

## FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL FIASP SOLUCIÓN INYECTABLE 100 U/mL

### Fiasp Penfill

100 unidades/mL

Solución inyectable en cartucho

### Composición cualitativa y cuantitativa

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

1 cartucho contiene 300 unidades de insulina asparta en 3 ml de solución.

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

Para la lista completa de excipientes, ver *Lista de excipientes*.

### Forma farmacéutica

Solución inyectable (Penfill®).

Solución acuosa, transparente e incolora.

### Indicaciones terapéuticas

Tratamiento de diabetes mellitus en adultos.

### Posología y forma de administración

#### Posología

Fiasp es una insulina prandial para administración subcutánea hasta 2 minutos antes del inicio de la comida, con la opción de administrar hasta 20 minutos después de haber comenzado la comida.

La dosificación con Fiasp es individual y se determina según las necesidades del paciente. Fiasp administrado por inyección subcutánea debe usarse en combinación con insulina de acción intermedia o prolongada administrada al menos una vez al día.

Es posible que sea necesario ajustar la dosis si los pacientes realizan una mayor actividad física, cambian su dieta habitual o durante una enfermedad concomitante. Los niveles de glucosa en la sangre deben ser monitoreados adecuadamente bajo estas condiciones.

La duración de la acción variará según la dosis, el sitio de la inyección, el flujo sanguíneo, la temperatura y el nivel de actividad física.

Se aconseja a los pacientes que utilizan un tratamiento bolo-basal que olvidan administrarse una dosis a la hora de comer, a que monitoreen su nivel de glucosa en la sangre para decidir si necesitan una dosis de insulina. Los pacientes deben reanudar su horario de dosificación habitual en la siguiente comida.

La potencia de los análogos de insulina, incluyendo a Fiasp, se expresa en unidades.

Una (1) unidad de Fiasp corresponde a 1 unidad internacional de insulina humana o a 1 unidad de otro análogo de insulina de acción rápida.

### Iniciación

#### *Pacientes con diabetes mellitus tipo 1*

La dosis inicial recomendada en pacientes no tratados previamente con insulina con diabetes tipo 1 es aproximadamente el 50% de la dosis diaria total de insulina y debe dividirse entre las

## FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL FIASP SOLUCIÓN INYECTABLE 100 U/mL

comidas en función **de la cantidad** y la composición de las comidas. El resto de la dosis diaria total de insulina debe administrarse como insulina de acción intermedia o de acción prolongada. Como regla general, se pueden usar de 0,2 a 0,4 unidades de insulina por kilogramo de peso corporal para calcular la dosis diaria total de insulina en pacientes con diabetes tipo 1 no tratados previamente con insulina.

### *Pacientes con diabetes mellitus tipo 2*

La dosis inicial sugerida es de 4 unidades en una o más comidas. El número de inyecciones y la posterior titulación dependerán del objetivo glucémico individual y del tamaño y composición de las comidas.

El ajuste de la dosis se realizará diariamente con base al valor de la automonitorización de la glucosa plasmática (AMGP) del día anterior/los días anteriores según se recoge en la tabla 1.

- La dosis previa al desayuno se debe ajustar según la AMGP previa al almuerzo del día anterior.
- La dosis previa al almuerzo se debe ajustar la dosis según la AMGP previa a la cena del día anterior.
- La dosis previa a la cena se debe ajustar la dosis según la AMGP de la noche del día anterior.

**Tabla 1 Ajuste de la dosis**

AMGP (ver arriba)		Ajuste de la dosis
mmol/l	mg/dl	Unidad
<4,0	<71	-1
4,0-6,0	71-108	Sin ajuste
>6,0	>108	+1

### **Poblaciones especiales**

#### *Pacientes de edad avanzada **entre 65 y 75 años de edad** (~~≥ 65 años~~)*

Se ha establecido la eficacia y seguridad de Fiasp en pacientes de edad avanzada. Se recomienda un estrecho monitoreo de la glucosa y se debe ajustar la dosis de insulina de forma individual.

#### *Insuficiencia renal y hepática*

La insuficiencia renal o hepática pueden reducir los requerimientos de insulina del paciente. En pacientes con insuficiencia renal o hepática, se debe intensificar el monitoreo de la glucosa y ajustar la dosis de forma individual (ver *Propiedades farmacocinéticas*).

#### *Población pediátrica*

No se ha establecido la seguridad ni la eficacia de Fiasp en niños y adolescentes menores de 18 años de edad. Los datos actualmente disponibles se describen en las *Propiedades farmacodinámicas*, pero no se puede hacer ninguna recomendación sobre la posología.

### **Cambio desde otros productos medicinales de insulina**

Se recomienda un estrecho monitoreo de la glucosa durante el cambio desde otras insulinas prandiales y a partir de las semanas iniciales. La conversión de otra insulina prandial puede hacerse unidad a unidad. El cambio de un paciente desde otro tipo de insulina, marca o fabricante a Fiasp debe realizarse bajo supervisión médica y es posible que se requiera un cambio en la dosis.

## FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL FIASP SOLUCIÓN INYECTABLE 100 U/mL

Es posible que sea necesario ajustar las dosis y el horario de los productos medicinales con insulina de acción intermedia o prolongada concurrentes u otro tratamiento antidiabético concomitante.

### Forma de administración

#### *Inyección subcutánea*

Fiasp se administra por vía subcutánea en la pared abdominal, parte superior del brazo o el muslo (ver *Propiedades farmacocinéticas*). Los sitios de inyección deben rotarse dentro de la misma zona para reducir el riesgo de lipodistrofia.

#### *Infusión subcutánea continua de insulina (CSII)*

Fiasp puede usarse para la CSII en bombas adecuadas para la infusión de insulina. Se puede administrar según las instrucciones proporcionadas por el fabricante de la bomba, preferentemente en el abdomen. El sitio de inyección debe rotarse dentro de la misma zona para reducir el riesgo de lipodistrofia. Cuando se usa con una bomba de infusión de insulina, no debe diluirse o mezclarse con ningún otro producto medicinal con insulina.

A los pacientes que usan la CSII se les debe instruir sobre el uso de la bomba y el uso del depósito y catéter adecuados para la bomba (ver *Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones*). El set de infusión (catéter y cánula) debe cambiarse según las instrucciones de la información del producto entregada con el set de infusión.

Los pacientes que se administran Fiasp por CSII deben ser entrenados para administrarse insulina por inyección y disponer de una terapia alternativa de insulina en caso de que la bomba falle.

CSII = continuous subcutaneous insulin infusion

#### *Uso intravenoso*

Si es necesario, Fiasp puede administrarse por vía intravenosa por profesionales de la salud. Para uso intravenoso, debe utilizarse en concentraciones de 0,5 unidades/ml a 1,0 unidades/ml de insulina asparta en sistemas de infusión - utilizando bolsas de infusión de polipropileno. Se ha demostrado que Fiasp es estable a temperatura ambiente durante 24 horas en los fluidos de infusión tales como solución de cloruro de sodio 9 mg/ml (0,9%) o solución de glucosa al 5%.

Durante la infusión de insulina es necesario realizar el monitoreo de la glucosa en la sangre. Se debe tener cuidado de asegurar que la insulina se inyecta en la bolsa de infusión y no simplemente en la vía de entrada.

#### *Administración con un sistema de administración de insulina*

El cartucho (Penfill®) está diseñado para usarse con los sistemas de administración de insulina de Novo Nordisk y con las agujas de inyección NovoTwist®, NovoFine® o NovoFine® Plus.

### Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes enumerados en *Lista de excipientes*.

## FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL FIASP SOLUCIÓN INYECTABLE 100 U/mL

### **Advertencias y precauciones especiales de uso**

#### **Hipoglucemia**

La omisión de una comida o el ejercicio físico no planeado y extenuante puede provocar hipoglucemia.

Es posible que ocurra hipoglucemia si la dosis de insulina es demasiado alta en relación con el requerimiento de insulina (ver *Efectos no deseados* y *Sobredosis*).

Los pacientes cuyo control de la glucosa en la sangre ha mejorado notablemente, por ejemplo, mediante la terapia intensiva con insulina, pueden experimentar un cambio en sus síntomas habituales de advertencia de hipoglucemia y se les debe informar adecuadamente. Es posible que los síntomas habituales de advertencia desaparezcan en los pacientes con diabetes de larga data.

La duración de la hipoglucemia generalmente refleja el perfil tiempo-acción de la formulación de insulina administrada. Si se produce una hipoglucemia, es posible que ocurra antes de una inyección/infusión cuando se compara con otras insulinas prandiales debido al inicio temprano de la acción de Fiasp (ver *Propiedades farmacodinámicas*).

Dado a que Fiasp debe administrarse hasta 2 minutos antes de comenzar a comer, con la opción de administrar hasta 20 minutos después de haber comenzado a comer, debe tomarse en cuenta el tiempo de inicio de la acción cuando se receta a pacientes con enfermedades concomitantes o tratamiento donde se podría esperar una absorción tardía de los alimentos.

#### **Hiper glucemia**

El uso de dosis inadecuadas o la interrupción del tratamiento, especialmente en pacientes que requieren insulina, puede provocar hiper glucemia y cetoacidosis diabética; condiciones que son potencialmente letales.

#### *Infusión subcutánea continua de insulina (CSII)*

El malfuncionamiento de la bomba o del set de infusión puede provocar la rápida aparición de hiper glucemia y cetosis. Es necesario identificar y corregir rápidamente la causa de la hiper glucemia o cetosis. Puede que sea necesario realizar una terapia provisoria con inyección subcutánea.

#### **Enfermedad concomitante**

Una enfermedad concomitante, especialmente las infecciones y las condiciones febriles, por lo general aumenta los requerimientos de insulina del paciente. Las enfermedades concomitantes en el riñón, el hígado o que afectan la glándula suprarrenal, pituitaria o tiroidea pueden requerir cambios en la dosis de insulina.

