

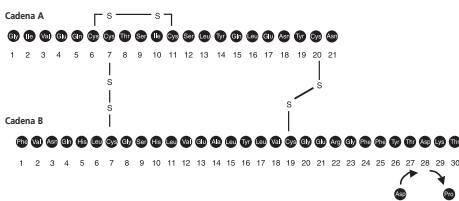
NovoLog®

Inyección de insulina aspart (origen ADN)

DESCRIPCIÓN

NovoLog® (inyección de insulina aspart [origen ADN]) es un análogo de la insulina humana, que constituye un agente de acción rápida para la reducción parenteral de la glucemia. NovoLog es un homólogo de la insulina humana regular, excepto por una sola sustitución del aminoácido prolina por el ácido aspártico en la posición B28, que se produce con tecnología de ADN recombinante, usando *Saccharomyces cerevisiae* (levadura de cerveza) como el organismo de producción. La insulina aspart presenta la fórmula empírica $C_{256}H_{381}N_{65}O_{79}S_6$ y un peso molecular de 5825.8.

Figura 1. Fórmula estructural de la insulina aspart.



NovoLog es una solución estéril, acuosa, transparente e incolora que contiene 100 unidades/ml de insulina aspart (análogo B28 asp de la insulina humana regular), 16 mg/ml de glicerina, 1.50 mg/ml de fenol, 1.72 mg/ml de metacresol, 19.6 µg/ml de zinc, 1.25 mg/ml de hidrofosfato disódico dihidratado y 0.58 mg/ml de cloruro de sodio. NovoLog tiene un pH de 7.2 a 7.6. Para ajustar el pH puede añadirse ácido clorhídrico al 10% o hidróxido de sodio al 10%.

FARMACOLOGÍA CLÍNICA

Mecanismo de acción

La actividad primaria de NovoLog es regular el metabolismo de la glucosa. Las insulinas, entre ellas NovoLog, se adhieren a los receptores de insulina presentes en las células musculares y adiposas y reducen la glucemia al facilitar la captación celular de la glucosa y simultáneamente inhibir la secreción de glucosa proveniente del hígado.

En ensayos biológicos estandarizados, realizados en ratones y conejos, una unidad de NovoLog tiene el mismo efecto hipoglucemiante que una unidad de insulina humana regular. En seres humanos el efecto de NovoLog se inicia con más rapidez y tiene menor duración que el de la insulina humana regular debido a su absorción más rápida después de la inyección subcutánea (ver Figura 2 y Figura 3).

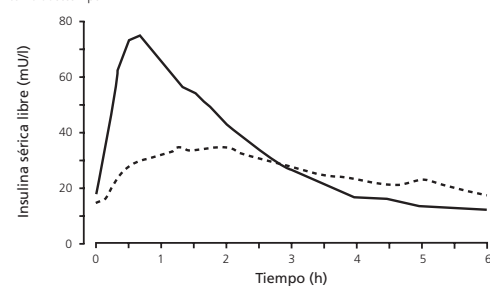
Farmacocinética

La sustitución individual del aminoácido prolina con el ácido aspártico en la posición B28 en NovoLog reduce la tendencia a formar hexámeros que se observa en la molécula de la insulina humana regular. Por lo tanto, NovoLog presenta una absorción más rápida después de la inyección subcutánea en comparación con la insulina humana regular.

En un estudio cruzado, aleatorizado, a doble ciego, 17 sujetos de sexo masculino caucásicos sanos con edades de 18 a 40 años recibieron una infusión intravenosa de NovoLog o de insulina humana regular a una dosis de 1.5 mU/kg/min por 120 minutos. La depuración media de insulina fue similar para ambos grupos, con valores medios de 1.22 l/h/kg para el grupo al que se administró NovoLog y de 1.24 l/h/kg para el grupo que recibió insulina humana regular.

Biodisponibilidad y absorción: NovoLog presenta una absorción más rápida, un inicio de acción más rápido y una duración más corta de la acción que la insulina humana regular después de la inyección subcutánea (ver Figura 2 y Figura 3). La biodisponibilidad relativa de NovoLog en comparación con la de la insulina humana regular indica que las dos insulinas se absorben en grado similar.

Figura 2. Concentración media de insulina sérica libre, obtenida en serie hasta 6 horas después de una sola dosis de NovoLog antes de la comida (curva continua) o insulina humana regular (curva segmentada) inyectada inmediatamente antes de una comida a 22 pacientes con diabetes Tipo 1.



En estudios realizados en voluntarios sanos (total n=107) y pacientes con diabetes Tipo 1 (total n=40), NovoLog uniformemente alcanzó concentraciones séricas máximas aproximadamente al doble de la velocidad observada con la insulina humana regular. El tiempo promedio hasta la concentración máxima en estos estudios fue de 40 a 50 minutos para NovoLog comparados con 80 a 120 minutos para la insulina humana regular. En un estudio clínico efectuado en pacientes con diabetes Tipo 1, NovoLog y la insulina humana regular, administrados ambos subcutáneamente a una dosis de 0.15 U/kg de peso corporal, alcanzaron concentraciones máximas medias de 82.1 y 35.9 mU/l, respectivamente. No se han establecido las características farmacocinéticas/farmacodinámicas de la insulina aspart en pacientes con diabetes Tipo 2.

La variabilidad intraindividual en el tiempo que transcurre hasta alcanzar la concentración sérica máxima de insulina en varones voluntarios sanos fue significativamente menor para NovoLog que para la insulina humana regular. No se ha establecido el significado clínico de esta observación.

En un estudio clínico realizado en sujetos sanos no obesos, las diferencias farmacocinéticas entre NovoLog y la insulina humana regular describen anteriormente se observaron independientemente del sitio en que se inyectó (abdomen, muslo o parte superior del brazo). Las diferencias farmacocinéticas entre NovoLog y la insulina humana regular no están asociadas a las diferencias en el control glucémico general.

