Cuando los pacientes cambian entre diferentes tipos de insulina, los síntomas iniciales de aviso de hipoglucemia pueden cambiar o ser menos pronunciados que aquellos experimentados con su anterior insulina.

Cambio desde otras insulinas

El cambio de un paciente a otro tipo o marca de insulina (por ej. concentración o fabricante) se debe realizar bajo estricta supervisión médica y pueden necesitar un mayor número de inyecciones diarias o un cambio en la dosis en comparación con la dosis utilizada con sus insulinas habituales. Si es necesario un ajuste, este se puede realizar con la primera dosis o bien durante las primeras semanas o meses.

Reacciones en el lugar de inyección

Como con cualquier terapia de insulina, pueden producirse reacciones en el lugar de inyección que incluyen dolor, enrojecimiento, ronchas, inflamación, hinchazón y picazón. La continua rotación de la zona de inyección dentro de un área determinada reduce el riesgo del desarrollo de estas reacciones.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL NOVORAPID SOLUCIÓN INYECTABLE 100 U/mL

Las reacciones normalmente desaparecen en unos pocos días o unas pocas semanas. En raras ocasiones, las reacciones en la zona de inyección pueden requerir la interrupción de NovoRapid.

Combinación de tiazolidinedionas y productos medicinales que contienen insulina

Se han reportado casos de insuficiencia cardíaca congestiva cuando se utilizaron tiazolidinedionas en combinación con insulina, especialmente en pacientes con factores de riesgo de desarrollar insuficiencia cardíaca congestiva. Esto debe tenerse en cuenta si se considera el tratamiento combinado con tiazolidinedionas y productos medicinales que contienen insulina. Si se usa esa combinación, se debe observar a los pacientes para detectar signos y síntomas de insuficiencia cardíaca congestiva, aumento de peso y edema. En caso de presentarse algún tipo de deterioro de los síntomas cardíacos, debe interrumpirse la administración de tiazolidinedionas.

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 antiinsulina puede precisar un ajuste de la dosis de insulina con el fin de corregir una tendencia a la hiper- o hipoglucemia.

Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

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

Las siguientes sustancias pueden reducir los requerimientos de insulina del paciente:

Antidiabéticos orales (ADO), inhibidores de la monoamino oxidasa (IMAO), betabloqueadores, inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (IECA), salicilatos, esteroides anabolizantes y sulfonamidas.

Las siguientes sustancias pueden aumentar los requerimientos de insulina del paciente:

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

Los betabloqueadores pueden enmascarar los síntomas hipoglucémicos.

Octreotida y lanreotida pueden aumentar o reducir los requerimientos de insulina.

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

Embarazo

NovoRapid (insulina asparta) se puede utilizar durante el embarazo. Los datos procedentes de dos ensayos clínicos controlados randomizados no mostraron ningún efecto adverso de la insulina asparta sobre el embarazo o sobre la salud de los fetos/recién nacidos cuando se compararon a la insulina humana (*ver Propiedades farmacodinámicas*).

Se recomienda intensificar el control de la glucemia y la monitorización de mujeres embarazadas con diabetes durante todo el embarazo y cuando se planifica el mismo. Los requerimientos de insulina normalmente caen en el primer trimestre y aumentan posteriormente durante el segundo y tercer trimestre. Normalmente después del parto, los requerimientos de insulina vuelven rápidamente a los niveles previos al embarazo.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL NOVORAPID SOLUCIÓN INYECTABLE 100 U/mL

Lactancia

No hay restricciones en cuanto al tratamiento con NovoRapid en mujeres en período de lactancia. La insulino terapia de la madre no presenta riesgos para el niño lactante. Sin embargo, puede resultar necesario ajustar la dosis de NovoRapid .

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 ser causa de riesgo en situaciones que precisen un estado especial de alerta (por ej. conducir automóviles u operar 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 considerará la conveniencia de conducir en estas circunstancias.

Reacciones adversas

a. Resumen del perfil de seguridad

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

La reacción adversa informada con mayor frecuencia durante el tratamiento es la hipoglucemia. Las frecuencias de la hipoglucemia varían según la población de pacientes, los regímenes de dosis y el nivel de control glucémico, ver la sección c que figura a continuación.

Al comienzo del tratamiento con insulina, pueden presentarse anomalías de refracción, edema y reacciones en el sitio de la inyección (dolor, enrojecimiento, sarpullido, inflamación, hematomas, hinchazón y picazón en el sitio de la inyección). Estas reacciones en general son de carácter transitorio. La rápida mejoría del control del nivel de la glucosa en sangre puede estar asociada con neuropatía dolorosa aguda, que con frecuencia es reversible. La intensificación de la terapia con insulina con una abrupta mejoría del control glucémico puede estar asociada con un empeoramiento temporario de la retinopatía diabética, mientras que el mejor control glucémico a largo plazo disminuye el riesgo de progresión de la retinopatía diabética.

b. Lista tabulada de reacciones adversas

Las reacciones adversas que se enumeran a continuación se basan en los datos de estudios clínicos y de acuerdo a la Clasificación de sistemas de órganos de MedDRA. Las categorías de la frecuencia se definen de acuerdo con la siguiente convención: Muy común ($\geq 1/10$); común ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco común ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$); raro ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$); muy raro ($< 1/10.000$); desconocido (no se puede estimar a partir de los datos disponibles).

Trastornos del sistema inmune	Poco común – Urticaria, exantema, erupciones
	Muy raro – Reacciones anafilácticas*
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Muy común – Hipoglucemia*
Trastornos del sistema nervioso	Raro – Neuropatía periférica (neuropatía dolorosa)
Trastornos en los ojos	Poco común – Trastornos de la refracción
	Poco común – Retinopatía diabética
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Poco común – Lipodistrofia*

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL NOVORAPID SOLUCIÓN INYECTABLE 100 U/mL

Trastornos generales y condiciones del sitio de administración	Poco común – Reacciones en el sitio de inyección
	Poco común – Edema

* ver la sección c

c. Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Reacciones anafilácticas

La aparición de reacciones generalizadas de hipersensibilidad (que incluyen exantema cutáneo generalizado, picazón, sudoración, malestar gastrointestinal, edema angioneurótico, dificultades para respirar, palpitations y disminución de la tensión arterial) es muy rara pero puede ser potencialmente mortal.

Hipoglucemia

La reacción adversa informada con mayor frecuencia es la hipoglucemia. Puede presentarse si la dosis de insulina es demasiado alta respecto de la necesidad de insulina. La hipoglucemia severa puede causar inconsciencia y/o convulsiones y puede dar origen a un deterioro temporario o permanente de la función cerebral o incluso la muerte. Los síntomas de hipoglucemia en general se presentan de manera repentina. Pueden incluir sudoración fría, piel pálida y fría, fatiga, nerviosismo o temblores, ansiedad, cansancio o debilidad inusual, confusión, dificultad para concentrarse, somnolencia, exceso de apetito, cambios en la visión, dolor de cabeza, náuseas y palpitations.

En los estudios clínicos, la frecuencia de hipoglucemia varió según la población de pacientes, los regímenes de dosis y el nivel de control glucémico. Durante los estudios clínicos, los índices generales de hipoglucemia no difirieron entre los pacientes tratados con insulina asparta en comparación con la insulina humana.

Lipodistrofia

La lipodistrofia se informa como poco común. Puede presentarse lipodistrofia en el sitio de la inyección.

Sobredosis

No es posible definir específicamente la sobredosis de insulina, sin embargo, se puede desarrollar hipoglucemia en fases secuenciales si se administran dosis muy altas en relación con los requerimientos del paciente:

- Los episodios hipoglucémicos leves pueden tratarse con la administración por vía oral de glucosa o productos de alto contenido en azúcar. Por lo tanto, se recomienda que el paciente diabético lleve siempre productos que contengan azúcar.
- Los episodios hipoglucémicos graves con pérdida del conocimiento, pueden tratarse con inyección intramuscular o subcutánea de glucagón (0,5 a 1 mg) administrada por una persona entrenada, o bien glucosa intravenosa, si es necesario, administrada por un médico u otro profesional de la salud. También debe administrarse glucosa intravenosa si el paciente no responde al glucagón en 10 a 15 minutos.
Cuando el paciente recupere la consciencia, se recomienda administrarle hidratos de carbono por vía oral para evitar una recidiva.

Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Drogas utilizadas en diabetes. Insulinas y análogos para inyección de acción rápida. Código ATC: A10AB05.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL NOVORAPID SOLUCIÓN INYECTABLE 100 U/mL

Mecanismo de acción

NovoRapid produce un inicio de la acción más rápido que la insulina humana soluble así como una concentración de glucosa más baja, en evaluaciones realizadas durante las primeras 4 horas después de una comida. La duración de acción de NovoRapid es más breve que la de la insulina humana tras la inyección subcutánea.

Cuando NovoRapid se inyecta por vía subcutánea, la acción se inicia a los 10 o 20 minutos de la inyección. El efecto máximo se alcanza entre 1 y 3 horas después de la inyección. La duración de acción es de 3 a 5 horas.

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

Adultos: 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. En dos ensayos a largo plazo, abiertos, en pacientes con diabetes tipo 1, que incluían 1.070 y 884 pacientes respectivamente, NovoRapid redujo la hemoglobina glicada 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.

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.

Pacientes de edad avanzada: se ha realizado un ensayo clínico randomizado, doble ciego, cruzado PK/PD, comparando insulina asparta con insulina humana soluble, en pacientes ancianos con diabetes tipo 2.

Niños y adolescentes: cuando se administró a niños, NovoRapid mostró un control de la glucosa a largo plazo similar comparado con la insulina humana soluble.

En estudios clínicos realizados en niños y adolescentes de 2 a 17 años de edad, el perfil farmacodinámico de la insulina asparta en niños fue similar al que se observó 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 HbA_{1c} y los perfiles de seguridad fueron comparables entre todos los grupos de edad.