#### **Combinación de tiazolidinedionas y productos medicinales con insulina**

Se han reportado casos de insuficiencia cardíaca congestiva cuando se usaron tiazolidinedionas en combinación con insulina, especialmente en pacientes con factores de riesgo para el desarrollo de insuficiencia cardíaca congestiva. Esto debe tenerse en cuenta si se considera el tratamiento con la combinación de tiazolidinedionas y productos medicinales con insulina. Si se utiliza la combinación, se deben observar los signos y síntomas de insuficiencia cardíaca congestiva, aumento de peso y edema de los pacientes. Se debe suspender el uso de tiazolidinedionas si se produce un deterioro de los síntomas cardíacos.

## FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL FIASP SOLUCIÓN INYECTABLE 100 U/mL

### **Iniciación con insulina e intensificación del control de la glucosa**

La intensificación o la rápida mejoría en el control de la glucosa se ha asociado con el trastorno oftalmológico de refracción transitorio, reversible, el empeoramiento de la retinopatía diabética, la neuropatía periférica dolorosa aguda y el edema periférico. Sin embargo, el control glucémico en el largo plazo disminuye el riesgo de retinopatía diabética y neuropatía

### **Anticuerpos anti-insulina**

La administración de insulina puede causar la formación de anticuerpos anti-insulina. En casos raros, la presencia de tales anticuerpos contra la insulina puede requerir un ajuste de la dosis de insulina para corregir una tendencia a la hiper o hipoglucemia.

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

Se debe instruir a los pacientes a que siempre comprueben la etiqueta de la insulina antes de cada inyección para evitar las confusiones accidentales entre este producto medicinal y otros productos medicinales con insulina.

Los pacientes deben comprobar visualmente las unidades de la dosis antes de administrarse la insulina. Por lo tanto, es necesario que cuando los pacientes se auto-administren lean la escala de la dosis. Se debe instruir a los pacientes ciegos o que tienen mala visión a que soliciten ayuda de otra persona que tenga buena visión y esté entrenada para la administración de insulinas.

### **Interacción con otros productos medicinales y otras formas de interacción**

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

*Las siguientes sustancias pueden reducir el requerimiento de insulina:*

Antidiabéticos orales, inhibidores de la monoamino oxidasa (IMAO), betabloqueadores, inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (ECA), salicilatos, esteroides anabólicos, sulfonamidas y agonistas del receptor de GLP-1.

*Las siguientes sustancias pueden aumentar el requerimiento de insulina:*

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

Los agentes betabloqueadores pueden enmascarar los síntomas de la hipoglucemia.

Octreotida/lanreotida pueden aumentar o disminuir el requerimiento de insulina.

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

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

#### **Embarazo**

Fiasp se puede usar en el embarazo.

Los datos de dos estudios clínicos controlados aleatorios realizados con insulina asparta (322 + 27 embarazos expuestos) no indican ningún efecto adverso de la insulina asparta en el embarazo o en la salud del feto/recién nacido en comparación con insulina humana soluble.

Se recomienda un control intensivo de la glucosa en la sangre y el monitoreo de mujeres embarazadas con diabetes (diabetes tipo 1, diabetes tipo 2 o diabetes gestacional) durante el embarazo y cuando se planea un embarazo. Los requerimientos de insulina generalmente caen en el primer trimestre y aumentan posteriormente durante el segundo y tercer trimestre. Después del parto, los requerimientos de insulina normalmente regresan de manera rápida a los valores antes del embarazo.

## FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL FIASP SOLUCIÓN INYECTABLE 100 U/mL

### Lactancia

No hay ninguna restricción en el tratamiento con Fiasp durante la lactancia. El tratamiento con insulina de la madre lactante no presenta riesgo para el bebé. Sin embargo, es posible que sea necesario ajustar la dosificación.

### Fertilidad

Los estudios de reproducción animal no han revelado diferencias entre la insulina asparta y la insulina humana con respecto a la fertilidad.

### Efectos sobre la capacidad para conducir y usar maquinarias

La capacidad del paciente para concentrarse y reaccionar puede verse afectada por la hipoglucemia. Esto puede constituir un riesgo en situaciones en las que estas capacidades son de especial importancia (por ejemplo, conducir un automóvil o usar maquinarias).

Se debe aconsejar a los pacientes a que tomen precauciones para evitar la hipoglucemia mientras conducen. Esto es particularmente importante en aquellos que tienen poca consciencia o no están conscientes en absoluto de los signos de advertencia de la hipoglucemia o tienen episodios frecuentes de hipoglucemia. Se debe tomar en cuenta la recomendación de conducir en estas circunstancias.

### Efectos no deseados

#### Resumen del perfil de seguridad

La reacción adversa reportada con más frecuencia durante el tratamiento es la hipoglucemia (ver a continuación *Descripción de las reacciones adversas seleccionadas*).

#### Lista tabulada de reacciones adversas

Las reacciones adversas que se enumeran a continuación se basan en datos de estudios clínicos de estudios de fase 3 que consisten en 4 estudios confirmatorios terapéuticos finalizados. Las categorías de frecuencias se definen según la siguiente convención: muy comunes ( $\geq 1/10$ ); comunes ( $\geq 1/100$  a  $<1/10$ ); poco comunes ( $\geq 1 / 1.000$  a  $<1/100$ ); raras ( $\geq 1/10.000$  a  $<1/ 1.000$ ); muy raras ( $<1/10.000$ ) y no conocidas (no pueden estimarse a partir de los datos disponibles).

