

## **1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

NovoRapid® FlexPen® 100 unidades/ml solución inyectable  
insulina asparta

## **2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA**

1 dispositivo prellenado contiene 3 ml equivalentes a 300 unidades. 1 ml de solución contiene 100 unidades de insulina asparta\* (equivalente a 3,5 mg).

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

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

## **3. FORMA FARMACÉUTICA**

Solución inyectable.

La solución es transparente, incolora y acuosa.

## **4. DATOS CLÍNICOS**

### **4.1 Indicaciones terapéuticas**

NovoRapid® está indicado para el tratamiento de diabetes mellitus en adultos, adolescentes y niños de 1 año de edad en adelante.

### **4.2 Posología y forma de administración**

#### **Posología**

La potencia de los análogos de insulina, como la insulina asparta, se expresa en unidades, mientras que la potencia de la insulina humana se expresa en unidades internacionales.

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.

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 unidad/kg/día. En un régimen de tratamiento bolo-basal, un 50–70% de este requerimiento puede ser cubierto con NovoRapid® y el restante con 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.

### **Poblaciones especiales**

#### *Pacientes de edad avanzada (≥ 65 años)*

NovoRapid® se puede utilizar en pacientes de edad avanzada.

Es necesario intensificar el control glucémico y ajustar individualmente la dosis de insulina asparta en pacientes de edad avanzada.

#### *Insuficiencia renal y hepática*

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

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

#### *Población pediátrica*

Es preferible administrar NovoRapid® en vez de insulina humana soluble en adolescentes y niños 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 (ver las secciones 5.1 y 5.2).

No se ha establecido la seguridad y eficacia de NovoRapid® en niños menores de 1 año de edad. No se dispone de datos.

### **Cambio desde otras insulinas**

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

Se recomienda un estricto control glucémico durante el cambio y las primeras semanas después del cambio (ver sección 4.4).

### **Forma de administración**

NovoRapid® es un análogo de insulina de acción rápida.

NovoRapid® se administra por vía subcutánea mediante inyección en la pared abdominal, el muslo, la zona superior del brazo o la región deltoidea o glútea. Los puntos de inyección siempre deben rotarse dentro de la misma región para reducir el riesgo de lipodistrofia y amiloidosis cutánea (ver secciones 4.4 y 4.8). La inyección subcutánea en la pared abdominal asegura una absorción más rápida que en otros lugares de inyección. En comparación con la insulina humana soluble el inicio de acción más rápido de NovoRapid® se mantiene independientemente del lugar de la inyección. La duración de acción variará según la dosis, el lugar de inyección, el flujo sanguíneo, la temperatura y el nivel de

actividad física.

Dado que el inicio de acción es más rápido, NovoRapid®, generalmente, debe ser administrado inmediatamente antes de una comida. Cuando sea necesario, NovoRapid® puede ser administrado poco después de una comida.

### NovoRapid® FlexPen®

#### *Administración con FlexPen®*

NovoRapid® FlexPen® es un dispositivo prellenado (con un código de colores) diseñado para ser utilizado con las agujas desechables NovoFine® o NovoTwist® de hasta 8 mm de longitud. Con FlexPen® es posible seleccionar dosis de 1 a 60 unidades en incrementos de 1 unidad. NovoRapid® FlexPen® solo está indicado para inyecciones subcutáneas. Si es necesaria la administración con jeringa o inyección intravenosa, se debe utilizar un vial. Si es necesaria la administración con bomba de perfusión, se debe utilizar un vial o NovoRapid® PumpCart.

Para ver instrucciones de uso detalladas, consulte el inserto.

### **4.3 Contraindicaciones**

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

### **4.4 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. Los primeros síntomas de hiper glucemia generalmente aparecen de forma gradual, a lo largo de un periodo de horas o días. Estos incluyen sed, aumento de la frecuencia de micción, náuseas, vómitos, somnolencia, piel seca y enrojecida, sequedad de boca, pérdida de apetito, así como aliento con olor a acetona. En diabetes tipo 1, los acontecimientos hiperglucémicos no tratados pueden dar lugar a cetoacidosis diabética la cual es potencialmente mortal.

### **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. En caso de hipoglucemia o sospecha de hipoglucemia no debe inyectarse NovoRapid®. Debe considerarse un ajuste de dosis una vez se haya estabilizado la glucosa en sangre del paciente (ver secciones 4.8 y 4.9).