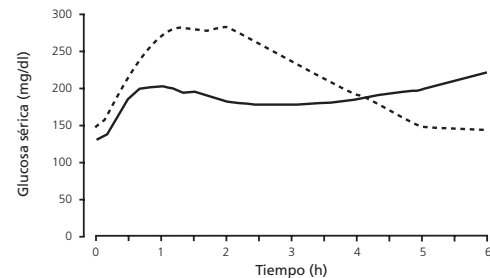
Distribución y eliminación: NovoLog posee una baja fijación a proteínas plasmáticas, de 0% a 9%, similar a la insulina humana regular. Después de la administración subcutánea a voluntarios varones sanos (n=24), NovoLog se eliminó con mayor rapidez que la insulina humana regular, con una vida media promedio aparente de 81 minutos, comparada con una de 141 minutos para la insulina humana regular.

Farmacodinámica

Los estudios en voluntarios sanos y en pacientes con diabetes demostraron que la administración subcutánea de NovoLog tiene un inicio más rápido de la acción que la insulina

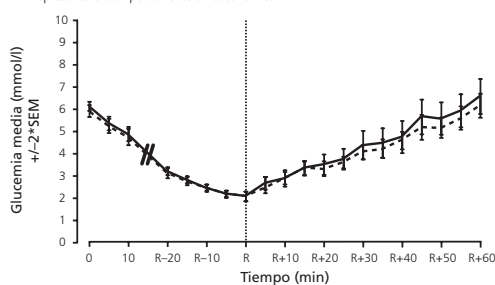
humana regular. En un estudio de 6 horas en pacientes con diabetes Tipo 1 (n=22), el máximo efecto hipoglucemiante de NovoLog ocurrió entre 1 y 3 horas después de la inyección subcutánea (ver Figura 3). La duración de la acción para NovoLog es de 3 a 5 horas, comparada con la duración de 5 a 8 horas registrada para la insulina humana regular. El tiempo que dura la acción de la insulina y de análogos a la insulina como NovoLog puede variar considerablemente en distintos individuos o incluso en el mismo individuo. Los parámetros de actividad de NovoLog (tiempo de inicio, tiempo hasta el efecto máximo y duración) que se indican en la Figura 3 sólo deben ser considerados como orientaciones generales. Se conoce que la velocidad de absorción de insulina, y en consecuencia el inicio de la actividad, se ve afectada por el sitio en que se inyectó, el ejercicio y otras variables (ver PRECAUCIONES generales). Las diferencias farmacodinámicas entre NovoLog y la insulina humana regular no están asociadas a las diferencias en el control glucémico general.

Figura 3. Valores medios de glucosa sérica, obtenidos en serie hasta 6 horas después de una sola dosis de NovoLog antes de la comida (curva continua) o insulina humana regular (curva segmentada) inyectada inmediatamente antes de una comida a 22 pacientes con diabetes Tipo 1.



Un estudio a doble ciego, aleatorizado y cruzado en 16 pacientes con diabetes Tipo 1 demostró que una infusión intravenosa de NovoLog producía un perfil de glucemia similar al que ocurre después de una infusión intravenosa con insulina humana regular (ver Figura 4).

Figura 4. Perfil medio de glucemia luego de infusión intravenosa de NovoLog (curva segmentada) y de insulina humana regular (curva continua) en 16 pacientes con diabetes Tipo 1. R representa el tiempo de reacción autonómica.



Nota: Las barras en el perfil medio indican un salto en el eje temporal. ANA_DCD_028_UK26JAN08/meanprof.sasbgmne.ps

Poblaciones especiales

Niños y adolescentes: Las propiedades farmacocinéticas y farmacodinámicas de NovoLog y de la insulina humana regular se evaluaron en un estudio con una sola dosis en 18 niños (de 6 a 12 años, n=9) y adolescentes (de 13 a 17 años [Grado Tanner ≥2], n=9) con diabetes Tipo 1. Las diferencias farmacocinéticas y farmacodinámicas relativas en niños y adolescentes con diabetes Tipo 1 entre NovoLog y la insulina humana regular fueron similares a las observadas en sujetos adultos sanos y adultos con diabetes Tipo 1.

Geriatría: No se ha estudiado el efecto de la edad en la farmacocinética y la farmacodinámica de NovoLog.

Sexo: En voluntarios sanos, no se observó diferencia en los niveles de insulina aspart entre varones y mujeres luego de tomarse en consideración las diferencias de peso corporal. En una prueba en pacientes con diabetes Tipo 1, no se observaron diferencias significativas entre los sexos en materia de eficacia (al evaluarla por HbA1c).

Obesidad: En un estudio de 23 pacientes con diabetes Tipo 1 caracterizados por una amplia gama de índices de masa corporal (IMC, entre 22 y 39 kg/m²), los parámetros farmacocinéticos ABC y C_{max} de NovoLog en términos generales no se vieron afectados por los IMC. La depuración de NovoLog se redujo en un 28% en pacientes con un IMC >32 en comparación con pacientes con un IMC <23 cuando se administró una sola dosis de 0.1 U/kg de NovoLog. Sin embargo, sólo se estudiaron 3 pacientes con un IMC <23.

Origen étnico: No se ha estudiado el efecto del origen étnico en la farmacocinética de NovoLog.

Deficiencia renal: Algunos estudios con insulina humana mostraron mayores niveles circulantes de insulina en pacientes con insuficiencia renal. Se administró una sola dosis subcutánea de NovoLog en un estudio con 18 pacientes con valores de depuración de creatinina que variaban de niveles normales a <30 ml/min y que no requerían hemodiálisis. No se encontraron efectos aparentes de los valores de depuración de la creatinina sobre el ABC y la C_{max} de NovoLog. Sin embargo, sólo se estudiaron dos pacientes con insuficiencia renal grave (<30 ml/min). En el caso de pacientes con disfunción renal, podrían ser necesarias una cuidadosa vigilancia de la glucosa y ajustes en las dosis de insulina, incluso de NovoLog (ver PRECAUCIONES, Insuficiencia renal).

Insuficiencia hepática: Algunos estudios con insulina humana mostraron mayores niveles circulantes de insulina en pacientes con insuficiencia hepática. En un estudio abierto de dosis única de 24 pacientes con índices de Child-Pugh que variaban de 0 (en voluntarios sanos) a 12 (en sujetos con insuficiencia hepática grave), no se halló correlación alguna entre el grado de insuficiencia hepática y los diversos parámetros farmacocinéticos de NovoLog. En el caso de pacientes con disfunción hepática, podrían ser necesarias tanto una cuidadosa vigilancia de la glucosa como ajustes en las dosis de insulina, incluso de NovoLog (ver PRECAUCIONES, Insuficiencia hepática).

