

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
RAPILOG ONE SOLUCIÓN INYECTABLE 100 U/mL****1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Rapilog solución inyectable 100 unidades/mL

Rapilog **one** solución inyectable 100 unidades/mL

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

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

Rapilog 100 unidades/mL solución inyectable en vial

Cada vial contiene 10 mL equivalentes a 1.000 unidades.

Rapilog 100 unidades/mL solución inyectable en pluma precargada Rapilog One

Cada pluma precargada contiene 3 mL equivalentes a 300 unidades.

*Producida en *Pichia pastoris* mediante tecnología de ADN recombinante. Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Solución inyectable (inyección).

La solución es transparente, incolora y acuosa.

4. DATOS CLÍNICOS**4.1 Indicaciones terapéuticas**

Rapilog 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 administraciónPosología

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 Rapilog es individual y se determina según las necesidades del paciente. Normalmente se debe utilizar en combinación con insulina de acción intermedia o prolongada.

Además, Rapilog vial se puede utilizar para la perfusión subcutánea continua de insulina (PSCI) en bombas de perfusión.

Rapilog vial también puede ser utilizado si es necesaria la administración intravenosa de insulina asparta por médicos u otros profesionales sanitarios.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

RAPILOG ONE SOLUCIÓN INYECTABLE 100 U/mL

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 Rapilog 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

Edad avanzada (≥ 65 años de edad)

Rapilog 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

La insuficiencia renal 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.

Insuficiencia hepática

La insuficiencia 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 hepática.

Población pediátrica

Es preferible administrar Rapilog 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 Rapilog 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 Rapilog y la dosis de insulina basal. Rapilog 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).

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
RAPILOG ONE SOLUCIÓN INYECTABLE 100 U/mL**Forma de administración

La insulina asparta es un análogo de insulina de acción rápida.

Rapilog 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 las 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 Rapilog 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, Rapilog, generalmente, debe ser administrado inmediatamente antes de una comida. Cuando sea necesario, Rapilog puede ser administrado poco después de una comida.

Rapilog 100 unidades/mL solución inyectable en vial Perfusión subcutánea continua de insulina (PSCI)

Rapilog se puede utilizar para la PSCI en bombas de perfusión de insulina. PSCI se debe administrar en la pared abdominal. Se deben alternar las zonas de perfusión.

Cuando se utiliza en una bomba de perfusión de insulina, Rapilog no se debe mezclar 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 (ver sección 6.6). El equipo de perfusión (catéter y cánula) se debe cambiar de acuerdo a las instrucciones suministradas en el prospecto que acompaña al equipo de perfusión.

Los pacientes que se administran Rapilog por PSCI deben tener siempre a mano un sistema de administración de insulina alternativo para poder usarlo si la bomba falla.

Vía intravenosa

Si es necesario, Rapilog se puede administrar por vía intravenosa lo cual debe ser realizado por un médico u otro personal sanitario.

Para administración por vía intravenosa, los sistemas de perfusión con Rapilog 100 unidades/mL son estables a temperatura ambiente durante 24 horas en concentraciones de 0,05 unidad/mL a 1,0 unidad/mL de insulina asparta en las soluciones para perfusión de 9 mg/mL (0,9%) de cloruro sódico, 5% de glucosa o 10% de glucosa incluyendo 40 mmol/l de cloruro potásico, utilizando bolsas de perfusión de polipropileno.

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

Administración con una jeringa

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

RAPILOG ONE SOLUCIÓN INYECTABLE 100 U/mL

Los viales de RapiLog se utilizan con jeringas de insulina con la correspondiente escala de unidades. Ver sección 6.6.

*RapiLog **One 100 U/mL solución inyectable** en pluma precargada*

RapiLog **One 100 U/mL solución inyectable** en pluma precargada únicamente es apto 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.

La pluma precargada de RapiLog **One** administra insulina en incrementos de 1 unidad, hasta un máximo de dosis única de 80 unidades. La pluma precargada de RapiLog **One** está diseñada para su uso con agujas para plumas de insulina disponibles en el mercado. Ver sección 6.6.

Para ver instrucciones de uso detalladas, consulte el prospecto.

4.3 Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

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.

Viajes

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. Los primeros síntomas de hiperglucemia 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.