Embarazo: un estudio clínico que comparó la seguridad y la eficacia de la insulina asparta vs la insulina humana soluble en el tratamiento de mujeres embarazadas con diabetes tipo 1 (322 embarazos expuestos) no indicó ningún efecto adverso con la insulina asparta en el embarazo o en la salud del feto/neonato.

Además, los datos provenientes de un estudio clínico que incluyó a 27 mujeres con diabetes gestacional randomizadas al tratamiento con insulina asparta vs insulina humana soluble mostraron perfiles de seguridad similares entre los tratamientos así como una mejoría significativa en el control de la glucosa postprandial en el grupo tratado con insulina asparta.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL NOVORAPID SOLUCIÓN INYECTABLE 100 U/mL

Propiedades farmacocinéticas

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

se absorbe más rápidamente desde la capa subcutánea que la insulina humana soluble.

El tiempo transcurrido hasta alcanzar la concentración máxima es, en promedio, la mitad del tiempo transcurrido con la insulina humana soluble. Se alcanzó una media de la concentración plasmática máxima de 492 pmol/l 40 minutos después de una dosis subcutánea de 0,15 U/kg de peso corporal en pacientes con diabetes tipo 1. Las concentraciones de insulina retornaron al nivel basal alrededor de 4 a 6 horas después de la dosis. La velocidad de absorción fue algo más lenta en pacientes con diabetes tipo 2, dando como resultado una $C_{\text{máx}}$ menor (352 ± 240 pmol/l) y más tarde $t_{\text{máx}}$ (60 minutos). La variabilidad intraindividual en el tiempo transcurrido hasta la concentración máxima es significativamente menor para NovoRapid que para la insulina humana soluble, mientras que la variabilidad intraindividual en la $C_{\text{máx}}$ para NovoRapid es mayor.

Niños y adolescentes: las propiedades farmacocinéticas y farmacodinámicas de NovoRapid fueron investigadas en niños y adolescentes con diabetes tipo 1. La insulina asparta se absorbió rápidamente en ambos grupos de edad, con una $t_{\text{máx}}$ similar como en los adultos. Sin embargo, la $C_{\text{máx}}$ difirió entre los grupos de edad, enfatizando la importancia del ajuste individual de NovoRapid.

Pacientes de edad avanzada: las diferencias relativas en las propiedades farmacocinéticas entre la insulina asparta y la insulina humana soluble en los pacientes de edad avanzada con diabetes tipo 2, fueron similares a las observadas en los pacientes sanos y en los pacientes más jóvenes con diabetes. Se observó una menor velocidad de absorción en los pacientes de edad avanzada, que causó un $t_{\text{máx}}$ posterior (82 minutos), mientras que el nivel de $C_{\text{máx}}$ fue similar al observado en pacientes más jóvenes con diabetes tipo 2 y levemente menor que el de los pacientes con diabetes tipo 1.

Deterioro de la función hepática: en pacientes con deterioro de la función hepática, el $t_{\text{máx}}$ se demoró hasta alrededor de 85 min (50 min. en pacientes con función hepática normal) mientras que el AUC, la $C_{\text{máx}}$ y el CL/F fueron similares.

Deterioro de la función renal: se realizó un estudio de farmacocinética de dosis única con insulina asparta en 18 pacientes con función renal normal a deterioro severo de la función renal. No se hallaron efectos evidentes en los valores del clearance de creatinina sobre el AUC, la $C_{\text{máx}}$, el CL/F y el $t_{\text{máx}}$ de la insulina asparta. Los datos fueron limitados en pacientes con deterioro moderado y severo de la función renal. No se investigaron pacientes con insuficiencia renal requiriendo tratamiento de diálisis.

Datos preclínicos de seguridad

Los datos no clínicos no revelan riesgos especiales para los seres humanos en base a estudios convencionales de farmacología de seguridad, toxicidad de dosis reiteradas, genotoxicidad o toxicidad en la reproducción.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL NOVORAPID SOLUCIÓN INYECTABLE 100 U/mL

En los estudios *in vitro*, incluidos los sitios de unión a insulina y al receptor de IGF-1 y los efectos sobre el crecimiento celular, la insulina asparta se comportó de una manera que se asemejaba mucho a la de la insulina humana. Los estudios también demuestran que la disociación de la unión al receptor de insulina de la insulina asparta es equivalente a la de la insulina humana.

Lista de excipientes: colocar listado cualitativo según fórmula vigente.

Incompatibilidades

Las sustancias agregadas a NovoRapid pueden provocar la degradación de la insulina asparta. Este producto no debe diluirse o mezclarse con otros productos, excepto los líquidos para infusión descritos en la sección *Posología*.

Precauciones especiales de conservación

Antes de abrir: Conservar en refrigerador (entre 2°C y 8°C). Mantener alejado del elemento enfriador.

Durante el uso o cuando se lleva como repuesto: Conservar bajo 30°C. Puede ser conservado en refrigerador (entre 2°C y 8°C). Usar dentro de 4 semanas.

No congelar.

Mantener colocada la tapa del dispositivo en NovoRapid FlexPen para protegerlo de la luz.

NovoRapid debe estar protegido del calor y la luz excesivos.

La fecha de caducidad está impresa en la etiqueta y el estuche.

Naturaleza y contenido del envase

3 mL de solución en **SEGÚN LO APROBADO EN REGISTRO SANITARIO** Envases de **X** dispositivos prellenados. Puede que no todos los tamaños de envases estén comercializados.

Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

No se deben compartir las agujas ni NovoRapid FlexPen. No se debe rellenar el cartucho.

No se debe utilizar NovoRapid si no se ve transparente e incoloro o si fue congelado.

Se debe advertir al paciente sobre la necesidad de descartar la aguja después de cada inyección.

NovoRapid se puede utilizar en un sistema de bomba de perfusión (PSCI) según se ha descrito en la sección *Método de Administración*. Se han evaluado los catéteres en los que la superficie interior está hecha de polietileno o poliolefina y se han encontrado compatibles con el uso en bombas.

En caso de emergencia en pacientes en tratamiento con NovoRapid (hospitalización o mal funcionamiento del dispositivo), se puede extraer NovoRapid desde el FlexPen con una jeringa de insulina 100U.

Fabricado por: SEGÚN LO APROBADO EN REGISTRO SANITARIO

INSTRUCCIONES DE USO PARA EL PACIENTE

No use NovoRapid

► **Si es alérgico (hipersensible)** a la insulina asparta o a alguno de los demás ingredientes de NovoRapid .

► **Si sospecha** que está comenzando **un episodio de hipoglucemia (bajo nivel de azúcar en sangre)**.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL NOVORAPID SOLUCIÓN INYECTABLE 100 U/mL

- ▶ Si FlexPen se cae, se daña o se rompe.
- ▶ Si no ha sido conservado correctamente o si fue congelado.
- ▶ Si la insulina no tiene un aspecto transparente e incoloro.

Antes de usar NovoRapid

- ▶ Controle la etiqueta para asegurarse de que sea el tipo de insulina correcto.
- ▶ Siempre use una aguja nueva en cada inyección para evitar la contaminación.
- ▶ No se deben compartir las agujas ni NovoRapid FlexPen.

Método de administración

NovoRapid es para inyección bajo la piel (subcutánea) o para infusión continua en un sistema de administración por bomba. NovoRapid puede también administrarse si es necesario por vía intravenosa por un médico u otro profesional de la salud. Nunca inyecte su insulina directamente en el músculo (intramuscular).

Siempre varíe los lugares de inyección dentro de la misma región para reducir el riesgo de desarrollar abultamientos o marcas en la piel. Los mejores lugares para aplicarse la inyección son: la parte frontal de su cintura (abdomen), los antebrazos o la parte frontal de sus muslos. Su insulina actuará más rápidamente si se inyecta en la cintura. Se recomienda que mida su nivel de glucosa en sangre regularmente.

Cómo manipular NovoRapid FlexPen

Lea cuidadosamente las Instrucciones de uso de NovoRapid solución inyectable en FlexPen. El dispositivo debe utilizarse como se describe en las instrucciones sobre cómo usar NovoRapid .

NovoRapid , FlexPen, NovoFine® y NovoTwist® son marcas registradas propiedad de Novo Nordisk A/S, Dinamarca

© 2018

Novo Nordisk A/S

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL NOVORAPID SOLUCIÓN INYECTABLE 100 U/mL

Instrucciones de uso de NovoRapid solución inyectable en FlexPen

Lea cuidadosamente las siguientes indicaciones antes de utilizar FlexPen. Si no sigue las instrucciones detenidamente, puede que reciba muy poca o demasiada cantidad de insulina, lo que puede provocar niveles de glucosa en sangre demasiado altos o demasiado bajos.

Su FlexPen es un dispositivo prellenado dosificador de insulina. Se pueden seleccionar dosis de 1 a 60 unidades, en incrementos de 1 unidad. FlexPen está diseñado para ser utilizado con las agujas desechables NovoFine® o NovoTwist® de una longitud de hasta 8 mm. Como medida de precaución, siempre lleve un dispositivo de suministro de insulina como repuesto para el caso de que FlexPen se pierda o dañe.



Cuidado del dispositivo

Su FlexPen debe manejarse con cuidado.

Si se cae, daña o golpea, hay riesgo de que se pierda insulina. Esto puede ocasionar que se administren dosis inexactas, lo que puede provocar niveles de glucosa en sangre demasiado altos o demasiado bajo.

Puede limpiar la parte exterior de su FlexPen con un algodón impregnado en alcohol. No debe sumergirlo, lavarlo ni lubricarlo, ya que se puede dañar el dispositivo.

No rellene su FlexPen.