**Muy comunes:** Hipoglucemia.

**Comunes:** Manifestaciones alérgicas de la piel y reacciones en el sitio de inyección/infusión.

**Poco comunes:** Hipersensibilidad y lipodistrofia.

#### Descripción de las reacciones adversas seleccionadas

##### *Reacciones alérgicas*

Las manifestaciones alérgicas de la piel reportadas con Fiasp (1,5% vs 1,4% para el comparador) incluyen: eczema, erupción cutánea, erupción pruriginosa, urticaria y dermatitis.

Con Fiasp, se reportaron reacciones de hipersensibilidad generalizada poco comunes (manifestadas por erupción cutánea generalizada y edema facial) (0,2% vs 0,1% para el comparador). No se han notificado reacciones anafilácticas con Fiasp. Con las preparaciones de insulina en general, pueden producirse reacciones anafilácticas. Las reacciones alérgicas de tipo inmediato a la insulina en sí o a los excipientes pueden potencialmente poner la vida en peligro.

## FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL FIASP SOLUCIÓN INYECTABLE 100 U/mL

### *Hipoglucemia*

Puede ocurrir hipoglucemia si la dosis de insulina es demasiado alta en relación con el requerimiento de insulina. La hipoglucemia grave puede provocar pérdida del conocimiento y/o convulsiones y puede resultar en un deterioro temporal o permanente de la función cerebral o incluso en la muerte. Los síntomas de la hipoglucemia por lo general ocurren de manera repentina. Pueden incluir sudores fríos, piel fría pálida, fatiga, nerviosismo o temblores, ansiedad, cansancio o debilidad inusual, confusión, dificultad para concentrarse, somnolencia, hambre excesiva, cambios en la visión, dolor de cabeza, náuseas y palpitaciones (ver *Advertencias y precauciones especiales de uso y Propiedades farmacodinámicas*).

### *Lipodistrofia*

Se reportó lipodistrofia (incluyendo lipohipertrofia, lipoatrofia) en el sitio de la inyección/infusión en pacientes tratados con Fiasp (0,2% vs 0% en el comparador). La rotación continua del sitio de inyección dentro del área de inyección particular puede ayudar a reducir el riesgo de desarrollar estas reacciones.

### *Reacciones en el sitio de inyección/infusión*

Se reportaron reacciones en el sitio de inyección/infusión (incluyendo sarpullido enrojecimiento, inflamación, moretones y picazón) en pacientes tratados con Fiasp (1,0% vs 0,7% en el comparador). Estas reacciones son, por lo general, leves y transitorias y normalmente desaparecen durante el tratamiento continuo.

### *Poblaciones especiales*

Basándose en los resultados de estudios clínicos con insulina asparta en general, la frecuencia, el tipo y la gravedad de las reacciones adversas observadas en pacientes ancianos y en pacientes con insuficiencia renal o hepática no indican ninguna diferencia con la experiencia más amplia en la población general. El perfil de seguridad en pacientes muy ancianos ( $\geq 75$  años) o en pacientes con insuficiencia renal moderada o grave o insuficiencia hepática es limitado. Fiasp se ha administrado a pacientes de edad avanzada para la investigación de las propiedades farmacocinéticas (ver *Propiedades farmacocinéticas*).

### **Sobredosis**

No se puede definir una sobredosis específica para la insulina. Sin embargo, la hipoglucemia puede desarrollarse en etapas secuenciales si se administra a un paciente más insulina de la requerida:

- Los episodios hipoglucémicos leves pueden tratarse mediante la administración oral de glucosa u otros productos que contengan azúcar. Por lo tanto, se recomienda que el paciente diabético siempre ande trayendo productos que contengan glucosa.
- Los episodios de hipoglucemia grave, en los que el paciente no puede tratarse a sí mismo/a, pueden ser tratados con glucagón (0,5 a 1 mg) administrados por vía intramuscular o subcutánea por una persona entrenada o con glucosa administrada por vía intravenosa por un profesional de la salud. La glucosa debe administrarse por vía intravenosa si el paciente no responde al glucagón dentro de 10 a 15 minutos. Al recuperar el conocimiento, se recomienda administrar al paciente carbohidratos orales con el fin de prevenir una recaída.

## FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL FIASP SOLUCIÓN INYECTABLE 100 U/mL

### Propiedades farmacológicas

### Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Medicamentos usados en la diabetes. Insulinas y análogos para inyección, de acción rápida. Código ATC A10AB05.

Fiasp es un análogo de insulina de acción ultra rápida.

#### *Mecanismo de acción*

Fiasp es una formulación de insulina asparta de más rápida acción.

La actividad principal de Fiasp es la regulación del metabolismo de la glucosa. Las insulinas, incluyendo la insulina asparta, el principio activo en Fiasp, ejercen su acción específica a través de la fijación a los receptores de insulina. La insulina unida a los receptores reduce la glucosa en la sangre facilitando la absorción celular de la glucosa en el músculo esquelético y el tejido adiposo e inhibiendo la liberación de glucosa del hígado. La insulina inhibe la lipólisis en el adipocito, inhibe la proteólisis y mejora la síntesis de proteínas.