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

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 Rapilog. 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 Rapilog se debe administrar en relación inmediata con una comida, se debe tener en cuenta el rápido inicio de la acción en pacientes con enfermedades concomitantes o que reciben tratamiento en los que se puede esperar 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 Rapilog 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, se pueden producir 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 Rapilog

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
RAPILOG ONE SOLUCIÓN INYECTABLE 100 U/mL**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 RapiLog 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 se debe tener en cuenta si se considera el tratamiento combinado de pioglitazona y RapiLog. 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 RapiLog 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.

Sodio

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por dosis; esto es, esencialmente “exento de sodio”.

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.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL RAPILOG ONE SOLUCIÓN INYECTABLE 100 U/mL

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

Rapilog 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 Rapilog 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 Rapilog.

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).

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

RAPILOG ONE SOLUCIÓN INYECTABLE 100 U/mL

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

4.8 Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

Las reacciones adversas observadas en pacientes que utilizan Rapilog 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).

Clasificación de órganos del sistema MedDRA	muy frecuentes	poco frecuentes	raras	muy raras	No conocida
Trastornos del sistema inmunológico		Urticaria, exantema, erupciones		Reacciones anafilácticas*	
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Hipoglucemia*				
Trastornos del sistema nervioso			Neuropatía periférica (neuropatía dolorosa)		

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

RAPILOG ONE SOLUCIÓN INYECTABLE 100 U/mL

Trastornos oculares		Trastornos de la refracción, retinopatía diabética			
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		Lipodistrofia*			Amiloidosis cutánea*†
Trastornos generales y alteraciones en el		Reacciones en el lugar de inyección,			
lugar de administración		edema			

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

† Reacciones adversas frecuentes (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, palpitaciones e hipotensión) es muy rara pero éstas pueden ser potencialmente mortales.

Hipoglucemia

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

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

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

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

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

RAPILOG ONE SOLUCIÓN INYECTABLE 100 U/mL

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 sistema nacional de notificación en www.ispch.cl o bien enviar al laboratorio al correo contacto@sanitas.cl.

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.

La insulina asparta 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 la insulina asparta es más breve que la de la insulina humana tras la inyección subcutánea.

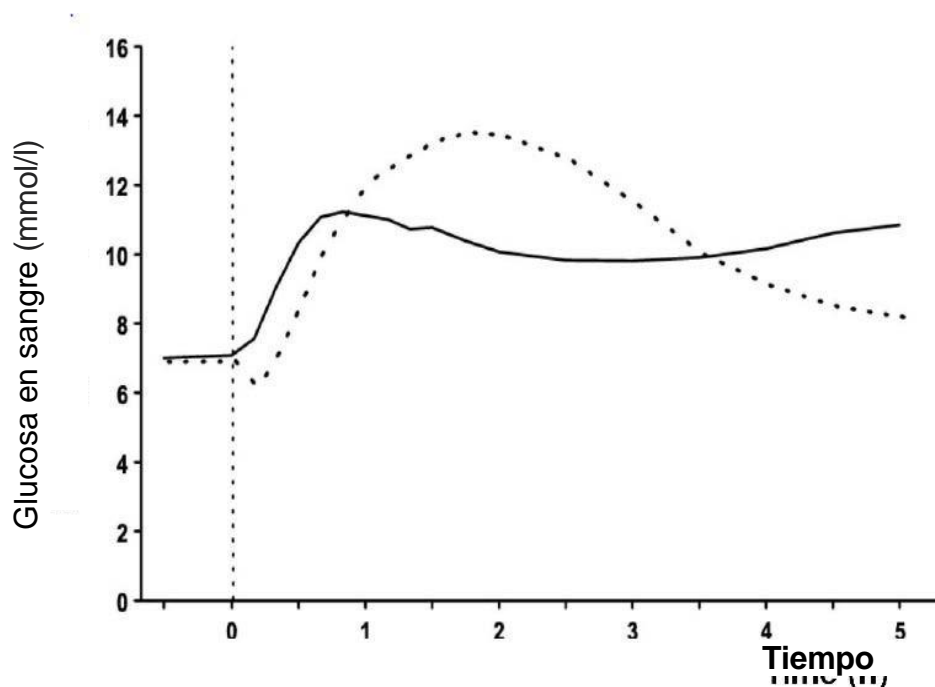
FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
RAPILOG ONE SOLUCIÓN INYECTABLE 100 U/mL

Fig. 1. Concentraciones de glucosa en sangre después de una dosis preprandial única de insulina asparta 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 la insulina asparta 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 y seguridad

Los ensayos clínicos en pacientes con diabetes tipo 1 han demostrado una glucemia postprandial más baja con insulina asparta 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, la insulina asparta 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

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
RAPILOG ONE SOLUCIÓN INYECTABLE 100 U/mL

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

molaridad. Poblaciones especiales

Edad avanzada (≥ 65 años de edad)

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 aquellas 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 preprandrial, 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 la insulina asparta administrada 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 HbA1c 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 y con insulina humana: 13) y que mostraron unos perfiles de seguridad similares entre los tratamientos.