Embarazo: No se ha estudiado el efecto del embarazo sobre la farmacocinética y farmacodinámica de NovoLog (ver PRECAUCIONES, Embarazo).

Tabaquismo: No se ha estudiado el efecto del tabaquismo sobre la farmacocinética y farmacodinámica de NovoLog.

ESTUDIOS CLÍNICOS

A fin de evaluar la seguridad y eficacia de NovoLog en pacientes con diabetes Tipo 1, se llevaron a cabo dos estudios abiertos de seis meses, con control activo (NovoLog comparado con Novolin® R) (ver Tabla 1). Se administró NovoLog mediante una inyección subcutánea inmediatamente antes de las comidas; la insulina humana regular se administró con una inyección subcutánea 30 minutos antes de las comidas. Se administró insulina NPH como insulina basal en una sola dosis o en varias dosis diarias. Los cambios en HbA1c, los índices de hipoglucemia (según lo determinado por el número de eventos que requirieron intervención de terceros) y la incidencia de cetosis fueron clínicamente similares para los dos regímenes terapéuticos. Las dosis diarias totales medias de insulina fueron mayores (1-3 U/día) en los pacientes tratados con NovoLog que en los pacientes que recibieron insulina humana regular. Esta diferencia se derivó fundamentalmente de los requerimientos de la insulina basal. En estos estudios no se obtuvieron mediciones de glucosa.

A fin de evaluar la seguridad y eficacia de NovoLog en pacientes con diabetes Tipo 2, se realizó un estudio abierto de seis meses, con control activo (NovoLog comparado con Novolin R) (ver Tabla 1). Se administró NovoLog mediante una inyección subcutánea inmediatamente antes de las comidas; la insulina humana regular se administró con una inyección subcutánea 30 minutos antes de las comidas. Se administró insulina NPH como insulina basal en una sola dosis o en varias dosis diarias. Los cambios en HbA1c y los índices de hipoglucemia (según lo determinado por el número de eventos que requirieron intervención de terceros) fueron

clínicamente similares para los dos regímenes terapéuticos.

Tabla 1. Resultados de dos estudios abiertos, de seis meses de duración, con control activo en pacientes con diabetes Tipo 1 (Estudios A y B) y un estudio abierto, de seis meses, con control activo en pacientes con diabetes Tipo 2 (Estudio C).

Estudio	Tratamiento (n)	HbA1c medio (%)		Hipoglucemia ¹ (eventos/mes/paciente)	% de pacientes que utilizan diversas cantidades de inyecciones de insulina/Día ²				
		Inicio	Mes 6		De acción rápida Basal				
					1-2	3	4-5	1	2
A	NovoLog (n=694)	8.0	7.9	0.06	3	75	22	54	46
	Novolin R (n=346)	8.0	8.0	0.06	6	75	19	63	37
B	NovoLog (n=573)	7.9	7.8	0.08	4	90	6	94	6
	Novolin R (n=272)	8.0	7.9	0.06	4	91	4	93	7
C	NovoLog (n=90)	8.1	7.7	0.02	4	93	4	97	4
	Novolin R (n=86)	7.8	7.8	0.01	2	93	5	93	7

¹Eventos que necesitaron la intervención de terceros durante los últimos tres meses de tratamiento

²Los porcentajes se han redondeado al número entero más cercano

A fin de evaluar el uso de NovoLog administrado por una infusión subcutánea con una bomba externa, se realizaron dos estudios abiertos de diseño paralelo (6 semanas [n=29] y 16 semanas [n=118]), en los que se comparó NovoLog y Velosulin (insulina humana regular tamponada) en pacientes con diabetes Tipo 1. Los cambios en HbA1c y los índices de hipoglucemia fueron similares. Además, pacientes con diabetes Tipo 2 fueron sujetos a investigación en un estudio abierto de diseño paralelo (16 semanas [n=127]) donde se administró una infusión subcutánea de NovoLog para compararla con una inyección preprandial (junto con inyecciones basales de NPH). Las reducciones en HbA1c y en los índices de hipoglucemia fueron similares. (Ver INDICACIONES Y USO, ADVERTENCIAS, PRECAUCIONES, Mezcla de insulinas, INFORMACIÓN para los pacientes, DOSIS Y ADMINISTRACIÓN Y ALMACENAJE RECOMENDADO.)

INDICACIONES Y USO

NovoLog está indicado para el tratamiento de pacientes con diabetes mellitus, para el control de la hipoglucemia. Puesto que NovoLog tiene un inicio más rápido y una actividad de menor duración que la insulina humana regular, NovoLog administrado por inyección normalmente debe ser utilizado en regímenes que incluyan una insulina intermedia o de acción prolongada. NovoLog también puede administrarse por infusión subcutánea mediante bombas externas de insulina. En un contexto clínico y con supervisión médica adecuada, NovoLog puede administrarse por vía intravenosa para fines de control glucémico. (Ver ADVERTENCIAS, PRECAUCIONES [especialmente Uso en bombas], Información para los pacientes [especialmente Para pacientes que utilizan bombas], Mezcla de insulinas, DOSIS Y ADMINISTRACIÓN, ALMACENAJE RECOMENDADO.)

CONTRAINDICACIONES

NovoLog está contraindicado durante episodios de hipoglucemia y en pacientes hipersensibles a NovoLog o a uno de sus excipientes.

ADVERTENCIAS

NovoLog se diferencia de la insulina humana regular por tener un inicio más rápido y una menor duración de la actividad. A causa del rápido inicio de la acción, inmediatamente después de la inyección de NovoLog debe procederse a ingerir una comida. Debido a la corta duración de la acción de NovoLog, los pacientes con diabetes también necesitan una insulina de acción más prolongada a fin de mantener un control adecuado de la glucosa. También se recomienda que todos los pacientes con diabetes vigilen atentamente sus niveles de glucosa; esto es particularmente importante en pacientes que emplean terapias de infusión con bombas externas.