Los pacientes cuyo control glucémico mejora en gran medida, por ejemplo, por medio de terapia insulínica intensiva, pueden experimentar un cambio en sus síntomas usuales 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 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. Enfermedades concomitantes renales, hepáticas o que afecten a las glándulas suprarrenales, pituitaria o tiroidea, pueden requerir un cambio en la dosis de insulina.

Cuando los pacientes cambian a un tipo diferente 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 se debe realizar bajo estricta supervisión médica. Los cambios en la concentración, marca (fabricante), tipo, origen (insulina animal, insulina humana o análogo de insulina humana) y/o método de fabricación (insulina ADN recombinante versus insulina de origen animal) pueden hacer que sea necesario un cambio en la dosis. Los pacientes que han cambiado otra insulina por NovoRapid® 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, éste 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 insulínica, pueden producirse reacciones en el lugar de inyección que incluyen dolor, enrojecimiento, urticaria, inflamación, hematomas, hinchazón y picor. La continua rotación de la zona de inyección dentro de un área determinada reduce el riesgo de desarrollar 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®.

### **Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo**

Se debe enseñar a los pacientes a realizar una rotación continua del punto de inyección para reducir el riesgo de sufrir lipodistrofia y amiloidosis cutánea. Hay un posible riesgo de retraso de la absorción de insulina y empeoramiento del control de la glucemia tras las inyecciones de insulina en puntos con estas reacciones. Se ha notificado que un cambio repentino en el punto de inyección en una zona no afectada produce hipoglucemia. Se recomienda vigilar la glucosa en sangre después de cambiar el punto de inyección de una zona afectada a una no afectada, y podrá considerarse el ajuste de las medicaciones antidiabéticas.

### **Combinación de NovoRapid® y pioglitazona**

Cuando pioglitazona fue utilizada en combinación con insulina, se notificaron casos de insuficiencia cardíaca, especialmente en pacientes con factores de riesgo de desarrollar insuficiencia cardíaca. Esto debe tenerse en cuenta si se considera el tratamiento combinado de pioglitazona y NovoRapid®. Si se utiliza esta combinación, se debe vigilar en los pacientes la aparición de signos y síntomas de insuficiencia cardíaca, ganancia de peso y edema. Se debe interrumpir el tratamiento con pioglitazona si tiene lugar cualquier deterioro de los síntomas cardíacos.

### **Evitar confusiones accidentales/errores de medicación**

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

## **Anticuerpos de insulina**

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

## **Trazabilidad**

Con objeto de mejorar la trazabilidad de los medicamentos biológicos, el nombre y el número de lote del medicamento administrado deben estar claramente registrados.

### **4.5 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, inhibidores de la monoamino oxidasa (IMAO), betabloqueantes, inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (IECA), salicilatos, esteroides anabólicos 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 betabloqueantes pueden enmascarar los síntomas de hipoglucemia.

La octreotida y lanreotida pueden aumentar o reducir los requerimientos de insulina.

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

### **4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia**

#### **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 sección 5.1).

Se recomienda intensificar el control de la glucemia y la monitorización de mujeres embarazadas con diabetes (diabetes tipo 1, diabetes tipo 2 o diabetes gestacional) durante todo el embarazo y cuando se planifica el mismo. Los requerimientos de insulina generalmente disminuyen en el primer trimestre del embarazo 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 periodo 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®.

#### **Fertilidad**

Los estudios de reproducción en animales no han revelado diferencias entre la insulina asparta y la insulina humana en relación a la fertilidad.

### **4.7 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 ejemplo, conducir o utilizar máquinas).

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.

#### 4.8 Reacciones adversas

##### Resumen del perfil de seguridad

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

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

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

##### Tabla de efectos adversos

Los efectos adversos enumerados a continuación están basados en los datos de los ensayos clínicos y se clasifican de acuerdo a su frecuencia y a la clasificación de órganos y sistemas MedDRA. Las categorías de frecuencias vienen definidas por la siguiente convención: muy frecuentes ( $\geq 1/10$ ); frecuentes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ); poco frecuentes ( $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ ); raras ( $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1.000$ ); muy raras ( $< 1/10.000$ ); frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Trastornos del sistema inmunológico	Poco frecuentes – Urticaria, exantema, erupciones
	Muy raras – Reacciones anafilácticas*
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Muy frecuentes – Hipoglucemia*
Trastornos del sistema nervioso	Raras – Neuropatía periférica (neuropatía dolorosa)
Trastornos oculares	Poco frecuentes – Trastornos de la refracción
	Poco frecuentes – Retinopatía diabética
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Poco frecuentes – Lipodistrofia*
	No conocida: Amiloidosis cutánea*†
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Poco frecuentes – Reacciones en la zona de inyección
	Poco frecuentes – Edema

\* ver sección 4.8, Descripción de los efectos adversos señalados.