Preparación de NovoRapid FlexPen

Verifique el nombre y la etiqueta de color de su dispositivo para asegurarse de que su FlexPen contiene el tipo correcto de insulina. Esto tiene especial importancia si usa varios tipos de insulina. Si se administra un tipo incorrecto de insulina, su nivel de glucosa en sangre puede subir o bajar demasiado.

A

Retire la tapa del dispositivo.



FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL NOVORAPID SOLUCIÓN INYECTABLE 100 U/mL

B

Retire la lengüeta de papel de una aguja desechable nueva.

Enrosque la aguja recta y firmemente en su FlexPen.



C

Retire la tapa exterior grande de la aguja y guárdela para más tarde.



D

Retire la tapa interior de la aguja y descártela.

Nunca trate de volver a colocar la tapa interior de la aguja. Podría pincharse con esta.



- ⚠ Utilice siempre una aguja nueva para cada inyección. Esto reduce el riesgo de contaminación, infección, pérdida de insulina, agujas obstruidas y dosis inexactas.
- ⚠ Tenga cuidado de no doblar o dañar la aguja antes de su uso.

Verificación del flujo de insulina

Antes de cada inyección, pueden quedar retenidas pequeñas cantidades de aire en el cartucho durante el uso normal. Siga los siguientes pasos para evitar la inyección de aire y asegurar una dosificación adecuada:

E

Gire el selector de dosis para seleccionar 2 unidades.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL NOVORAPID SOLUCIÓN INYECTABLE 100 U/mL



F

Sujete su FlexPen con la aguja apuntando hacia arriba y golpee el cartucho suavemente con el dedo unas cuantas veces para hacer que las burbujas de aire se acumulen en la parte superior del cartucho.



G

Manteniendo la aguja hacia arriba, presione el botón pulsador a fondo. El selector de dosis vuelve a 0.

Una gota de insulina debe aparecer en la punta de la aguja. Si no es así, cambie la aguja y repita el procedimiento no más de 6 veces.

Si no aparece una gota de insulina, el dispositivo está defectuoso y debe utilizar uno nuevo.



- ⚠ Asegúrese siempre de que aparezca la gota en la punta de la aguja antes de inyectarse. Esto garantiza que hay flujo de insulina. Si no aparece ninguna gota, no se inyectará insulina, aun cuando el contador de dosis pudiera moverse. Esto puede indicar que la aguja está obstruida o dañada.
- ⚠ Siempre verifique el flujo antes de inyectar. Si no verifica el flujo, es posible que se administre muy poca insulina o nada de insulina, lo cual puede conducir a un nivel de azúcar en sangre demasiado alto.

Selección de la dosis

Verifique que el selector de dosis está ajustado en 0.

H

Gire el selector de dosis para seleccionar el número de unidades que necesita inyectarse.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL NOVORAPID SOLUCIÓN INYECTABLE 100 U/mL

La dosis se puede corregir hacia adelante y hacia atrás girando el selector de dosis en cualquier dirección hasta que la dosis corregida esté alineada con el indicador de dosis. Cuando gire el selector de dosis, tenga cuidado de no presionar el botón pulsador ya que la insulina puede salir.

No puede seleccionar una dosis mayor que el número de unidades que quedan en el cartucho.



- △ Siempre use el selector de dosis y el indicador de dosis para ver cuántas unidades seleccionó antes de inyectar la insulina.
- △ No cuente los sonidos que emite el dispositivo. Si selecciona e inyecta la dosis incorrecta, su nivel de glucosa en sangre puede subir o bajar demasiado. No use la escala residual; esta solo indica en forma aproximada cuánta insulina queda en el dispositivo.

Inyección

Inserte la aguja bajo su piel. Utilice la técnica de inyección indicada por su médico o enfermera.

I

Inyecte la dosis presionando el botón pulsador hasta el fondo de tal forma que el 0 quede alineado con el indicador de dosis. Tenga cuidado de presionar el botón pulsador solamente cuando se esté inyectando.

Al girar el selector de dosis no inyectará insulina.



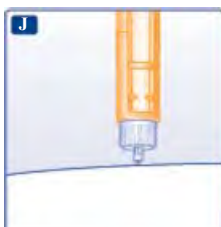
J

Mantenga el botón pulsador completamente presionado y deje que la aguja permanezca debajo de la piel por lo menos durante 6 segundos; Así recibirá la dosis completa.

Retire la aguja de la piel y luego suelte el botón pulsador.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL NOVORAPID SOLUCIÓN INYECTABLE 100 U/mL

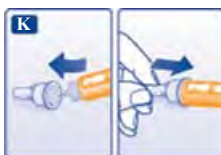
Asegúrese siempre de que el selector de dosis regrese a 0 tras la inyección. Si el selector de dosis se detiene antes de regresar a 0, eso implica que la dosis no se ha administrado por completo, lo cual puede conducir a un nivel de azúcar en sangre demasiado alto.



K

Coloque la aguja dentro de la tapa exterior grande sin tocarla. Cuando la aguja esté tapada, presione con cuidado la tapa exterior grande y luego desenrosque la aguja.

Descártela con cuidado y coloque la tapa del dispositivo nuevamente.



- ⚠ Siempre extraiga la aguja después de cada inyección y conserve su FlexPen sin la aguja puesta. Esto reduce el riesgo de contaminación, infección, filtración de insulina, agujas obstruidas y dosificación inexacta.

Información adicional importante

- ⚠ Las personas que atienden a estos pacientes deben tener mucho cuidado cuando manejan agujas usadas para reducir el riesgo de pinchazos e infecciones cruzadas.
- ⚠ Descarte su FlexPen usado con cuidado sin dejar la aguja puesta.
- ⚠ Nunca comparta su dispositivo ni sus agujas con otras personas. Esto podría ocasionar infecciones cruzadas.
- ⚠ Nunca comparta su dispositivo con otras personas. Su medicamento podría ser perjudicial para la salud de otras personas.
- ⚠ Mantenga siempre el dispositivo y las agujas fuera de la vista y del alcance de otras personas, en especial, niños.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL NOVORAPID SOLUCIÓN INYECTABLE 100 U/mL

NovoRapid Penfill

100 U/mL solución inyectable en cartucho

Composición cualitativa y cuantitativa

1 mL de solución contiene 100 U de insulina asparta* (equivalente a 3,5 mg).

1 cartucho contiene 3 mL equivalentes a 300 U.

* La insulina asparta se obtiene por tecnología de ADN recombinante en *Saccharomyces cerevisiae*.

Forma farmacéutica

Solución inyectable en cartucho. Penfill

Solución transparente, incolora y acuosa.

Indicaciones terapéuticas

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

Posología

NovoRapid es un análogo de insulina de acción rápida. La dosis de NovoRapid es individual y se determina según las necesidades del paciente. Normalmente debe utilizarse en combinación con insulina de acción intermedia o prolongada administrada al menos una vez al día. Se recomienda monitorizar la glucosa en sangre y ajustar la dosis de insulina para conseguir un control glucémico óptimo.

El requerimiento individual de insulina en adultos y niños suele estar entre 0,5 y 1,0 U/kg/día. En un régimen de tratamiento bolo-basal, un 50–70% de este requerimiento puede proceder de NovoRapid y el restante proceder de una insulina de acción intermedia o prolongada.

Puede ser necesario ajustar la dosis si el paciente aumenta su actividad física, cambia su dieta habitual o sufre una enfermedad concomitante.

NovoRapid posee un inicio de acción más rápido y una duración del efecto más corta que la insulina humana soluble.

Debido al rápido inicio de acción, NovoRapid debe administrarse generalmente inmediatamente antes de una comida. Si es necesario, NovoRapid puede ser administrado luego de una comida.

Debido a la corta duración del efecto, NovoRapid tiene un riesgo menor de episodios de hipoglucemia nocturnos.

Poblaciones especiales

Tal como ocurre con todas las insulinas, es necesario intensificar el control glucémico y ajustar individualmente la dosis de Insulina asparta en pacientes mayores y pacientes con insuficiencia renal o hepática.

Uso en pediatría

NovoRapid puede ser usada en vez de insulina humana soluble en niños y adolescentes de 1 año de edad en adelante, en los casos en que un rápido inicio de la acción pueda resultar beneficioso. Por ejemplo en el momento de inyectarse en relación con las comidas. No ha sido establecida la seguridad y eficacia de NovoRapid en niños menores de 1 año de edad. No se dispone de datos.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL NOVORAPID SOLUCIÓN INYECTABLE 100 U/mL

Cambio desde otras insulinas

Cuando se realice un cambio desde otras insulinas puede ser necesario ajustar la dosis de NovoRapid y de la insulina basal.

Forma de administración

NovoRapid se administra mediante inyección subcutánea en la pared abdominal, el muslo, la zona superior del brazo o la región deltoidea o glútea. Los lugares de inyección siempre deben rotarse dentro de la misma zona. Al igual que ocurre con todas las insulinas, la inyección subcutánea en la pared abdominal asegura una absorción más rápida que en otros lugares de inyección.

La duración de la acción variará dependiendo de la dosis, el lugar de la inyección, la circulación sanguínea, la temperatura y el nivel de actividad física.

NovoRapid Penfill ha sido diseñado para ser usado con sistemas de administración de insulina de Novo Nordisk y con agujas NovoFine® o NovoTwist®.

NovoRapid Penfill viene acompañado con un prospecto de información con instrucciones detalladas de uso.

Perfusión subcutánea continua de insulina (PSCI):

NovoRapid puede utilizarse para la perfusión subcutánea continua de insulina (PSCI) en bombas de perfusión de insulina. PSCI se debe administrar en la pared abdominal. Las zonas para realizar la perfusión se deben rotar.

Cuando se utiliza en una bomba de perfusión de insulina, NovoRapid no debe mezclarse con otras insulinas.