El efecto adverso más frecuente en las terapias con insulina, incluso la de NovoLog, es la hipoglucemia. Al igual que con todas las insulinas, el tiempo que transcurre antes de manifestarse la hipoglucemia puede diferir entre las diversas fórmulas de insulina.

Cualquier Tipo de cambio en la dosis de insulina debe realizarse con cautela y sólo con supervisión médica. Cambios en la potencia, el fabricante o el Tipo de insulina (por ejemplo, regular, NPH, análoga), la especie (animal, humana), o el método de fabricación (ADN o insulina de origen animal) pueden hacer que sea necesario cambiar las dosis.

Las bombas de insulina: Cuando se lo utiliza en una bomba externa de insulina para la infusión subcutánea, NovoLog no debe diluirse con ningún otro Tipo de insulina. Los médicos y pacientes deben evaluar cuidadosamente la información acerca del uso de la bomba incluida en los prospectos para pacientes y médicos y en el manual del fabricante de la bomba (por ejemplo, deben seguirse las indicaciones referidas específicamente a NovoLog en materia de tiempo de uso, frecuencia en el cambio de equipo de infusión u otros detalles específicos al uso de NovoLog, ya que la información específica para NovoLog puede ser distinta a la indicada en las instrucciones generales del manual de la bomba).

Fallas de funcionamiento de la bomba o del equipo para infusión o la degradación de la insulina pueden causar hipoglucemia y cetosis en corto tiempo debido al pequeño tamaño del depósito subcutáneo de insulina. Esto es específicamente pertinente en el caso de análogos de la insulina de acción rápida, que se absorben con mayor rapidez a través de la piel y tienen una acción de duración más corta. Estas diferencias pueden revestir particular importancia al cambiar el tratamiento de pacientes de terapias con inyecciones múltiples o infusiones con insulina regular tamponada. Es necesario identificar rápidamente y corregir la causa de la hiperglucemia o de la cetosis. Podrían requerirse terapias temporales con inyección subcutánea. (Ver PRECAUCIONES, Mezcla de insulinas, Información para los pacientes, DOSIS Y ADMINISTRACIÓN Y ALMACENAJE RECOMENDADO.)

PRECAUCIONES

Generales

La hipoglucemia y la hipocalcemia se encuentran entre los potenciales efectos adversos clínicos asociados con el uso de todas las insulinas. Por las diferencias en la acción de NovoLog y otras insulinas, se debe tener cuidado en el caso de los pacientes en los que tales efectos potenciales secundarios podrían ser clínicamente relevantes (por ejemplo, pacientes que estén en ayuno, tengan neuropatía autónoma o estén usando fármacos para la reducción de potasio, así como pacientes que estén tomando medicamentos sensibles al nivel de potasio sérico). La insulina estimula la circulación del potasio hacia las células, lo que posiblemente pueda causar hipocalcemia que de no ser tratada puede ocasionar parálisis respiratoria, arritmia ventricular y la muerte. Puesto que en la insulina administrada por vía intravenosa se presenta un inicio rápido de la acción, es necesario prestar una mayor atención a la hipoglucemia y a la hipocalcemia. Por consiguiente, cuando NovoLog o cualquier otro Tipo de insulina sea administrada por vía intravenosa los niveles de glucosa y potasio deben ser vigilados con suma atención. La lipodistrofia y la hipersensibilidad también se encuentran entre otros posibles efectos adversos clínicos asociados con el uso de todas las insulinas. Al igual que con todos los preparados con insulina, la duración de la acción de NovoLog puede variar en distintos individuos o en distintos horarios para el mismo individuo y depende del sitio en que se inyectó, el suministro de sangre, la temperatura y la actividad física. Se pueden requerir ajustes en las dosis de cualquier Tipo de insulina si los pacientes realizan cambios en sus actividades físicas o en sus planes de alimentación habituales. Los requerimientos de insulina podrían variar cuando ocurran enfermedades, trastornos emocionales u otros Tipos de estrés.

Hipoglucemia: Al igual que con todos los preparados de insulina, la administración de NovoLog puede estar asociada con reacciones hipoglucémicas. Cambios rápidos en los niveles de glucosa sérica pueden inducir síntomas de hipoglucemia en personas con diabetes, independientemente de cuál sea el nivel de la glucosa. Los síntomas de advertencia temprana de la hipoglucemia pueden ser distintos o menos pronunciados bajo ciertas condiciones, tales

como diabetes prolongada, neuropatía diabética, el uso de medicamentos tales como los betabloqueantes o una intensificación del control de la diabetes (ver PRECAUCIONES, Interacciones de medicamentos). Tales condiciones pueden ocasionar hipoglucemia grave (y posiblemente pérdida del conocimiento) antes de que el paciente caiga en cuenta que está sufriendo de hipoglucemia.

Insuficiencia renal: Al igual que con otros Tipos de insulina, las dosis requeridas para NovoLog pueden reducirse en pacientes con insuficiencia renal (ver FARMACOLOGÍA CLÍNICA, Farmacocinética).

Insuficiencia hepática: Al igual que con otros Tipos de insulina, las dosis requeridas para NovoLog pueden reducirse en pacientes con insuficiencia hepática (ver FARMACOLOGÍA CLÍNICA, Farmacocinética).

Alergia: Alergia local: Al igual que con otras terapias con insulina, los pacientes podrían experimentar enrojecimiento, inflamación o picazón en la zona en que se inyectó. Estas pequeñas reacciones generalmente se resuelven en pocos días o pocas semanas, pero en algunos casos puede ser necesario interrumpir la administración de NovoLog. En ocasiones estas reacciones pueden estar relacionadas con factores distintos a la insulina, tales como irritantes presentes en un agente de limpieza de la piel o deficiencias en la técnica de inyección.

Alergia sistémica: Una situación menos frecuente, pero potencialmente más grave, es la alergia generalizada a la insulina, la cual puede causar erupción (incluso prurito) en todo el cuerpo, dificultad para respirar, jadeo, presión arterial baja, pulso rápido o sudoración. Los casos graves de alergia generalizada, entre los que se incluye la reacción anafiláctica, pueden hacer que peligre la vida.