#### *Efectos farmacodinámicos*

Fiasp es una formulación de insulina asparta prandial en la que la adición de niacinamida (vitamina B3) da como resultado una absorción inicial más rápida de la insulina en comparación con NovoRapid

El inicio de la acción fue 5 minutos antes y el tiempo hasta la velocidad máxima de infusión de glucosa fue 11 minutos antes con Fiasp en comparación con NovoRapid El efecto máximo reductor de la glucosa de Fiasp se produjo entre 1 y 3 horas después de la inyección. El efecto reductor de la glucosa ( $AUC_{GIR}$ ) fue 74% mayor durante los primeros 30 minutos con Fiasp que con NovoRapid El efecto reductor de la glucosa total y el efecto máximo reductor de la glucosa ( $GIR_{máx}$ ) fueron comparables entre Fiasp y NovoRapid Los efectos totales y máximos reductores de la glucosa de Fiasp aumentan linealmente con el aumento de dosis dentro del rango de dosis terapéutico.

La duración de la acción fue más corta y el efecto tardío reductor de la glucosa fue 10% menor para Fiasp en comparación con el de NovoRapid permaneció por 3–5 horas.

Fiasp inyectado al inicio de una comida produjo un efecto reductor de la glucosa después de la comida significativamente mayor después de una prueba de comida estandarizada en comparación con NovoRapid

La variabilidad día a día dentro de los pacientes en el efecto reductor de la glucosa fue baja para Fiasp tanto para el efecto temprano ( $AUC_{GIR, 0-1h}$ , CV~26%), total ( $AUC_{GIR, 0-12h}$ , CV~18%) y máximo reductor de la glucosa ( $GIR_{máx}$ , CV~19%).

AUC = area under curve

GIR = glucose infusion rate

CV = coefficient of variation

### Eficacia y seguridad clínica

Fiasp se ha estudiado en 2.068 pacientes adultos aleatorizados con diabetes mellitus tipo 1 (1.143 pacientes) y diabetes mellitus tipo 2 (925 pacientes) en 3 estudios de eficacia y seguridad (18-26 semanas de tratamiento).



## FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL FIASP SOLUCIÓN INYECTABLE 100 U/mL

### *Pacientes con diabetes mellitus tipo 1*

Fiasp fue eficaz en lograr el control glucémico cuando se administró a la hora de la comida o después de la comida. La reducción en la HbA<sub>1c</sub> fue estadística y significativamente mayor con Fiasp cuando se administró a la hora de la comida en comparación con NovoRapid (Tabla 1).

En pacientes con diabetes tipo 1, Fiasp proporcionó un mayor control glucémico global después de la comida que NovoRapid. Fiasp proporcionó un mejor control glucémico después de la comida que NovoRapid sin ningún riesgo global aumentado de hipoglucemia grave o confirmada por glucosa en la sangre en pacientes con diabetes mellitus tipo 1 o tipo 2 (Tabla 1 y 2).

**Tabla 1 Resultados de un estudio clínico bolo-basal de 26 semanas en pacientes con diabetes tipo 1**

	Fiasp prandial + insulina detemir	Fiasp post prandial + insulina detemir	NovoRapid® prandial + insulina detemir
<b>N</b>	381	382	380
<b>HbA<sub>1c</sub> (%)</b> Base → Fin del estudio Cambio ajustado desde la base <i>Diferencia de tratamiento estimada</i>	7,6 → 7,3 -0,32 -0,15 [-0,23;-0,07] <sup>CE</sup>	7,6 → 7,5 -0,13 0,04 [-0,04;0,12] <sup>D</sup>	7,6 → 7,4 -0,17
<b>Pacientes (%) que alcanzan HbA<sub>1c</sub> &lt; 7%</b> Todos los pacientes <i>Razón de probabilidad estimada</i>	33,3 1,47 [1,02;2,13] <sup>CE</sup>	23,3 0,73 [0,49;1,07] <sup>D</sup>	28,2
<b>Incremento de glucosa después de 2-horas de la comida (mmol/l)<sup>A</sup></b> Base → Fin del estudio Cambio ajustado desde la base <i>Diferencia de tratamiento estimada</i>	6,1 → 5,9 -0,29 -0,67 [-1,29;-0,04] <sup>CE</sup>	6,1 → 6,7 0,67 0,30 [-0,34;0,93] <sup>D</sup>	6,2 → 6,6 0,38
<b>Incremento de glucosa después de 1-hora de la comida (mmol/l)<sup>A</sup></b> Base → Fin del estudio Cambio ajustado desde la base <i>Diferencia de tratamiento estimada</i>	5,4 → 4,7 -0,84 -1,18 [-1,65;-0,71] <sup>CE</sup>	5,4 → 6,6 1,27 0,93 [0,46;1,40] <sup>D</sup>	5,7 → 5,9 0,34
<b>Peso corporal (kg)</b> Base → Fin del estudio Cambio ajustado desde la base <i>Diferencia de tratamiento estimada</i>	78,6 → 79,2 0,67 0,12 [-0,30;0,55] <sup>C</sup>	80,5 → 81,2 0,70 0,16 [-0,27;0,58] <sup>D</sup>	80,2 → 80,7 0,55
<b>Tasa observada de hipoglucemia grave o BG confirmada<sup>B</sup> por paciente-año de exposición (porcentaje de pacientes)</b> <i>Cociente de tasa estimada</i>	59,0 (92,7) 1,01 [0,88;1,15] <sup>C</sup>	54,4 (95,0) 0,92 [0,81;1,06] <sup>D</sup>	58,7 (97,4)
<b>Dosis total insulina en bolo (unidad/kg/día)</b> Base → Fin del estudio	0,33 <sup>A</sup> → 0,39 <sup>A</sup>	0,35 <sup>A</sup> → 0,39 <sup>A</sup>	0,36 <sup>A</sup> → 0,38 <sup>A</sup>
<b>Dosis total insulina basal (unidad/kg/día)</b> Base → Fin del estudio	0,41 <sup>A</sup> → 0,39 <sup>A</sup>	0,43 <sup>A</sup> → 0,42 <sup>A</sup>	0,43 <sup>A</sup> → 0,43 <sup>A</sup>