Los pacientes que utilizan PSCI deben ser instruidos en el uso de la bomba y utilizar el depósito y catéter correcto para la bomba. El equipo de perfusión (catéter y aguja) se debe cambiar de acuerdo con las instrucciones suministradas en el prospecto que acompaña al equipo de perfusión.

Los pacientes que se administran NovoRapid por PSCI deben tener siempre a mano un método de liberación de insulina alternativo para poder usarlo en caso que la bomba falle.

Administración por vía intravenosa:

Si es necesario, NovoRapid se puede administrar por vía intravenosa, lo que debe ser realizado por un médico u otro profesional de la salud.

Para administración vía intravenosa, los sistemas de perfusión con NovoRapid 100 U/mL son estables a temperatura ambiente durante 24 horas en concentraciones de 0,05 U/mL a 1,0 U/mL de insulina asparta en fluidos de perfusión 0,9% cloruro sódico, 5% dextrosa o 10% dextrosa incluyendo 40 mmol/l de cloruro potásico, utilizando bolsas de perfusión de polipropileno.

Aunque NovoRapid sea estable con el tiempo, una cierta cantidad de insulina será inicialmente adsorbida al material de la bolsa de perfusión. Es necesaria la monitorización de la glucosa en sangre durante la perfusión de insulina.

Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL NOVORAPID SOLUCIÓN INYECTABLE 100 U/mL

Advertencias y precauciones especiales de empleo

El paciente debe consultar a su médico antes de viajar a diferentes zonas horarias ya que esto podría suponer que el paciente tenga que utilizar la insulina y comer a horas distintas.

Hiper glucemia

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

Hipoglucemia

La omisión de una comida o el ejercicio físico intenso no previsto pueden producir 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.

Puede producirse una hipoglucemia si la dosis de insulina es demasiado alta en comparación con el requerimiento de insulina.

Los pacientes cuyo control glucémico mejora en gran medida, por ejemplo, por medio de terapia de insulina intensiva, pueden experimentar un cambio en sus síntomas habituales de aviso de hipoglucemia y deben ser avisados de esta posibilidad. Los síntomas de aviso habituales pueden desaparecer en los pacientes con diabetes de larga duración.

Una consecuencia de las propiedades farmacodinámicas de los análogos de insulina de acción rápida, es que si se produce una hipoglucemia, ésta puede ocurrir más rápidamente después de la inyección que en el caso de la insulina humana soluble.

Como NovoRapid debe administrarse en relación inmediata con una comida, debe tenerse en cuenta el rápido inicio de la acción en pacientes con enfermedades concomitantes o que reciben tratamiento con medicamentos, en los que puede esperarse una absorción retardada del alimento.

Las enfermedades concomitantes, especialmente las infecciones y situaciones febriles, por regla general aumentan el requerimiento de insulina del paciente. Las enfermedades concomitantes de los riñones, hígado o que afecten la glándula adrenal, pituitaria o tiroidea pueden requerir cambios en la dosis de insulina.

Cuando los pacientes cambian entre diferentes tipos de insulina, los síntomas iniciales de aviso de hipoglucemia pueden cambiar o ser menos pronunciados que aquellos experimentados con su anterior insulina.

Cambio desde otras insulinas

El cambio de un paciente a otro tipo o marca de insulina (por ej. concentración o fabricante) se debe realizar bajo estricta supervisión médica y pueden necesitar un mayor número de inyecciones diarias o un cambio en la dosis en comparación con la dosis utilizada con sus insulinas habituales. Si es necesario un ajuste, este se puede realizar con la primera dosis o bien durante las primeras semanas o meses.

Reacciones en el lugar de inyección

Como con cualquier terapia de insulina, pueden producirse reacciones en el lugar de inyección que incluyen dolor, enrojecimiento, ronchas, inflamación, hinchazón y picazón. La continua rotación de la zona de inyección dentro de un área determinada reduce el riesgo del desarrollo de estas reacciones.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL NOVORAPID SOLUCIÓN INYECTABLE 100 U/mL

Las reacciones normalmente desaparecen en unos pocos días o unas pocas semanas. En raras ocasiones, las reacciones en la zona de inyección pueden requerir la interrupción de NovoRapid.

Combinación de tiazolidinedionas y productos medicinales que contienen insulina

Se han reportado casos de insuficiencia cardíaca congestiva cuando se utilizaron tiazolidinedionas en combinación con insulina, especialmente en pacientes con factores de riesgo de desarrollar insuficiencia cardíaca congestiva. Esto debe tenerse en cuenta si se considera el tratamiento combinado con tiazolidinedionas y productos medicinales que contienen insulina. Si se usa esa combinación, se debe observar a los pacientes para detectar signos y síntomas de insuficiencia cardíaca congestiva, aumento de peso y edema. En caso de presentarse algún tipo de deterioro de los síntomas cardíacos, debe interrumpirse la administración de tiazolidinedionas.

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 antiinsulina puede precisar un ajuste de la dosis de insulina con el fin de corregir una tendencia a la hiper- o hipoglucemia.

Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

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

Las siguientes sustancias pueden reducir los requerimientos de insulina del paciente:

Antidiabéticos orales (ADO), inhibidores de la monoamino oxidasa (IMAO), betabloqueadores, inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (IECA), salicilatos, esteroides anabolizantes y sulfonamidas.

Las siguientes sustancias pueden aumentar los requerimientos de insulina del paciente:

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

Los betabloqueadores pueden enmascarar los síntomas hipoglucémicos.

Octreotida y lanreotida pueden aumentar o reducir los requerimientos de insulina.

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

Embarazo

NovoRapid (insulina asparta) se puede utilizar durante el embarazo. Los datos procedentes de dos ensayos clínicos controlados randomizados (322 y 27 embarazadas expuestas) no mostraron ningún efecto adverso de la insulina asparta sobre el embarazo o sobre la salud de los fetos/recién nacidos cuando se compararon a la insulina humana (ver *Propiedades farmacodinámicas*).

Se recomienda intensificar el control de la glucemia y la monitorización de mujeres embarazadas con diabetes durante todo el embarazo y cuando se planifica el mismo. Los requerimientos de insulina

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL NOVORAPID SOLUCIÓN INYECTABLE 100 U/mL

normalmente caen en el primer trimestre y aumentan posteriormente durante el segundo y tercer trimestre. Normalmente después del parto, los requerimientos de insulina vuelven rápidamente a los niveles previos al embarazo.

Lactancia

No hay restricciones en cuanto al tratamiento con NovoRapid en mujeres en período de lactancia. La insulino terapia de la madre no presenta riesgos para el niño lactante. Sin embargo, puede resultar necesario ajustar la dosis de NovoRapid.

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 ser causa de riesgo en situaciones que precisen un estado especial de alerta (por ej. conducir automóviles u operar 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 considerará la conveniencia de conducir en estas circunstancias.

Reacciones adversas

a. Resumen del perfil de seguridad

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

La reacción adversa informada con mayor frecuencia durante el tratamiento es la hipoglucemia. Las frecuencias de la hipoglucemia varían según la población de pacientes, los regímenes de dosis y el nivel de control glucémico, ver la sección c que figura a continuación.

Al comienzo del tratamiento con insulina, pueden presentarse anomalías de refracción, edema y reacciones en el sitio de la inyección (dolor, enrojecimiento, sarpullido, inflamación, hematomas, hinchazón y picazón en el sitio de la inyección). Estas reacciones en general son de carácter transitorio. La rápida mejoría del control del nivel de la glucosa en sangre puede estar asociada con neuropatía dolorosa aguda, que con frecuencia es reversible. La intensificación de la terapia con insulina con una abrupta mejoría del control glucémico puede estar asociada con un empeoramiento temporario de la retinopatía diabética, mientras que el mejor control glucémico a largo plazo disminuye el riesgo de progresión de la retinopatía diabética.

b. Lista tabulada de reacciones adversas

Las reacciones adversas que se enumeran a continuación se basan en los datos de estudios clínicos y de acuerdo a la Clasificación de sistemas de órganos de MedDRA. Las categorías de la frecuencia se definen de acuerdo con la siguiente convención: Muy común ($\geq 1/10$); común ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco común ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$); raro ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$); muy raro ($< 1/10.000$); desconocido (no se puede estimar a partir de los datos disponibles).

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
NOVORAPID SOLUCIÓN INYECTABLE 100 U/mL**

Trastornos del sistema inmune	Poco común – Urticaria, exantema, erupciones
	Muy raro – Reacciones anafilácticas*
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Muy común – Hipoglucemia*
Trastornos del sistema nervioso	Raro – Neuropatía periférica (neuropatía dolorosa)
Trastornos en los ojos	Poco común – Trastornos de la refracción
	Poco común – Retinopatía diabética
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Poco común – Lipodistrofia*
Trastornos generales y condiciones del sitio de administración	Poco común – Reacciones en el sitio de inyección
	Poco común – Edema

* ver la sección c

c. Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Reacciones anafilácticas

La aparición de reacciones generalizadas de hipersensibilidad (que incluyen exantema cutáneo generalizado, picazón, sudoración, malestar gastrointestinal, edema angioneurótico, dificultades para respirar, palpitaciones y disminución de la tensión arterial) es muy rara pero puede ser potencialmente mortal.

Hipoglucemia

La reacción adversa informada con mayor frecuencia es la hipoglucemia. Puede presentarse si la dosis de insulina es demasiado alta respecto de la necesidad de insulina. La hipoglucemia severa puede causar inconsciencia y/o convulsiones y puede dar origen a un deterioro temporario o permanente de la función cerebral o incluso la muerte. Los síntomas de hipoglucemia en general se presentan de manera repentina. Pueden incluir sudoración fría, piel pálida y fría, fatiga, nerviosismo o temblores, ansiedad, cansancio o debilidad inusual, confusión, dificultad para concentrarse, somnolencia, exceso de apetito, cambios en la visión, dolor de cabeza, náuseas y palpitaciones.