Se conocen casos de reacciones localizadas y de migrañas generalizadas asociadas al uso de cresol como excipiente inyectable.

En estudios clínicos controlados que usaron terapias inyectables, se informaron reacciones alérgicas en 3 de 735 pacientes (0.4%) que recibieron insulina humana regular y en 10 de 1394 pacientes (0.7%) que recibieron NovoLog. Durante éste y otros estudios, fue necesario interrumpir el tratamiento con NovoLog en 3 de 2341 pacientes debido a reacciones alérgicas.

Producción de anticuerpos: En pacientes tratados con NovoLog se observaron aumentos en las concentraciones de anticuerpos contra la insulina, las cuales reaccionan tanto con la insulina humana como con la insulina aspart. El número de pacientes tratados con insulina aspart que registran estos aumentos es mayor que el observado entre quienes recibieron tratamiento con insulina humana regular. Los datos obtenidos a partir de un estudio controlado de 12 meses de duración, en pacientes con diabetes Tipo 1, sugieren que el aumento en estos anticuerpos es transitorio. Las diferencias en las concentraciones de anticuerpos entre grupos tratados con insulina humana regular e insulina aspart que se observaron a los 3 y los 6 meses ya no eran observables a los 12 meses. No se conoce la importancia clínica que revisten estos anticuerpos. No parecerían provocar un deterioro del HbA1c ni requerir dosis más altas de insulina.

Embarazo y lactancia: Se debe aconsejar a las pacientes que informen a su médico si tienen la intención de quedar embarazadas, o si quedan embarazadas. No se dispone de información acerca del uso de NovoLog durante la lactancia (ver EMBARAZO, EFECTOS TERATOGÉNICOS, CATEGORÍA DE EMBARAZO).

Uso en bombas: NovoLog está recomendado para su uso con sistemas de bombas para infusión de insulina como se detalla a continuación.

Bombas: Modelo Disetronic H-TRON, modelo MiniMed 500 y otras bombas equivalentes.

Equipos de depósito e infusión: NovoLog está recomendado para su uso con cualquier equipo de depósito e infusión que sea compatible con la insulina y la bomba específica. *Estudios in-vitro* han demostrado que cuando NovoLog se mantiene en un sistema de bomba por más de 48 horas pueden ocurrir fallas en el funcionamiento de la bomba, pérdida de cresol y una degradación de la insulina. Los equipos de depósito e infusión deben cambiarse al menos cada 48 horas.

NovoLog en uso clínico no debe quedar expuesto a temperaturas superiores a 37 °C (98.6 °F). **Cuando se utiliza en la bomba, NovoLog no debe mezclarse con otras insulinas o diluyentes.** (Ver ADVERTENCIAS, PRECAUCIONES, Mezcla de insulinas, Información para los pacientes, DOSIS Y ADMINISTRACIÓN Y ALMACENAJE RECOMENDADO.)

Información para los pacientes

Para todos los pacientes: Los pacientes deben estar informados acerca de los riesgos y beneficios potenciales de la terapia con NovoLog, así como de sus posibles efectos secundarios. También deben recibir asesoramiento e información continua acerca de las terapias con insulina, técnica de inyecciones, control del estilo de vida, vigilancia regular de la glucosa, prueba periódica de glucohemoglobina, reconocimiento y control de hipoglucemia e hiperglucemia, cumplimiento de un plan de alimentación, complicaciones de la terapia con insulina, frecuencia de las dosis, instrucción acerca del uso de dispositivos para inyectar y realizar infusiones subcutáneas, así como la correcta conservación de la insulina. Debe comunicarse a los pacientes que a fin de lograr un óptimo control de la glucemia y evitar tanto la hipoglucemia como la hiperglucemia, ellos mismos deberán realizarse mediciones regulares y frecuentes de la glucemia.

Se debe aconsejar a las pacientes que informen a su médico si tienen la intención de quedar embarazadas, o si quedan embarazadas. No se dispone de información acerca del uso de NovoLog durante la lactancia (ver EMBARAZO, EFECTOS TERATOGÉNICOS, CATEGORÍA DE EMBARAZO).

Para pacientes que utilizan bombas: Los pacientes que empleen terapias de infusión con bomba externa deben recibir capacitación sobre la terapia intensiva de insulina con inyecciones múltiples, así como sobre la función de la bomba y sus accesorios.

Bombas: NovoLog está recomendado para su uso con el modelo Disetronic H-TRON, el modelo MiniMed 500 y otras bombas equivalentes.

Equipos de depósito e infusión: NovoLog está recomendado para su uso con cualquier equipo de depósito e infusión que sea compatible con la insulina y la bomba específica. Los equipos de depósito e infusión recomendados se describen en el manual de la bomba.

Para evitar la degradación de la insulina, la oclusión del equipo de infusión y la pérdida del agente conservador (metacresol), los depósitos, equipos de infusión y sitios de inyección deben cambiarse al menos cada 48 horas.

La insulina expuesta a temperaturas superiores a 37 °C (98.6 °F) debe desecharse. La temperatura de la insulina pudiera elevarse por encima de la temperatura ambiente cuando la caja de la bomba, la cubierta, los tubos o el estuche quedan expuestos a la luz del sol o al calor radiante. Si los sitios de infusión presentan eritema, prurito o se han enroscado, debe informarse este al personal médico y será necesario elegir un nuevo sitio, puesto que continuar la infusión podría incrementar la reacción en la piel o alterar la absorción de NovoLog. Fallos de funcionamiento de la bomba o del equipo para infusión o la degradación de la insulina pueden causar hipoglucemia y cetosis en corto tiempo debido al pequeño tamaño del depósito subcutáneo de insulina. Esto es altamente pertinente en el caso de análogos de la insulina de acción rápida que se absorben con mayor rapidez a través de la piel y tienen una acción de duración más corta. Estas diferencias revisten particular importancia al cambiar el tratamiento de pacientes de terapias con inyecciones múltiples o infusiones con insulina regular tamponada. Es necesario identificar rápidamente y corregir la causa de la hiperglucemia y de la cetosis. Los problemas incluyen las fallas de funcionamiento de la bomba, la oclusión del equipo de infusión, fugas, desconexión o estrangulamiento del tubo y la degradación de la insulina. Menos frecuente es la hipoglucemia causada por la falla de funcionamiento de la bomba. Si estos problemas no pueden corregirse inmediatamente, los pacientes deben interrumpir el tratamiento con la inyección subcutánea de insulina y comunicarse con su médico. (Ver ADVERTENCIAS, PRECAUCIONES, Mezcla de insulinas, DOSIS Y ADMINISTRACIÓN Y ALMACENAJE RECOMENDADO.)