Propiedades farmacocinéticas

Absorción, distribución y eliminación

En RapiLog 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, RapiLog se absorbe más rápidamente de la capa subcutánea que la insulina humana soluble.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
RAPILOG ONE SOLUCIÓN INYECTABLE 100 U/mL

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 de 492 ± 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 ± 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 RapiLog que para la insulina humana soluble, mientras que la variación intraindividual en C_{\max} para RapiLog es superior.

Poblaciones especiales*Edad avanzada (≥ 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 aquellas 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 la insulina asparta 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 insulina asparta.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

RAPILOG ONE SOLUCIÓN INYECTABLE 100 U/mL

5.2 Datos preclínicos sobre seguridad

Los datos de los estudios preclínicos 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 preparaciones inyectables

6.2 Incompatibilidades

Este medicamento no debe diluirse ni mezclarse con otros.

6.3 Periodo de validez

Antes de abrir

30 meses **almacenado entre 2°C y 8°C, no congelar**

Después de la primera apertura

28 días

La estabilidad química y física en uso se ha probado durante 31 días a 30°C y 5°C. Desde el punto de vista microbiológico, una vez abierto, el producto puede almacenarse durante un máximo de 28 días a 30°C. Otros tiempos de almacenamiento en uso son responsabilidad del usuario.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
RAPILOG ONE SOLUCIÓN INYECTABLE 100 U/mL

Rapilog Solución inyectable 100 unidades/mL

Conservar por debajo de 30°C. No refrigerar. No congelar. Conservar el vial en el embalaje exterior para protegerlo de la luz.

Rapilog One Solución inyectable 100 unidades/mL -en pluma precargada

Conservar por debajo de 30°C. Se puede conservar en refrigerador (entre 2° y 8°C). No congelar. Conservar la pluma con el capuchón puesto para protegerla de la luz.

6.4 Precauciones especiales de conservación

Antes de abrir: Conservar en refrigerador (2°C-8°C). No congelar. Mantener este medicamento en el envase para protegerlo de la luz

Para las condiciones de conservación del medicamento tras abrir por primera vez, ver sección 6.3.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Rapilog Solución inyectable 100 unidades/mL

10 ml de solución en un vial (vidrio tipo 1) cerrado con un tapón de goma de bromobutilo y un cierre *flip-off* de aluminio.

Envases de X viales o un envase múltiple que contiene X=vial. Rapilog One Solución

inyectable 100 unidades/mL en pluma precargada

3 ml de solución en cartucho (vidrio tipo 1) con émbolo y tapón (bromobutilo) y sello de aluminio en una pluma precargada multidosis.

Tamaños de envase X plumas precargadas o envase múltiple con X plumas precargadas.

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 Rapilog 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 y plumas precargadas no se deben compartir.

Rapilog Solución inyectable 100 unidades/mL

Rapilog se puede utilizar en un sistema de bomba de perfusión (PSCI) según se ha descrito en la sección 4.2. Se han evaluado los catéteres en los que la superficie interior está hecha de polietileno y se han encontrado compatibles con el uso en bombas.

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

Rapilog **One** Solución inyectable 100 unidades/mL en pluma precargada

Los tamaños de aguja compatibles con esta pluma son:

- 31 G, 5 mm,
- 32 G, 4-6 mm,
- 34 G, 4 mm.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

INSTITUTO SANITAS S.A., Avda. Américo Vespucio N° 01260- Quilicura, Santiago-Chile bajo licencia de BIOCON Sdn, Bhd., Malasia.

Responsable de la fabricación

BIOCON Sdn. Bhd., N° 1 Jalan Bioteknologi I., Kawasan Perindustrian SiLC 79200 Iskandar Puteri, Johor, Malasia.

8. BIBLIOGRAFIA.

- Vidal Le-Dictionnaire (web)
- AHFS Drug Information 2013, págs. 3193-3195
- Agencia Europea de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>, (Kirsty)