† RAM de fuentes poscomercialización.

## Descripción de los efectos adversos señalados

### *Reacciones anafilácticas:*

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

### *Hipoglucemia:*

El efecto adverso notificado con mayor frecuencia es hipoglucemia. Puede aparecer si la dosis de insulina es demasiado alta en relación al requerimiento de insulina. Una hipoglucemia grave puede producir un estado de inconsciencia y/o convulsiones y puede dar lugar a una insuficiencia cerebral temporal o permanente o incluso la muerte. Los síntomas de hipoglucemia por lo general aparecen de forma repentina. Pueden incluir sudor frío, piel fría y pálida, fatiga, nerviosismo o temblor, ansiedad, cansancio o debilidad no habitual, confusión, dificultad para concentrarse, somnolencia, apetito excesivo, cambios en la visión, dolor de cabeza, náuseas y palpitations.

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

### *Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo*

Puede producirse lipodistrofia (incluidas lipohipertrofia y lipoatrofia) y amiloidosis cutánea en el punto de inyección y retrasar la absorción local de insulina. La rotación continua del punto de inyección dentro la zona de administración de la inyección puede ayudar a reducir o prevenir estas reacciones (ver sección 4.4).

## Población pediátrica

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

## Otras poblaciones especiales

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

## Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del siguiente correo [io-balat-clat-safety@novonordisk.com](mailto:io-balat-clat-safety@novonordisk.com).

## 4.9 Sobredosis

No es posible definir la sobredosis de insulina de forma específica, 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 glucagón (0,5 a 1 mg) administrado por vía intramuscular o subcutánea por una persona entrenada, o bien con glucosa por vía intravenosa administrada por un médico u otro personal sanitario. Debe administrarse glucosa intravenosa si el paciente no responde al glucagón en 10-15 minutos. Cuando el paciente recupere la consciencia, se recomienda administrarle hidratos de carbono por vía oral para evitar una recaída.

## 5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

### 5.1 Propiedades farmacodinámicas

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

#### Mecanismo de acción y efectos farmacodinámicos

El efecto hipoglucemiante de la insulina asparta se debe a que facilita la absorción de la glucosa al unirse a los receptores de insulina en las células musculares y adiposas y a que inhibe al mismo tiempo la producción hepática de glucosa.

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.

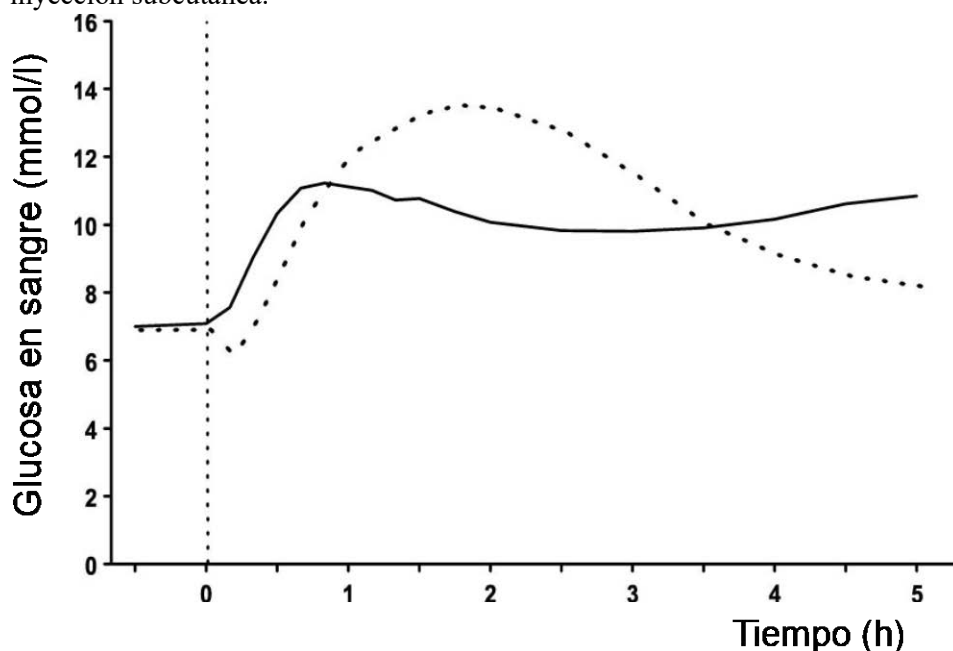


Fig. I. Concentraciones de glucosa en sangre después de una dosis preprandial única de NovoRapid® inyectada inmediatamente antes de una comida (curva continua) o insulina humana soluble administrada 30 minutos antes de una comida (curva punteada) en pacientes con diabetes tipo 1.