Análisis de laboratorio

Al igual que con todos los tratamientos con insulina, la respuesta terapéutica a NovoLog debe ser vigilada cuidadosamente realizando pruebas periódicas de glucemia. Se recomienda la medición periódica de la glucohemoglobina a fin de vigilar el control a largo plazo de la glucemia. Cuando NovoLog se administra por vía intravenosa, los niveles de glucosa y potasio deben ser vigilados con atención a fin de evitar incidencias de hipoglucemia e hipocaliemia que pudieran causar la muerte.

Interacciones medicamentosas

Algunas sustancias afectan el metabolismo de la glucosa y pueden hacer necesarios ajustes de las dosis de insulina y un seguimiento particularmente atento.

- Los siguientes son ejemplos de sustancias que pueden incrementar el efecto hipoglucemiante y la sensibilidad a la hipoglucemia: productos anti diabéticos orales,

inhibidores ECA, disopiramide, fibratos, fluoxetina, inhibidores de la monoaminoxidasa (IMAO), propoxifeno, salicilatos, análogos de somatostatina (por ejemplo, octreotida), antibióticos de sulfonamida.

- Los siguientes son ejemplos de sustancias que pueden reducir el efecto hipoglucemiante: corticosteroides, niacina, danazol, diuréticos, agentes simpaticomiméticos (por ejemplo, epinefrina, salbutamol, terbutalina), isoniacida, derivados de fenotiacina, somatotropina, hormona tiroidea, estrógenos, progestágenos (por ejemplo, en los anticonceptivos orales).
- Los betabloqueantes, la domidina, las sales de litio y el alcohol pueden potenciar o debilitar el efecto hipoglucemiante de la insulina. La pentamida puede causar hipoglucemia, la cual a veces puede estar seguida de hiperglucemia.
- Además, bajo el efecto de productos medicinales simpaticolíticos tales como los betabloqueantes, la domidina, la guanetidina y la reserpina, los signos de la hipoglucemia podrían reducirse o desaparecer (ver FARMACOLOGÍA CLÍNICA).

Mezcla de insulinas

- Un estudio clínico en voluntarios varones sanos (n=24) demostró que la mezcla de NovoLog con insulina humana NPH inmediatamente antes de la inyección producía un debilitamiento en la concentración máxima de NovoLog, pero que el tiempo requerido para llegar al valor máximo y la biodisponibilidad total de NovoLog no se vieron afectados de manera significativa. Si NovoLog se mezcla con insulina humana NPH, NovoLog debe introducirse primero en la jeringa. La inyección debe efectuarse inmediatamente después de la mezcla. Puesto que no existe información acerca de la compatibilidad de NovoLog y los preparados de insulina zinc cristalina, NovoLog no debe mezclarse con estos preparados.
- No se han estudiado los efectos de la mezcla de NovoLog con insulinas de origen animal o con preparados de insulina producidos por otros fabricantes (ver ADVERTENCIAS).
- Las mezclas no deben administrarse por vía intravenosa.
- Cuando NovoLog se usa en bombas de infusión subcutánea para insulina, no debe mezclarse con ninguna otra insulina o diluyente.**

Carcinogénesis, mutagénesis, deterioro de la fertilidad

No se han llevado a cabo estudios estándar de dos años en animales para evaluar el potencial carcinogénico de NovoLog. En estudios de 52 semanas de duración, ratas Sprague-Dawley recibieron dosis subcutáneas de 10, 50 y 200 U/kg/día de NovoLog (aproximadamente 2, 8 y 32 veces la dosis subcutánea humana de 1.0 U/kg/día, basada en la U/área de superficie corporal, respectivamente). A una dosis de 200 U/kg/día, NovoLog incrementó la incidencia de tumores en glándulas mamarias de hembras, comparada con la observada en sujetos de control no tratados. La incidencia de tumores mamarios con NovoLog no fue significativamente diferente a la observada con la insulina humana regular. No se conoce la significación de estos hallazgos para los seres humanos. NovoLog no fue genotóxico en las siguientes pruebas: prueba de Ames, prueba de mutación genética adelantada en células de linfoma de ratón, prueba de aberraciones cromosómicas en linfocitos de sangre periférica humana, prueba *in vivo* del micronúcleo en ratones y prueba UDS *ex vivo* en hepatocitos de hígado de rata. En estudios de fertilidad en ratas macho y ratas hembra, a dosis subcutáneas de hasta 200 U/kg/día (aproximadamente 32 veces la dosis subcutánea para el ser humano, basada en U/área de superficie corporal), no se observaron efectos adversos directos sobre la fertilidad de machos o hembras, ni sobre el comportamiento reproductivo general de los animales.

Embarazo, efectos teratogénicos, categoría B de embarazo

Todos los embarazos conllevan un posible riesgo de que se produzcan defectos de nacimiento, pérdida del embarazo u otros resultados adversos, independientemente de la exposición a fármacos. Este posible riesgo aumenta en embarazos complicados por hiperglucemia, y se puede disminuir si se realiza un buen control metabólico. Es esencial que las pacientes que tienen diabetes o antecedentes de diabetes gestacional mantengan un buen control metabólico antes de la concepción y durante todo el embarazo. Es posible que disminuyan los requisitos de insulina durante el primer trimestre, que aumenten generalmente durante el segundo y tercer trimestre, y que disminuyan rápidamente luego del parto. Es esencial que se monitorea cuidadosamente el control de la glucosa en dichas pacientes.