Los valores Base y Fin del estudio se basan en la media de los últimos valores disponibles observados. El intervalo de confianza del 95% se indica en [ ]

<sup>A</sup> Prueba de comida

<sup>B</sup> Hipoglucemia grave (episodio que requiere asistencia de otra persona) o hipoglucemia confirmada por glucosa en la sangre (BG) definida como episodios confirmados por glucosa plasmática < 3,1 mmol/l independientemente de los síntomas

<sup>C</sup> La diferencia es para Fiasp prandial – NovoRapidprandial

<sup>D</sup> La diferencia es para Fiasp post prandial – NovoRapidprandial

<sup>E</sup> Estadísticamente significativa a favor de Fiasp prandial

BG = blood glucose

### *Pacientes con diabetes mellitus tipo 2*

Fiasp fue eficaz en lograr el control glucémico en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 (Tabla 2).

## FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL FIASP SOLUCIÓN INYECTABLE 100 U/mL

**Tabla 2 Resultados de un estudio clínico bolo-basal de 26 semanas en pacientes con diabetes tipo 2**

	<b>Fiasp + insulina glargina + metformina</b>	<b>NovoRapid® + insulina glargina + metformina</b>
<b>N</b>	345	344
<b>HbA<sub>1c</sub> (%)</b> Base → Fin del estudio Cambio ajustado desde la base <i>Diferencia de tratamiento estimada</i>	8,0 → 6,6 -1,38	7,9 → 6,6 -1,36
	<i>-0,02 [-0,15; 0,10]</i>	
<b>Pacientes (%) que alcanzan HbA<sub>1c</sub> &lt; 7%</b> Todos los pacientes <i>Razón de probabilidad estimada</i>	74,8	75,9
	<i>1,01 [0,70; 1,44]</i>	
<b>Incremento de glucosa después de 2- horas de la comida (mmol/l)<sup>A</sup></b> Base → Fin del estudio Cambio ajustado desde la base <i>Diferencia de tratamiento estimada</i>	7,6 → 4,6 -3,24	7,3 → 4,9 -2,87
	<i>-0,36 [-0,81; 0,08]</i>	
<b>Incremento de glucosa después de 1-hora de la comida (mmol/l)<sup>A</sup></b> Base → Fin del estudio Cambio ajustado desde la base <i>Diferencia de tratamiento estimada</i>	6,0 → 4,1 -2,14	5,9 → 4,6 -1,55
	<i>-0,59 [-1,09; -0,09]<sup>C</sup></i>	
<b>Peso corporal (kg)</b> Base → Fin del estudio Cambio ajustado desde la base <i>Diferencia de tratamiento estimada</i>	89,0 → 91,6 2,68	88,3 → 90,8 2,67
	<i>0,00 [-0,60; -0,61]<sup>C</sup></i>	
<b>Tasa observada de hipoglucemia grave o BG confirmada<sup>B</sup> por paciente-año de exposición (porcentaje de pacientes)</b> <i>Cociente de tasa estimada</i>	17,9 (76,8)	16,6 (73,3)
	<i>1,09 [0,88; 1,36]</i>	
<b>Dosis total insulina en bolo (unidad/kg/día)</b> Base → Fin del estudio	0,21 <sup>A</sup> → 0,49 <sup>A</sup>	
<b>Dosis total insulina basal (unidad/kg/día)</b> Base → Fin del estudio	0,56 <sup>A</sup> → 0,53 <sup>A</sup>	

Los valores Base y Fin del estudio se basan en la media de los últimos valores disponibles observados. El intervalo de confianza del 95% se indica en [ ]

<sup>A</sup> Prueba de comida

<sup>B</sup> Hipoglucemia grave (episodio que requiere asistencia de otra persona) o hipoglucemia confirmada por glucosa en la sangre (BG) definida como episodios confirmados por glucosa plasmática < 3,1 mmol/l independientemente de los síntomas

<sup>C</sup> La diferencia es para Fiasp prandial – NovoRapidprandial

### *Pacientes de edad avanzada*

No se observaron diferencias globales en la seguridad o efectividad entre pacientes ancianos (≥ 65 años de edad) y pacientes más jóvenes.