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.

#### Eficacia clínica

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

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

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

## **Poblaciones especiales**

### *Pacientes de edad avanzada ( $\geq 65$ años)*

Se ha realizado un ensayo clínico randomizado, doble ciego, cruzado PK/PD, comparando insulina asparta con insulina humana soluble, en pacientes de edad avanzada con diabetes tipo 2 (19 pacientes con edades comprendidas entre 65 y 83 años, edad media 70 años). Las relativas diferencias en las propiedades farmacodinámicas ( $GIR_{max}$ ,  $AUC_{GIR, 0-120 \text{ min}}$ ) entre insulina asparta e insulina humana soluble en edad avanzada fueron similares a aquéllas observadas en sujetos sanos y en pacientes diabéticos más jóvenes.

### *Población pediátrica*

Se realizó un ensayo clínico en niños pequeños (20 pacientes de 2 a menos de 6 años de edad, estudiados durante 12 semanas; entre estos, cuatro fueron menores de 4 años), en el que se comparó la insulina humana soluble preprandial, con la insulina asparta postprandial y se realizó un ensayo de dosis única PK/PD en niños (6–12 años) y adolescentes (13–17 años). El perfil farmacodinámico de la insulina asparta en niños fue similar al observado en adultos.

Se ha estudiado la eficacia y seguridad de NovoRapid® administrado como bolo de insulina, en combinación con insulina detemir o con insulina degludec, como insulina basal, durante un máximo de 12 meses, en dos ensayos clínicos aleatorizados controlados en adolescentes y niños de 1 a menores 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 ensayo clínico que comparaba la seguridad y eficacia de insulina asparta frente a insulina humana en el tratamiento de mujeres embarazadas con diabetes tipo 1 (322 embarazadas expuestas (con insulina asparta: 157 y con insulina humana: 165)), no mostró ningún efecto adverso de la insulina asparta sobre el embarazo o sobre la salud de los fetos/recién nacidos.

Además, se incluyeron los datos procedentes de un ensayo clínico realizado con 27 mujeres con diabetes gestacional, que fueron randomizadas para recibir tratamiento con insulina asparta o insulina humana (insulina asparta: 14 e insulina humana: 13) y que mostraron unos perfiles de seguridad similares entre los tratamientos.

## **5.2 Propiedades farmacocinéticas**

### **Absorción, distribución y eliminación**

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

En promedio, el tiempo que se necesita hasta alcanzar la concentración máxima es la mitad del de la insulina humana soluble. En pacientes con diabetes tipo 1 se alcanzó la concentración plasmática

máxima de  $492 \pm 256$  pmol/l a los 40 (rango intercuartil: 30–40) minutos de realizarse una inyección subcutánea de 0,15 unidad/kg de peso corporal. El retorno a los niveles basales de insulina se observó de 4 a 6 horas después de la inyección. La velocidad de absorción fue algo más lenta en los pacientes con diabetes tipo 2, produciendo un  $C_{\max}$  más bajo ( $352 \pm 240$  pmol/l) y un  $t_{\max}$  más tardío (60 (rango intercuartil: 50–90) minutos). La variación intraindividual en el tiempo hasta alcanzar la concentración máxima es significativamente menor para NovoRapid® que para la insulina humana soluble, mientras que la variación intraindividual en  $C_{\max}$  para NovoRapid® es superior.

## **Poblaciones especiales**

### *Edad avanzada ( $\geq 65$ años de edad)*

Las diferencias relativas en las propiedades farmacocinéticas entre la insulina asparta y la insulina humana soluble en pacientes de edad avanzada (65–83 años, edad media 70 años) con diabetes tipo 2 fueron similares a aquéllas observadas en sujetos sanos y en pacientes diabéticos más jóvenes. Se ha observado una disminución en la tasa de absorción en pacientes de edad avanzada, dando lugar a un  $t_{\max}$  (82 (rango del intercuartil: 60–120) minutos), mientras que la  $C_{\max}$  fue similar a la observada en pacientes más jóvenes con diabetes tipo 2 y ligeramente inferior que en pacientes con diabetes tipo 1.