Un estudio aleatorizado abierto comparó la seguridad y eficacia de NovoLog con la insulina humana en el tratamiento de mujeres embarazadas que tienen diabetes Tipo 1 (322 embarazos expuestos (NovoLog: 157, insulina humana: 165)). Dos tercios de las pacientes inscritas ya estaban embarazadas cuando ingresaron al estudio. Dado que solo un tercio de las pacientes se inscribió antes de la concepción, el estudio no fue lo suficientemente extenso como para evaluar el riesgo de malformaciones congénitas. Se observó una media de HbA1c de ~ 6% en ambos grupos durante el embarazo, y no se presentaron diferencias significativas en la incidencia de hipoglucemia materna.

Se han llevado a cabo estudios de teratología y reproducción con la administración subcutánea de NovoLog e insulina humana regular en ratas y conejos. En estos estudios, se administró NovoLog a ratas hembras antes del apareamiento, durante el apareamiento y durante la preñez, así como a conejos durante la organogénesis. Los efectos de NovoLog no fueron diferentes de los observados con la administración subcutánea de insulina humana regular. Tanto NovoLog como la insulina humana causaron pérdidas previas y posteriores a la implantación, así como anomalías en las vísceras e esqueleto de ratas a una dosis de 200 U/kg/día (aproximadamente 32 veces la dosis subcutánea para seres humanos de 1.0 U/kg/día, basada en U/área de superficie corporal) y en conejos a una dosis de 10 U/kg/día (aproximadamente tres veces la dosis subcutánea humana de 1.0 U/kg/día, basada en U/área de superficie corporal). Los efectos probablemente son secundarios a la hipoglucemia materna a dosis elevadas. No se observaron efectos significativos en ratas a una dosis de 50 U/kg/día y en conejos a una dosis de 3 U/kg/día. Estas dosis son aproximadamente 8 veces la dosis subcutánea humana de 1.0 U/kg/día para ratas e iguales a la dosis subcutánea humana de 1.0 U/kg/día para conejos, basada en U/área de superficie corporal.

Mujeres en periodo de lactancia

Se desconoce si la insulina aspart se excreta en la leche materna humana. Muchos medicamentos, entre ellos la insulina humana, se excretan en la leche materna humana. Por esta razón, se debe tener cautela cuando se administra NovoLog a una mujer en periodo de lactancia.

Uso pediátrico

Un estudio de 24 semanas de duración de grupos paralelos en niños y adolescentes con diabetes Tipo 1 (n=283) con edades de 6 a 18 años comparó los siguientes regímenes terapéuticos: NovoLog (n=187) o Novolin R (n=96). Se administró insulina NPH como insulina basal. NovoLog logró un control de la glucemia similar al obtenido con Novolin R, medido en términos de cambio en HbA1c. La incidencia de hipoglucemia fue similar para ambos grupos en tratamiento. NovoLog y la insulina humana regular también se compararon en niños con diabetes Tipo 1 (n=26) de 2 a 6 años. Tomando como medida los niveles de HbA1c y de fructosamina al final del tratamiento, el control de la glucemia alcanzado con NovoLog fue similar al obtenido con insulina humana regular. Según lo observado en la población pediátrica de 6 a 18 años de edad, los índices de hipoglucemia fueron similares en ambos grupos en tratamiento.

Uso geriátrico

Del número total de pacientes (n=1,375) tratados con NovoLog en 3 estudios clínicos de insulina controlada, 2.6% (n=36) eran mayores de 65 años. La mitad de estos pacientes tenían diabetes Tipo 1 (18/1285) y la otra mitad, diabetes Tipo 2 (18/90). La respuesta HbA1c a NovoLog, comparada con la respuesta a la insulina humana, no registró diferencias por edad, particularmente en el caso de pacientes con diabetes Tipo 2. Se necesitan estudios adicionales en poblaciones más grandes de pacientes mayores de 65 años de edad para obtener conclusiones respecto a la seguridad de NovoLog en ancianos comparada con la que se observa en pacientes jóvenes. No se realizaron estudios farmacocinéticos/farmacodinámicos para evaluar el efecto de la edad en el inicio de la acción de NovoLog.

EFECTOS SECUNDARIOS

Las pruebas clínicas que compararon NovoLog con la insulina humana regular no mostraron que existieran diferencias entre los dos tratamientos en cuanto a frecuencia de reacciones adversas.

Las reacciones adversas comúnmente asociadas a la terapia con insulina humana incluyen las siguientes:

Cuerpo entero: *Reacciones alérgicas* (ver PRECAUCIONES, Alergia).

Sistema tegumentario: *Reacción en el sitio de la inyección, lipodistrofia, prurito, erupción* (ver PRECAUCIONES, Alergia; Información para los pacientes, Uso en bombas).

Otros: *Hipoglucemia, hiperglucemia y cetosis* (ver ADVERTENCIAS y PRECAUCIONES). En estudios clínicos controlados, algunos pacientes tratados con NovoLog registraron incrementos pequeños, pero persistentes, de fosfatasa alcalina. No se conoce la importancia

clínica de este hallazgo.

SOBREDOSIS

El exceso de insulina puede causar hipoglucemia e hipocaliemia, especialmente durante la administración intravenosa. La hipoglucemia puede producirse como consecuencia de un nivel de insulina que resulte excesivo con relación a la ingesta de alimentos, el desgaste de energía o ambos. Los episodios leves de hipoglucemia generalmente pueden tratarse con glucosa oral. Puede que sea necesario realizar ajustes en las dosis de medicamentos, los patrones de alimentación o el ejercicio. Episodios más graves con coma, convulsiones o insuficiencia neurológica pueden tratarse con glucagón por vía intramuscular o subcutánea, o con glucosa intravenosa concentrada. Puede que sea necesario mantener una persistente observación e ingesta de carbohidratos, puesto que la hipoglucemia puede repetirse tras una aparente recuperación clínica. La hipocaliemia debe ser atendida de la manera apropiada.