En los estudios clínicos, la frecuencia de hipoglucemia varió según la población de pacientes, los regímenes de dosis y el nivel de control glucémico. Durante los estudios clínicos, los índices generales de hipoglucemia no difirieron entre los pacientes tratados con insulina asparta en comparación con la insulina humana.

Lipodistrofia

La lipodistrofia se informa como poco común. Puede presentarse lipodistrofia en el sitio de la inyección.

Sobredosis

No es posible definir específicamente la sobredosis de insulina, sin embargo, se puede desarrollar hipoglucemia en fases secuenciales si se administran dosis muy altas en relación con los requerimientos del paciente:

- Los episodios hipoglucémicos leves pueden tratarse con la administración por vía oral de glucosa o productos de alto contenido en azúcar. Por lo tanto, se recomienda que el paciente diabético lleve siempre productos que contengan azúcar.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL NOVORAPID SOLUCIÓN INYECTABLE 100 U/mL

- Los episodios hipoglucémicos graves con pérdida del conocimiento, pueden tratarse con inyección intramuscular o subcutánea de glucagón (0,5 a 1 mg) administrada por una persona entrenada, o bien glucosa intravenosa, si es necesario, administrada por un médico u otro profesional de la salud. También debe administrarse glucosa intravenosa si el paciente no responde al glucagón en 10 a 15 minutos.
Cuando el paciente recupere la consciencia, se recomienda administrar le hidratos de carbono por vía oral para evitar una recidiva.

Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Drogas utilizadas en diabetes. Insulinas y análogos para inyección de acción rápida. Código ATC: A10AB05.

Mecanismo de acción

NovoRapid produce un inicio de la acción más rápido que la insulina humana soluble así como una concentración de glucosa más baja, en evaluaciones realizadas durante las primeras 4 horas después de una comida. La duración de acción de NovoRapid es más breve que la de la insulina humana tras la inyección subcutánea.

Cuando NovoRapid se inyecta por vía subcutánea, la acción se inicia a los 10 o 20 minutos de la inyección. El efecto máximo se alcanza entre 1 y 3 horas después de la inyección. La duración de acción es de 3 a 5 horas.

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

Adultos: 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. En dos ensayos a largo plazo, abiertos, en pacientes con diabetes tipo 1, que incluían 1.070 y 884 pacientes respectivamente, NovoRapid redujo la hemoglobina glicada 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.

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.

Pacientes de edad avanzada: se ha realizado un ensayo clínico randomizado, doble ciego, cruzado PK/PD, comparando insulina asparta con insulina humana soluble, en pacientes ancianos con diabetes tipo 2.

Niños y adolescentes: cuando se administró a niños, NovoRapid mostró un control de la glucosa a largo plazo similar comparado con la insulina humana soluble.

En estudios clínicos realizados en niños y adolescentes de 2 a 17 años de edad, el perfil farmacodinámico de la insulina asparta en niños fue similar al que se observó 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

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL NOVORAPID SOLUCIÓN INYECTABLE 100 U/mL

años de edad. Se observaron mejoras en la HbA_{1c} y los perfiles de seguridad fueron comparables entre todos los grupos de edad.

Embarazo: un estudio clínico que comparó la seguridad y la eficacia de la insulina asparta vs la insulina humana soluble en el tratamiento de mujeres embarazadas con diabetes tipo 1 (322 embarazos expuestos) no indicó ningún efecto adverso con la insulina asparta en el embarazo o en la salud del feto/neonato.

Además, los datos provenientes de un estudio clínico que incluyó a 27 mujeres con diabetes gestacional randomizadas al tratamiento con insulina asparta vs insulina humana soluble mostraron perfiles de seguridad similares entre los tratamientos así como una mejoría significativa en el control de la glucosa postprandial en el grupo tratado con insulina asparta.

Propiedades farmacocinéticas

En NovoRapid, la sustitución del aminoácido prolina por ácido aspártico en la posición B28 reduce la tendencia a formar hexámeros como se observa con la insulina humana soluble. Por lo tanto, NovoRapid se absorbe más rápidamente desde la capa subcutánea que la insulina humana soluble.

El tiempo transcurrido hasta alcanzar la concentración máxima es, en promedio, la mitad del tiempo transcurrido con la insulina humana soluble. Se alcanzó una media de la concentración plasmática máxima de 492 pmol/l 40 minutos después de una dosis subcutánea de 0,15 U/kg de peso corporal en pacientes con diabetes tipo 1. Las concentraciones de insulina retornaron al nivel basal alrededor de 4 a 6 horas después de la dosis. La velocidad de absorción fue algo más lenta en pacientes con diabetes tipo 2, dando como resultado una C_{máx} menor (352 ± 240 pmol/l) y más tarde t_{máx} (60 minutos). La variabilidad intraindividual en el tiempo transcurrido hasta la concentración máxima es significativamente menor para NovoRapid que para la insulina humana soluble, mientras que la variabilidad intraindividual en la C_{máx} para NovoRapid es mayor.

Niños y adolescentes: las propiedades farmacocinéticas y farmacodinámicas de NovoRapid fueron investigadas en niños y adolescentes con diabetes tipo 1. La insulina asparta se absorbió rápidamente en ambos grupos de edad, con una t_{máx} similar como en los adultos. Sin embargo, la C_{máx} difirió entre los grupos de edad, enfatizando la importancia del ajuste individual de NovoRapid.

Pacientes de edad avanzada: las diferencias relativas en las propiedades farmacocinéticas entre la insulina asparta y la insulina humana soluble en los pacientes de edad avanzada con diabetes tipo 2, fueron similares a las observadas en los pacientes sanos y en los pacientes más jóvenes con diabetes. Se observó una menor velocidad de absorción en los pacientes de edad avanzada, que causó un t_{máx} posterior (82 minutos), mientras que el nivel de C_{máx} fue similar al observado en pacientes más jóvenes con diabetes tipo 2 y levemente menor que el de los pacientes con diabetes tipo 1.

Deterioro de la función hepática: en pacientes con deterioro de la función hepática, el t_{máx} se demoró hasta alrededor de 85 min (50 min. en pacientes con función hepática normal) mientras que el AUC, la C_{máx} y el CL/F fueron similares.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL NOVORAPID SOLUCIÓN INYECTABLE 100 U/mL

Deterioro de la función renal: se realizó un estudio de farmacocinética de dosis única con insulina asparta en 18 pacientes con función renal normal a deterioro severo de la función renal. No se hallaron efectos evidentes en los valores del clearance de creatinina sobre el AUC, la $C_{m\acute{a}x}$, el CL/F y el $t_{m\acute{a}x}$ de la insulina asparta. Los datos fueron limitados en pacientes con deterioro moderado y severo de la función renal. No se investigaron pacientes con insuficiencia renal requiriendo tratamiento de diálisis.

Datos preclínicos de seguridad

Los datos no clínicos no revelan riesgos especiales para los seres humanos en base a estudios convencionales de farmacología de seguridad, toxicidad de dosis reiteradas, genotoxicidad o toxicidad en la reproducción.

En los estudios *in vitro*, incluidos los sitios de unión a insulina y al receptor de IGF-1 y los efectos sobre el crecimiento celular, la insulina asparta se comportó de una manera que se asemejaba mucho a la de la insulina humana. Los estudios también demuestran que la disociación de la unión al receptor de insulina de la insulina asparta es equivalente a la de la insulina humana.

Lista de excipientes COLOCAR LISTADO CUALITATIVO SEGÚN FÓRMULA VIGENTE

Incompatibilidades

Las sustancias agregadas a NovoRapid pueden provocar la degradación de la insulina asparta.

Este producto no debe diluirse o mezclarse con otros productos, excepto los líquidos para infusión descritos en la sección *Posología*.

Precauciones especiales de conservación

Antes de abrir: Conservar en refrigerador (entre 2°C y 8°C). Mantener alejado del elemento enfriador.

Durante el uso o cuando se lleva como repuesto: No refrigerar. Conservar bajo 30°C. Usar dentro de 4 semanas.

No congelar.

Conservar el cartucho dentro del embalaje para protegerlo de la luz.

NovoRapid debe estar protegido del calor y la luz excesivos.

La fecha de caducidad está impresa en la etiqueta y el estuche.

Naturaleza y contenido del envase

3 mL de solución en **SEGÚN LO APROBADO EN REGISTRO SANITARIO**

Envases de **X** cartuchos. Puede que no todos los tamaños de envases estén comercializados.

Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Las agujas y NovoRapid Penfill deben ser utilizados por una sola persona. El cartucho no debe rellenarse.

NovoRapid no debe utilizarse si no tiene un aspecto claro e incoloro o si se ha congelado.

Se debe advertir al paciente que deseche la aguja después de cada inyección.

NovoRapid se puede utilizar en un sistema de bomba de perfusión (PSCI) según se ha descrito en la sección *Método de Administración*. Se han evaluado los catéteres en los que la superficie interior está hecha de polietileno o poliolefina y se han encontrado compatibles con el uso en bombas.

En caso de emergencia en pacientes en tratamiento con NovoRapid (hospitalización o mal funcionamiento del dispositivo), se puede extraer NovoRapid del cartucho con una jeringa de insulina 100U.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL NOVORAPID SOLUCIÓN INYECTABLE 100 U/mL

Fabricado por: SEGÚN LO APROBADO EN REGISTRO SANITARIO

NovoRapid Solución inyectable en cartucho. Penfill INSTRUCCIONES DE USO PARA EL PACIENTE

No use NovoRapid

- ▶ Si es alérgico (hipersensible) a la insulina asparta o a alguno de los demás ingredientes de NovoRapid.
- ▶ Si sospecha que está comenzando un episodio de hipoglucemia (bajo nivel de azúcar en sangre).
- ▶ Si el cartucho o el dispositivo que contiene el cartucho se cae, daña o rompe.
- ▶ Si no ha sido conservado correctamente o si fue congelado.
- ▶ Si la insulina no tiene un aspecto transparente e incoloro.