### *Insuficiencia hepática*

Se ha realizado un ensayo farmacocinético de dosis única con insulina asparta en 24 sujetos con una función hepática que iba desde normal a insuficiencia grave. En pacientes con insuficiencia hepática, la tasa de absorción estaba disminuida y era más variable, dando lugar a un retraso en la  $t_{\max}$  desde aproximadamente 50 minutos en pacientes con función hepática normal hasta aproximadamente 85 minutos en pacientes con insuficiencia hepática de moderada a grave. AUC,  $C_{\max}$  y CL/F fueron similares en pacientes con una función hepática reducida al comparar con sujetos con una función hepática normal.

### *Insuficiencia renal*

Se ha realizado un ensayo farmacocinético de dosis única con insulina asparta en 18 sujetos con la función renal que iba desde normal a insuficiencia grave. No se ha encontrado un efecto aparente de los valores de aclaramiento de creatinina sobre el área bajo la curva (AUC),  $C_{\max}$ , CL/F y  $t_{\max}$  de la insulina asparta. Los datos fueron limitados en los pacientes con insuficiencia renal de moderada a grave. No se han estudiado pacientes con fallo en la función renal que necesitan tratamiento con diálisis.

### *Población pediátrica*

Las propiedades farmacocinéticas y farmacodinámicas de NovoRapid® se han estudiado en niños (6–12 años) y adolescentes (13–17 años) con diabetes tipo 1. La insulina asparta se absorbió rápidamente en ambos grupos de edad, con un valor de  $t_{\max}$  similar al de los adultos. Sin embargo, el valor de  $C_{\max}$  fue diferente entre los grupos de edad, lo cual subraya la importancia de una titulación individual de NovoRapid®.

## **5.3 Datos preclínicos sobre seguridad**

Los datos de los estudios no clínicos no muestran riesgos especiales para los seres humanos según los estudios convencionales de farmacología de seguridad, toxicidad a dosis repetidas, genotoxicidad y toxicidad para la reproducción y el desarrollo.

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

## **6. DATOS FARMACÉUTICOS**

### **6.1 Lista de excipientes**

Glicerol  
Fenol  
Metacresol  
Cloruro de zinc  
Fosfato disódico dihidrato  
Cloruro sódico  
Ácido clorhídrico (para ajuste del pH)  
Hidróxido sódico (para ajuste del pH)  
Agua para inyección

## 6.2 Incompatibilidades

Las sustancias añadidas a NovoRapid® pueden provocar la degradación de la insulina asparta. Este medicamento no debe diluirse o mezclarse con otros, excepto para preparar mezclas con insulina NPH (Neutral Protamine Hagedom) en una jeringa para uso subcutáneo o con los fluidos de perfusión descritos en la sección 4.2.

## 6.3 Periodo de validez

Antes de abrir: 30 meses

El producto debe conservarse durante un máximo de 4 semanas. Conservar por debajo de 30°C.

## 6.4 Precauciones especiales de conservación

Para las condiciones de conservación del medicamento, ver sección 6.3.

Antes de abrir: conservar en nevera (entre 2°C y 8°C). No congelar.

Durante su uso o cuando se lleva como repuesto: conservar por debajo de 30°C. Se puede conservar en nevera (entre 2°C y 8°C). No congelar.

Conservar el dispositivo con el capuchón puesto para protegerlo de la luz.

## 6.5 Naturaleza y contenido del envase

3 ml de solución en un cartucho (vidrio tipo 1) con un émbolo (bromobutilo) y un cierre de goma (bromobutilo/poliisopreno) en un dispositivo prellenado, multidosis y desechable hecho de polipropileno.

Envases con 1 (con o sin agujas), 5 (sin agujas) y 10 (sin agujas) dispositivos prellenados. Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

Envases con 1, 5 y 10 dispositivos prellenados. Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

## 6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

No utilice este medicamento si advierte que la solución no es transparente, incolora y acuosa.

Si NovoRapid® se ha congelado, no debe utilizarse.

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

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

Las agujas, jeringas, cartuchos, dispositivos prellenados y los equipos de perfusión no se deben

compartir. El cartucho no se debe rellenar.

**7. Fabricante**

Novo Nordisk A/S, Dinamarca.

**Fecha de revisión local:**

Noviembre 2020.