DOSIS Y ADMINISTRACIÓN

NovoLog generalmente debe administrarse inmediatamente antes de una comida (comenzar la comida de 5 a 10 minutos después de la inyección) debido al rápido inicio de su acción. La dosis de NovoLog debe individualizarse y determinarse, en base a las indicaciones del médico, según las necesidades del paciente. La dosis diaria de insulina requerida puede variar y generalmente se ubica entre 0.5 y 1.0 unidades/kg/día. Cuando se emplea en un régimen de tratamiento con inyecciones subcutáneas asociado con las comidas, de 50% a 70% de la dosis total de insulina requerida puede ser proporcionada con la administración de NovoLog y el resto con una insulina de acción intermedia o prolongada. Debido al inicio comparativamente rápido y la corta duración de la actividad de reducción de glucosa de NovoLog, es posible que al usar NovoLog algunos pacientes necesiten más insulina basal y más insulina total para prevenir la hiperglucemia antes de las comidas que cuando usan insulina humana regular.

Cuando se usan bombas externas de infusión de insulina, la programación inicial de la bomba está basada en la dosis diaria total de insulina del régimen anterior. Aunque existe una variabilidad significativa entre pacientes, aproximadamente el 50% de la dosis total se administra como bolos de NovoLog relacionados con la comida y el resto como infusión basal. Es posible que se requieran inyecciones adicionales de insulina basal o índices basales más elevados cuando se usen bombas externas de infusión subcutánea. **Al usar equipos de depósito e infusión, el NovoLog y el sitio de inyección deben cambiarse cada 48 horas, al menos.**

NovoLog debe administrarse con una inyección subcutánea en la pared abdominal, el muslo o la parte superior del brazo, o mediante infusión subcutánea continua en la pared abdominal. Los sitios de inyección y de infusión deben rotarse dentro de la misma zona. Al igual que con todos los Tipos de insulina, la duración de la acción varía dependiendo de la dosis, el sitio de inyección, el flujo de la sangre, la temperatura y el nivel de actividad física.

La administración intravenosa de NovoLog puede efectuarse bajo supervisión médica si se mantiene una vigilancia continua de los niveles de glucemia y de potasio a fin de evitar la hipoglucemia y la hipocaliemia. Para su uso intravenoso, NovoLog debe ser administrado en concentraciones de 0.05 U/ml a 1.0 U/ml de insulina aspart en sistemas de infusión con fluidos de infusión que contengan 0.9% de cloruro sódico, 5% de dextrosa o 10% de dextrosa con 40 mmol/l de cloruro de potasio usando bolus de infusión de polipropileno.

NovoLog puede ser diluido empleando el Medio para dilución de insulina para NovoLog en una concentración de 1:10 (equivalente a U-10) o de 1:2 (equivalente a U-50).

Los productos farmacológicos parenterales deben examinarse visualmente antes de ser administrados a fin de detectar la posible presencia de partículas y de decoloración, siempre que la solución y el recipiente lo permitan. Nunca use NovoLog si está viscoso (espeso) o turbio; úselo solamente si su aspecto es transparente e incoloro. NovoLog no debe usarse después de la fecha de vencimiento impresa.

PRESENTACIÓN

NovoLog está disponible en paquetes de los siguientes tamaños: cada presentación contiene 100 unidades de insulina aspart por ml (U-100).

Ampollas de 10 ml NDC 0169-7501-11

Cartuchos PenFill® de 3 ml* NDC 0169-3303-12

Jeringa precargada de 3 ml NovoLog FlexPen® NDC 0169-6339-10

*Los cartuchos NovoLog PenFill están diseñados para su uso con dispositivos de administración de insulina compatibles con los cartuchos Novo Nordisk 3 ml PenFill, con o sin NovoPen® 3 PenMate®, y con agujas desechables NovoFine®.

ALMACENAJE RECOMENDADO

El NovoLog contenido en frascos y cartuchos sin abrir y las jeringas precargadas FlexPen de NovoLog deben almacenarse a una temperatura de entre 2 °C y 8 °C (de 36 °F a 46 °F). *No congelar. No usar NovoLog si se ha congelado o ha estado expuesto a temperaturas superiores a los 37 °C (98.6 °F).* Después de que una ampolla, cartucho o jeringa precargada se haya perforado, puede conservarse a temperaturas por debajo de 30 °C (86 °F) hasta por 28 días, pero no debe exponerse a un calor excesivo ni a la luz solar. Los frascos abiertos pueden refrigerarse. Los cartuchos no deben refrigerarse después de su inserción en los dispositivos de administración de insulina compatibles con el cartucho Novo Nordisk 3 ml PenFill. El equipo de infusión (tubos y agujas) debe cambiarse al menos cada 48 horas.

NovoLog en el depósito debe ser desechado al menos después de cada 48 horas de uso o tras estar expuesto a temperaturas superiores a los 37 °C (98.6 °F).

	Sin usar (sin abrir) Temperatura ambiente (menos de 30 °C)	Sin usar (sin abrir) Refrigerado	En uso (abierto) Temperatura ambiente (menos de 30 °C)
Ampolla de 10 ml	28 días	Hasta la fecha de vencimiento	28 días (refrigerada/a temperatura ambiente)
Cartuchos PenFill de 3 ml	28 días	Hasta la fecha de vencimiento	28 días (No refrigerar)
Jeringa precargada de 3 ml NovoLog FlexPen	28 días	Hasta la fecha de vencimiento	28 días (No refrigerar)

Las bolsas de infusión preparadas de la manera indicada en DOSIS Y ADMINISTRACIÓN se mantienen estables a temperatura ambiente por 24 horas. Cierta cantidad de insulina será absorbida inicialmente por el material de la bolsa de infusión.

El paciente puede continuar usando NovoLog diluido con el Medio para dilución de insulina para NovoLog a temperaturas que no superen los 30 °C (86 °F) durante 28 días.

Únicamente con receta.

Fecha de emisión: 26 de enero de 2007

Versión 12

Fabricado para Novo Nordisk Inc., Princeton, New Jersey 08540

Fabricado por Novo Nordisk A/S, 2880 Bagsvaerd, Denmark

www.novonordisk-us.com

NovoLog®, NovoPen® 3, PenFill®, Novolin®, FlexPen®, PenMate®

y NovoFine® son marcas registradas de Novo Nordisk A/S.

H-TRON® es una marca registrada de Disetronic Medical Systems, Inc.

NovoLog® está cubierta por la patentes de Estados Unidos números 5,618,913; 5,866,538; y otras patentes en trámite.

© 2007 Novo Nordisk Inc.

130484R1SP 3/07