Antes de usar NovoRapid

- ▶ Controle la etiqueta para asegurarse de que sea el tipo de insulina correcto.
- ▶ Siempre revise el cartucho, incluyendo el tapón de hule. No lo utilice si observa algún daño o si hay un espacio entre el tapón de hule y la banda blanca de la etiqueta. Devuélvalo el producto a su proveedor. Consulte en el manual del sistema de inyección para mayores instrucciones.
- ▶ Siempre use una aguja nueva en cada inyección para evitar la contaminación.
- ▶ No se deben compartir las agujas ni NovoRapid Penfill.

Método de administración

NovoRapid es para inyección bajo la piel (subcutánea) o para infusión continua en un sistema de administración por bomba. NovoRapid puede también administrarse si es necesario por vía intravenosa por un médico u otro profesional de la salud. Nunca inyecte su insulina directamente en el músculo (intramuscular).

Siempre varíe los lugares de inyección dentro de la misma región para reducir el riesgo de desarrollar abultamientos o marcas en la piel. Los mejores lugares para aplicarse la inyección son: la parte frontal de su cintura (abdomen), los antebrazos o la parte frontal de sus muslos. Su insulina actuará más rápidamente si se inyecta en la cintura. Se recomienda que mida su nivel de glucosa en sangre regularmente.

Cómo inyectar esta insulina

- ▶ Inyecte la insulina debajo de la piel. Use la técnica de inyección recomendada por el médico o la enfermera y que se describe en el manual del sistema de inyección.
- ▶ Mantenga la aguja debajo de la piel durante 6 segundos. Mantenga el botón presionado hasta el fondo hasta que se haya extraído la aguja. Esto asegurará la administración correcta y limitará que un posible flujo de sangre ingrese en la aguja o en el tanque de insulina.
- ▶ Después de cada inyección asegúrese de retirar y descartar la aguja y conservar NovoRapid sin la aguja incorporada. De otro modo, el líquido podría gotear, lo cual puede generar dosis inexactas.

No rellene el cartucho.

NovoRapid Penfill está diseñado para ser utilizado con los sistemas de administración de insulina de Novo Nordisk y las agujas NovoFine® o NovoTwist®.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
NOVORAPID SOLUCIÓN INYECTABLE 100 U/mL**

Si usted está siendo tratado con NovoRapid Penfill y otro cartucho Penfill de insulina, debe utilizar dos sistemas de administración de insulina, uno para cada tipo de insulina.

Como medida de precaución, lleve siempre un sistema de administración de insulina de repuesto por si su Penfill llegara a perderse o dañarse.

*NovoRapid, Penfill, NovoFine y NovoTwist
son marcas registradas propiedad de
Novo Nordisk A/S, Dinamarca*

© 2017

Novo Nordisk A/S

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
NOVORAPID SOLUCIÓN INYECTABLE 100 U/mL****NovoRapid**

100 U/mL solución inyectable en vial

Composición cualitativa y cuantitativa

1 mL de solución contiene 100 U de insulina asparta* (equivalente a 3,5 mg).

1 vial contiene 10 mL equivalentes a 1.000 U.

* La insulina asparta se obtiene por tecnología de ADN recombinante en *Saccharomyces cerevisiae*.

Forma farmacéutica

Solución transparente, incolora y acuosa para inyección en vial.

Indicaciones terapéuticas

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

Posología

NovoRapid es un análogo de insulina de acción rápida.

La dosis de NovoRapid es individual y se determina según las necesidades del paciente. Normalmente debe utilizarse en combinación con insulina de acción intermedia o prolongada administrada al menos una vez al día. Se recomienda monitorizar la glucosa en sangre y ajustar la dosis de insulina para conseguir un control glucémico óptimo.

El requerimiento individual de insulina en adultos y en niños suele estar entre 0,5 y 1,0 U/kg/día. En un régimen de tratamiento bolo-basal, un 50–70% de este requerimiento puede proceder de NovoRapid y el restante proceder de una insulina de acción intermedia o prolongada.

Puede ser necesario ajustar la dosis si el paciente aumenta su actividad física, cambia su dieta habitual o sufre una enfermedad concomitante.

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

Dado que el inicio de acción es más rápido, NovoRapid, por lo general, debe administrarse inmediatamente antes de las comidas. Cuando sea necesario, NovoRapid puede ser administrado poco después de las comidas.

Debido a su corta duración, NovoRapid tiene un bajo riesgo de causar episodios de hipoglucemia nocturna.

Poblaciones especiales

Tal como ocurre con todas las insulinas, es necesario intensificar el control glucémico y ajustar individualmente la dosis de insulina asparta en pacientes mayores y pacientes con insuficiencia renal o hepática.

Uso en pediatría

NovoRapid puede ser usada en vez de insulina humana soluble en niños y adolescentes de 1 año de edad en adelante, en los casos en que un rápido inicio de la acción pueda resultar beneficioso. Por ejemplo en el momento de inyectarse en relación con las comidas. No ha sido establecida la seguridad y eficacia de NovoRapid en niños menores de 1 año de edad. No se dispone de datos.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL NOVORAPID SOLUCIÓN INYECTABLE 100 U/mL

Cambio desde otras insulinas

Cuando se realice un cambio desde otras insulinas puede ser necesario ajustar la dosis de NovoRapid y de la insulina basal.

Forma de administración

NovoRapid se administra mediante inyección subcutánea en la pared abdominal, el muslo, la zona superior del brazo o la región deltoidea o glútea. Los lugares de inyección siempre deben rotarse dentro de la misma zona para reducir el riesgo de lipodistrofia. Al igual que ocurre con todas las insulinas, la inyección subcutánea en la pared abdominal asegura una absorción más rápida que en otros lugares de inyección.

La duración de acción variará dependiendo de la dosis, el lugar de la inyección, la circulación sanguínea, la temperatura y el nivel de actividad física. Sin embargo, el inicio de acción más rápido que la insulina humana soluble se mantiene independientemente del lugar de inyección.

Los viales de NovoRapid son para usar con jeringas de insulina con la correspondiente escala de unidades. Ver también la sección *Incompatibilidades*.

Perfusión subcutánea continua de insulina (PSCI):

NovoRapid puede utilizarse para la perfusión subcutánea continua de insulina (PSCI) en bombas de perfusión de insulina. PSCI se debe administrar en la pared abdominal. Las zonas para realizar la perfusión se deben rotar.

Cuando se utiliza en una bomba de perfusión de insulina, NovoRapid no debe mezclarse con otras insulinas.

Los pacientes que utilizan PSCI deben ser instruidos en el uso de la bomba y utilizar el depósito y catéter correcto para la bomba. El equipo de perfusión (catéter y aguja) se debe cambiar de acuerdo con las instrucciones suministradas en el prospecto que acompaña al equipo de perfusión.

Los pacientes que se administran NovoRapid por PSCI deben tener siempre a mano un método de liberación de insulina alternativo para poder usarlo en caso que la bomba falle.

Administración por vía intravenosa:

Si es necesario, NovoRapid se puede administrar por vía intravenosa, lo que debe ser realizado por un médico u otro profesional de la salud.

Para administración vía intravenosa, los sistemas de perfusión con NovoRapid 100 U/mL son estables a temperatura ambiente durante 24 horas en concentraciones de 0,05 U/mL a 1,0 U/mL de insulina asparta en fluidos de perfusión 0,9% cloruro sódico, 5% dextrosa o 10% dextrosa incluyendo 40 mmol/l de cloruro potásico, utilizando bolsas de perfusión de polipropileno.

Aunque NovoRapid sea estable con el tiempo, una cierta cantidad de insulina será inicialmente adsorbida al material de la bolsa de perfusión.

Es necesaria la monitorización de la glucosa en sangre durante la perfusión de insulina.

Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.

Advertencias y precauciones especiales de empleo

El paciente debe consultar a su médico antes de viajar a diferentes zonas horarias ya que esto podría suponer que el paciente tenga que utilizar la insulina y comer a horas distintas.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL NOVORAPID SOLUCIÓN INYECTABLE 100 U/mL

Hiper glucemia

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

Hipog lucemia

La omisión de una comida o el ejercicio físico intenso no previsto pueden producir hipog lucemia.

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 hipog lucemia.

Puede producirse una hipog lucemia si la dosis de insulina es demasiado alta en comparación con el requerimiento de insulina.

Los pacientes cuyo control glucémico mejora en gran medida, por ejemplo, por medio de terapia de insulina intensiva, pueden experimentar un cambio en sus síntomas habituales de aviso de hipog lucemia y deben ser avisados de esta posibilidad. Los síntomas de aviso habituales pueden desaparecer en los pacientes con diabetes de larga duración.

Una consecuencia de las propiedades farmacodinámicas de los análogos de insulina de acción rápida, es que si se produce una hipog lucemia, ésta puede ocurrir más rápidamente después de la inyección que en el caso de la insulina humana soluble.

Como NovoRapid debe administrarse en relación inmediata con una comida, debe tenerse en cuenta el rápido inicio de la acción en pacientes con enfermedades concomitantes o que reciben tratamiento con medicamentos, en los que puede esperarse una absorción retardada del alimento.

Las enfermedades concomitantes, especialmente las infecciones y situaciones febriles, por regla general aumentan el requerimiento de insulina del paciente.

Las enfermedades concomitantes de los riñones, hígado o que afecten la glándula adrenal, pituitaria o tiroidea pueden requerir cambios en la dosis de insulina.

Cuando los pacientes cambian entre diferentes tipos de insulina, los síntomas iniciales de aviso de hipog lucemia pueden cambiar o ser menos pronunciados que aquellos experimentados con su anterior insulina.

Cambio desde otras insulinas

El cambio de un paciente a otro tipo o marca de insulina (por ejemplo concentración o fabricante) se debe realizar bajo estricta supervisión médica y pueden necesitar un mayor número de inyecciones diarias o un cambio en la dosis en comparación con la dosis utilizada con sus insulinas habituales. Si es necesario un ajuste, este se puede realizar con la primera dosis o bien durante las primeras semanas o meses.

Reacciones en el lugar de inyección

Como con cualquier terapia de insulina, pueden producirse reacciones en el lugar de inyección que incluyen dolor, enrojecimiento, sarpullido, inflamación, hematomas, hinchazón y picazón. La continua rotación de la zona de inyección dentro de un área determinada reduce el riesgo del desarrollo de estas reacciones.

Las reacciones normalmente desaparecen en unos pocos días o unas pocas semanas. En raras ocasiones, las reacciones en la zona de inyección pueden requerir la interrupción de NovoRapid.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL NOVORAPID SOLUCIÓN INYECTABLE 100 U/mL

Combinación de tiazolidinedionas y productos medicinales que contienen insulina

Se han reportado casos de insuficiencia cardíaca congestiva cuando se utilizaron tiazolidinedionas en combinación con insulina, especialmente en pacientes con factores de riesgo de desarrollar insuficiencia cardíaca congestiva. Esto debe tenerse en cuenta si se considera el tratamiento combinado con tiazolidinedionas y productos medicinales que contienen insulina. Si se usa esa combinación, se debe observar a los pacientes para detectar signos y síntomas de insuficiencia cardíaca congestiva, aumento de peso y edema. En caso de presentarse algún tipo de deterioro de los síntomas cardíacos, debe interrumpirse la administración de tiazolidinedionas.

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 antiinsulina puede precisar un ajuste de la dosis de insulina con el fin de corregir una tendencia a la hiper- o hipoglucemia.

Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

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

Las siguientes sustancias pueden reducir los requerimientos de insulina del paciente:

Antidiabéticos orales (ADO), inhibidores de la monoamino oxidasa (IMAO), betabloqueadores, inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (IECA), salicilatos, esteroides anabolizantes y sulfonamidas.

Las siguientes sustancias pueden aumentar los requerimientos de insulina del paciente:

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

Los betabloqueadores pueden enmascarar los síntomas hipoglucémicos.

Octreotida/lanreotida pueden aumentar o reducir los requerimientos de insulina.

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

Embarazo

NovoRapid (insulina asparta) se puede utilizar durante el embarazo. Los datos procedentes de dos ensayos clínicos controlados randomizados no mostraron ningún efecto adverso de la insulina asparta sobre el embarazo o sobre la salud de los fetos/recién nacidos cuando se compararon a la insulina humana (ver *Propiedades farmacodinámicas*).

Se recomienda intensificar el control de la glucemia y la monitorización de mujeres embarazadas con diabetes durante todo el embarazo y cuando se planifica el mismo. Los requerimientos de insulina normalmente caen en el primer trimestre y aumentan posteriormente durante el segundo y tercer trimestre. Normalmente después del parto, los requerimientos de insulina vuelven rápidamente a los niveles previos al embarazo.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL NOVORAPID SOLUCIÓN INYECTABLE 100 U/mL

Lactancia

No hay restricciones en cuanto al tratamiento con NovoRapid en mujeres en período de lactancia. La insulino terapia de la madre no presenta riesgos para el niño lactante. Sin embargo, puede resultar necesario ajustar la dosis de NovoRapid.

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 ser causa de riesgo en situaciones que precisen un estado especial de alerta (por ej. conducir automóviles u operar 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.

Reacciones adversas

a. Resumen del perfil de seguridad

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

La reacción adversa informada con mayor frecuencia durante el tratamiento es la hipoglucemia. Las frecuencias de la hipoglucemia varían según la población de pacientes, los regímenes de dosis y el nivel de control glucémico, ver la sección c que figura a continuación.

Al comienzo del tratamiento con insulina, pueden presentarse anomalías de refracción, edema y reacciones en el sitio de la inyección (dolor, enrojecimiento, sarpullido, inflamación, hematomas, hinchazón y picazón en el sitio de la inyección). Estas reacciones en general son de carácter transitorio. La rápida mejoría del control del nivel de la glucosa en sangre puede estar asociada con neuropatía dolorosa aguda, que con frecuencia es reversible. La intensificación de la terapia con insulina con una abrupta mejoría del control glucémico puede estar asociada con un empeoramiento temporario de la retinopatía diabética, mientras que el mejor control glucémico a largo plazo disminuye el riesgo de progresión de la retinopatía diabética.

b. Lista tabulada de reacciones adversas

Las reacciones adversas que se enumeran a continuación se basan en los datos de estudios clínicos y de acuerdo a la Clasificación de sistemas de órganos de MedDRA. Las categorías de la frecuencia se definen de acuerdo con la siguiente convención: Muy común ($\geq 1/10$); común ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco común ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$); raro ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$); muy raro ($< 1/10.000$); desconocido (no se puede estimar a partir de los datos disponibles).

Trastornos del sistema inmune	Poco común – Urticaria, exantema, erupciones
	Muy raro – Reacciones anafilácticas*
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Muy común – Hipoglucemia*
Trastornos del sistema nervioso	Raro – Neuropatía periférica (neuropatía dolorosa)
Trastornos en los ojos	Poco común – Trastornos de la refracción

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
NOVORAPID SOLUCIÓN INYECTABLE 100 U/mL**

	Poco común – Retinopatía diabética
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Poco común – Lipodistrofia*
Trastornos generales y condiciones del sitio de administración	Poco común – Reacciones en el sitio de inyección
	Poco común – Edema

* ver la sección c

c. Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Reacciones anafilácticas

La aparición de reacciones generalizadas de hipersensibilidad (que incluyen exantema cutáneo generalizado, picazón, sudoración, malestar gastrointestinal, edema angioneurótico, dificultades para respirar, palpitations y disminución de la tensión arterial) es muy rara pero puede ser potencialmente mortal.

Hipoglucemia

La reacción adversa informada con mayor frecuencia es la hipoglucemia. Puede presentarse si la dosis de insulina es demasiado alta respecto de la necesidad de insulina. La hipoglucemia severa puede causar inconsciencia y/o convulsiones y puede dar origen a un deterioro temporario o permanente de la función cerebral o incluso la muerte. Los síntomas de hipoglucemia en general se presentan de manera repentina. Pueden incluir sudoración fría, piel pálida y fría, fatiga, nerviosismo o temblores, ansiedad, cansancio o debilidad inusual, confusión, dificultad para concentrarse, somnolencia, exceso de apetito, cambios en la visión, dolor de cabeza, náuseas y palpitations.

En los estudios clínicos, la frecuencia de hipoglucemia varió según la población de pacientes, los regímenes de dosis y el nivel de control glucémico. Durante los estudios clínicos, los índices generales de hipoglucemia no difirieron entre los pacientes tratados con insulina asparta en comparación con la insulina humana.

Lipodistrofia

La lipodistrofia se informa como poco común. Puede presentarse lipodistrofia en el sitio de la inyección.

Sobredosis

No es posible definir específicamente la sobredosis de insulina, sin embargo, se puede desarrollar hipoglucemia en fases secuenciales si se administran dosis muy altas en relación con los requerimientos del paciente:

- Los episodios hipoglucémicos leves pueden tratarse con la administración por vía oral de glucosa o productos de alto contenido en azúcar. Por lo tanto, se recomienda que el paciente diabético lleve siempre productos que contengan azúcar.
- Los episodios hipoglucémicos graves con pérdida del conocimiento, pueden tratarse con inyección intramuscular o subcutánea de glucagón (0,5 a 1 mg) administrada por una persona entrenada, o bien glucosa intravenosa, si es necesario, administrada por un médico u otro profesional de la salud. También debe administrarse glucosa intravenosa si el paciente no responde al glucagón en 10 a 15 minutos.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL NOVORAPID SOLUCIÓN INYECTABLE 100 U/mL

Cuando el paciente recupere la consciencia, se recomienda administrarle hidratos de carbono por vía oral para evitar una recidiva.

Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Drogas utilizadas en diabetes. Insulinas y análogos para inyección de acción rápida. Código ATC: A10AB05.

Mecanismo de acción

NovoRapid produce un inicio de la acción más rápido que la insulina humana soluble así como una concentración de glucosa más baja, en evaluaciones realizadas durante las primeras 4 horas después de una comida. La duración de acción de NovoRapid es más breve que la de la insulina humana tras la inyección subcutánea.

Cuando NovoRapid se inyecta por vía subcutánea, la acción se inicia a los 10 o 20 minutos de la inyección. El efecto máximo se alcanza entre 1 y 3 horas después de la inyección. La duración de acción es de 3 a 5 horas.

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

Adultos

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. En dos ensayos a largo plazo, abiertos, en pacientes con diabetes tipo 1, que incluían 1.070 y 884 pacientes respectivamente, NovoRapid redujo la hemoglobina glicada en 0,12 puntos porcentuales y en 0,15 puntos porcentuales en comparación con la insulina humana; 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.

Pacientes de edad avanzada

En un ensayo PK/PD las relativas diferencias en las propiedades farmacodinámicas entre insulina asparta e insulina humana soluble en pacientes ancianos con diabetes tipo 2 fueron similares a aquéllas observadas en sujetos sanos y en sujetos diabéticos jóvenes.

Niños y adolescentes

Cuando se administró a niños, NovoRapid mostró un control de la glucosa a largo plazo similar comparado con la insulina humana soluble.

En estudios clínicos realizados en niños y adolescentes de 2 a 17 años de edad, el perfil farmacodinámico de la insulina asparta en niños fue similar al que se observó 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

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL NOVORAPID SOLUCIÓN INYECTABLE 100 U/mL

años de edad. Se observaron mejoras en la HbA_{1c} y los perfiles de seguridad fueron comparables entre todos los grupos de edad.

Embarazo: un estudio clínico que comparó la seguridad y la eficacia de la insulina asparta vs la insulina humana soluble en el tratamiento de mujeres embarazadas con diabetes tipo 1 (322 embarazos expuestos) no indicó ningún efecto adverso con la insulina asparta en el embarazo o en la salud del feto/neonato.

Además, los datos provenientes de un estudio clínico que incluyó a 27 mujeres con diabetes gestacional randomizadas al tratamiento con insulina asparta vs insulina humana soluble mostraron perfiles de seguridad similares entre los tratamientos así como una mejoría significativa en el control de la glucosa postprandial en el grupo tratado con insulina asparta.

Propiedades farmacocinéticas

En NovoRapid, la sustitución del aminoácido prolina por ácido aspártico en la posición B28 reduce la tendencia a formar hexámeros como se observa con la insulina humana soluble. Por lo tanto, NovoRapid se absorbe más rápidamente desde la capa subcutánea que la insulina humana soluble.

El tiempo transcurrido hasta alcanzar la concentración máxima es, en promedio, la mitad del tiempo transcurrido con la insulina humana soluble. Se alcanzó una media de la concentración plasmática máxima de 492 pmol/l 40 minutos después de una dosis subcutánea de 0,15 U/kg de peso corporal en pacientes con diabetes tipo 1. Las concentraciones de insulina retornaron al nivel basal alrededor de 4 a 6 horas después de la dosis. La velocidad de absorción fue algo más lenta en pacientes con diabetes tipo 2, dando como resultado una C_{máx} menor (352 ± 240 pmol/l) y más tarde t_{máx} (60 minutos). La variabilidad intraindividual en el tiempo transcurrido hasta la concentración máxima es significativamente menor para NovoRapid que para la insulina humana soluble, mientras que la variabilidad intraindividual en la C_{máx} para NovoRapid es mayor.

Niños y adolescentes: Las propiedades farmacocinéticas y farmacodinámicas de NovoRapid fueron investigadas en niños y adolescentes con diabetes tipo 1. La insulina asparta se absorbió rápidamente en ambos grupos de edad, con una t_{máx} similar como en los adultos. Sin embargo, la C_{máx} difirió entre los grupos de edad, enfatizando la importancia del ajuste individual de NovoRapid.

Pacientes de edad avanzada: Las diferencias relativas en las propiedades farmacocinéticas entre la insulina asparta y la insulina humana soluble en los pacientes de edad avanzada con diabetes tipo 2, fueron similares a las observadas en los pacientes sanos y en los pacientes más jóvenes con diabetes. Se observó una menor velocidad de absorción en los pacientes de edad avanzada, que causó un t_{máx} posterior (82 minutos), mientras que el nivel de C_{máx} fue similar al observado en pacientes más jóvenes con diabetes tipo 2 y levemente menor que el de los pacientes con diabetes tipo 1.

Deterioro de la función hepática: En pacientes con deterioro de la función hepática, el t_{máx} se demoró hasta alrededor de 85 min (50 min. en pacientes con función hepática normal) mientras que el AUC, la C_{máx} y el CL/F fueron similares.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL NOVORAPID SOLUCIÓN INYECTABLE 100 U/mL

Deterioro de la función renal: Se realizó un estudio de farmacocinética de dosis única con insulina asparta en 18 pacientes con función renal normal a deterioro severo de la función renal. No se hallaron efectos evidentes en los valores del clearance de creatinina sobre el AUC, la $C_{máx}$, el CL/F y el $t_{máx}$ de la insulina asparta. Los datos fueron limitados en pacientes con deterioro moderado y severo de la función renal. No se investigaron pacientes con insuficiencia renal requiriendo tratamiento de diálisis.

Datos preclínicos de seguridad

Los datos no clínicos no revelan riesgos especiales para los seres humanos en base a estudios convencionales de farmacología de seguridad, toxicidad de dosis reiteradas, genotoxicidad o toxicidad en la reproducción.

En los estudios *in vitro*, incluidos los sitios de unión a insulina y al receptor de IGF-1 y los efectos sobre el crecimiento celular, la insulina asparta se comportó de una manera que se asemejaba mucho a la de la insulina humana. Los estudios también demuestran que la disociación de la unión al receptor de insulina de la insulina asparta es equivalente a la de la insulina humana.

Lista de excipientes: COLOCAR LISTADO CUALITATIVO SEGÚN FÓRMULA VIGENTE

Incompatibilidades

Las sustancias agregadas a NovoRapid pueden provocar la degradación de la insulina asparta.

Este producto no debe diluirse o mezclarse con otros productos, excepto los líquidos para infusión descritos en la sección *Posología*.

Precauciones especiales de conservación

Antes de abrir: Conservar en refrigeración (entre 2°C y 8°C). Mantener alejado del elemento enfriador.

Durante el uso o cuando se lleva como repuesto: No refrigerar. Conservar bajo 30°C. Usar dentro de 4 semanas.

No congelar.

Conservar el vial dentro del embalaje para protegerlo de la luz.

NovoRapid debe protegerse del calor y la luz excesivos.

La fecha de caducidad está impresa en la etiqueta y el estuche.

Naturaleza y contenido del envase

10 mL de solución en **SEGÚN LO APROBADO EN REGISTRO SANITARIO** Envases de X viales.

Puede que no todos los tamaños de envases estén comercializados.

Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

NovoRapid no debe utilizarse si no tiene un aspecto claro e incoloro o si ha sido congelado.

NovoRapid se puede utilizar en un sistema de bomba de perfusión (PSCI) según se ha descrito en la sección *Forma de administración*. Se han evaluado los catéteres en los que la superficie interior está hecha de polietileno o poliolefina y se han encontrado compatibles con el uso en bombas.

Fabricado por: SEGÚN LO APROBADO EN REGISTRO SANITARIO

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL NOVORAPID SOLUCIÓN INYECTABLE 100 U/mL

NovoRapid solución inyectable en vial. INSTRUCCIONES DE USO PARA EL PACIENTE

No use NovoRapid

- **Si es alérgico (hipersensible)** a insulina asparta o a alguno de los otros ingredientes en NovoRapid
- **Si sospecha que una hipoglucemia (baja azúcar en la sangre)** está comenzando
- **Si la tapa protectora está floja o ausente.** Cada vial posee una tapa protectora de plástico. Si no está en perfecto estado cuando adquiere el vial, devuélvalo a su proveedor.
- **Si no ha sido almacenado correctamente** o si se ha congelado.
- **Si la insulina no aparece clara e incolora.**

Antes del uso de NovoRapid

- **Verifique la etiqueta para asegurarse** que es el tipo de insulina correcto.
- **Remueva la tapa protectora**

Forma de administración

NovoRapid es para inyección bajo la piel (subcutánea) o para infusión continua en un sistema de administración por bomba. NovoRapid puede también administrarse si es necesario por vía intravenosa por un médico u otro profesional de la salud. Nunca inyecte su insulina directamente en el músculo (intramuscular).

Siempre varíe los lugares de inyección dentro de la misma región para reducir el riesgo de desarrollar abultamientos o marcas en la piel. Los mejores lugares para aplicarse la inyección son: la parte frontal de su cintura (abdomen), los antebrazos o la parte frontal de sus muslos. Su insulina actuará más rápidamente si se inyecta en la cintura. Se recomienda que mida su nivel de glucosa en sangre regularmente.

Como utilizar NovoRapid

Si utiliza solo un tipo de insulina

1. Cargar la jeringa con un volumen de aire igual a la dosis de insulina e inyectar el aire en el vial.
2. Invertir el vial y la jeringa, y extraer la dosis de insulina correcta en la jeringa. Retirar la aguja del vial. Luego eliminar el aire de la jeringa y comprobar que la dosis es la correcta.

Si debe mezclar dos tipos de insulina

Seguir las instrucciones dadas por su doctor, enfermera o farmacéutico.

Cómo inyectar esta insulina

- **Inyectar la insulina** bajo la piel. Utilice la técnica de inyección aconsejada por su médico o enfermero.
- **Mantenga la aguja bajo la piel** durante al menos 6 segundos para asegurarse de haber inyectado toda la insulina.

Utilización en un sistema de bomba de infusión

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
NOVORAPID SOLUCIÓN INYECTABLE 100 U/mL**

NovoRapid nunca debe mezclarse con otras insulinas cuando se utiliza en una bomba.

Siga las indicaciones y recomendaciones de su médico respecto al uso de NovoRapid en una bomba. Antes de usar NovoRapid en un sistema de bomba, usted debe haber sido instruido sobre el uso de la misma, así como haber recibido información sobre las medidas que debe tomar en el caso de sentirse mal, si su nivel de azúcar en sangre es demasiado bajo o demasiado alto o si falla la bomba.

- **Antes de insertar la aguja**, lávese las manos y la zona de la piel donde va a insertar la aguja con agua y jabón, para evitar cualquier infección en el sitio de infusión.
- **Cuando llene un nuevo depósito**, asegúrese de que no haya burbujas de aire ni en la jeringa, ni en el catéter.
- **El cambio del conjunto de infusión (tubería y aguja)** se debe hacer de acuerdo a las instrucciones de la información del producto dada con el conjunto de infusión.

Para aprovechar al máximo la infusión de insulina y detectar una eventual falla de la bomba de insulina, se recomienda medir regularmente el nivel de azúcar en sangre.

Qué hacer en caso de falla de la bomba

Siempre debe tener a mano insulina alternativa para administrársela debajo de la piel, en caso de que la bomba falle.

*NovoRapid es marca registrada propiedad de
Novo Nordisk A/S, Dinamarca.*

© 2017

Novo Nordisk A/S