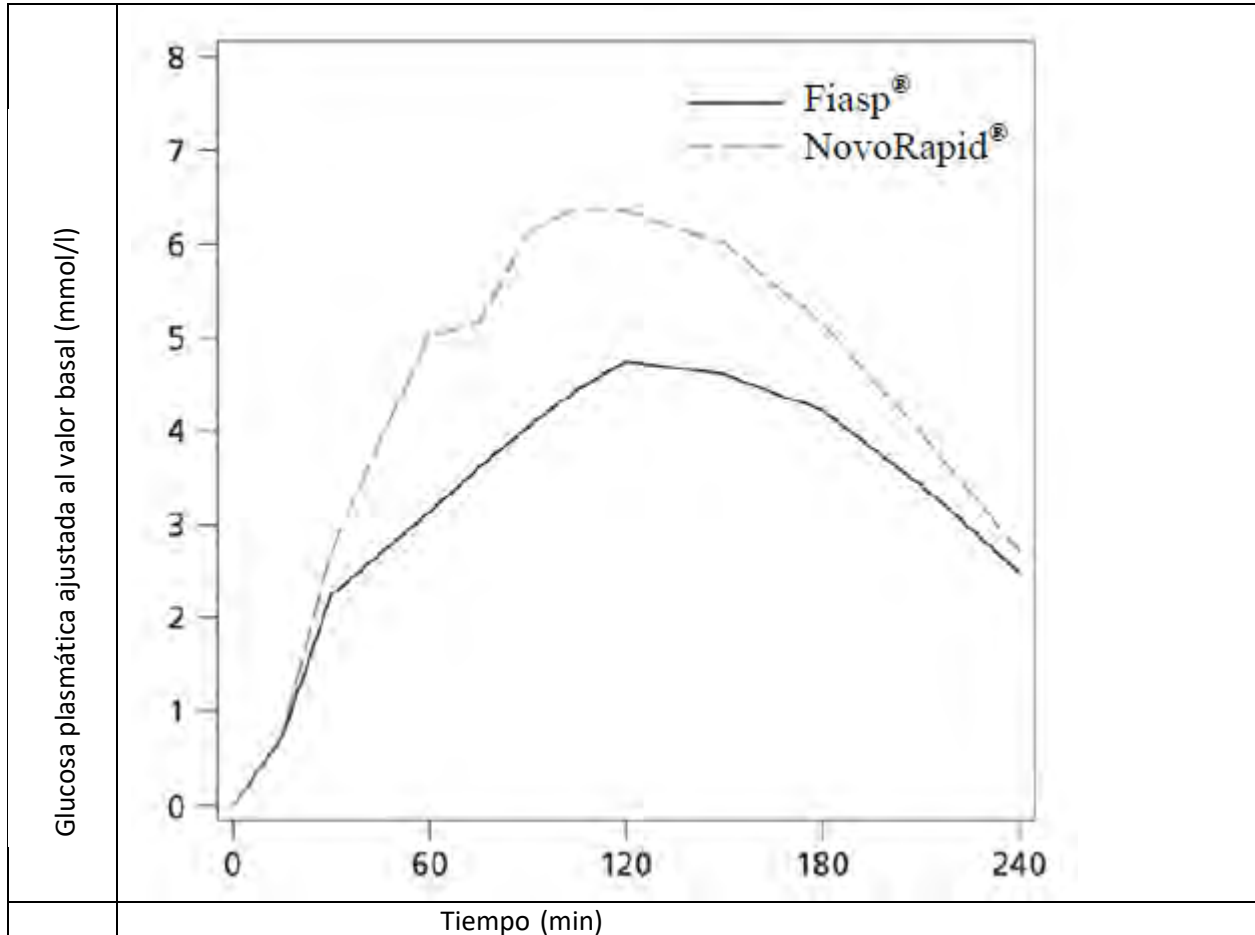
### *Infusión subcutánea continua de insulina (CSII)*

Un estudio de 6 semanas, aleatorizado (2:1), doble ciego, de grupos paralelos, controlado y activo evaluó la compatibilidad de Fiasp y NovoRapid administrado vía sistema CSII en pacientes adultos con diabetes tipo 1. No hubo episodios confirmados microscópicamente de oclusión del set de infusión en el grupo de Fiasp (N=25) ni en el de NovoRapid (N=12). Hubo dos pacientes del grupo de Fiasp en el que cada uno informó dos reacciones emergentes en el sitio de infusión del tratamiento.

En un estudio cruzado de 2 semanas, Fiasp demostró un mayor efecto reductor de la glucosa después de las comidas luego de una prueba de comida estandarizada con respecto a la respuesta de glucosa después de la comida de 1 hora y 2 horas (diferencia del tratamiento: -0,50 mmol/l [-1,07; 0,07]<sub>95% CI</sub> y -0,99 mmol/l [-1,95; -0,03]<sub>95% CI</sub>), respectivamente en comparación con NovoRapid en un ajuste de la CSII (Figura 1).

## FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL FIASP SOLUCIÓN INYECTABLE 100 U/mL

CI = confidence interval



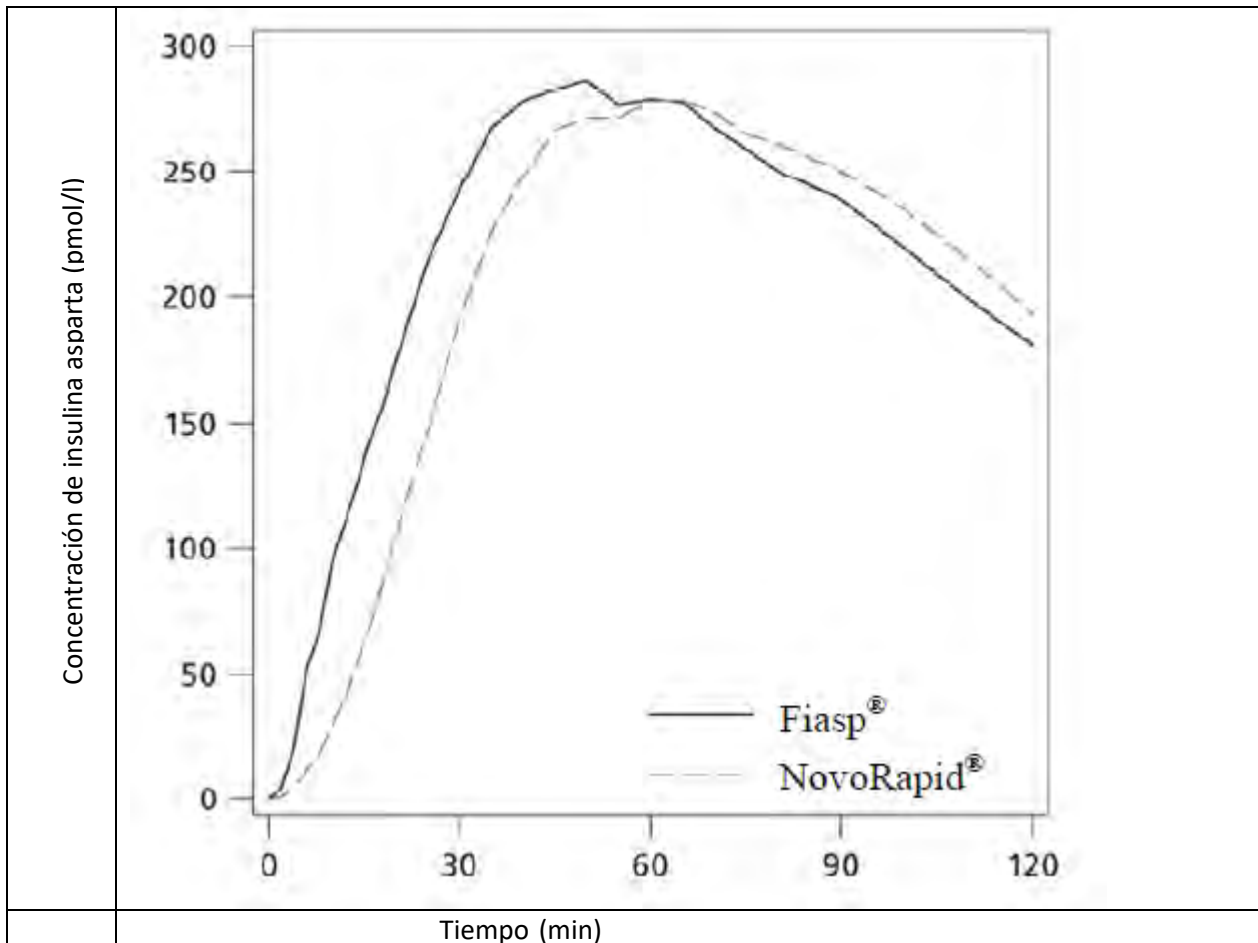
**Figura 1** Perfiles de la prueba de comida - perfiles de glucosa plasmática ajustados a la media basal en pacientes diabéticos tipo 1 en un ajuste de la CSII

### Propiedades farmacocinéticas

#### Absorción

Fiasp es una formulación de insulina aspártica prandial en la que la adición de niacinamida (vitamina B<sub>3</sub>) resulta en una absorción inicial más rápida de la insulina. La insulina apareció en la circulación aproximadamente 4 minutos después de la administración (Figura 2). El inicio de la aparición fue dos veces más rápido (correspondiente a 5 minutos antes), el tiempo hasta el 50% de la concentración máxima fue 9 minutos más corto con Fiasp en comparación con NovoRapid con cuatro veces más de insulina disponible durante los primeros 15 minutos y con el doble de insulina disponible durante los primeros 30 minutos.

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



**Figura 2 Perfil medio de insulina en pacientes con diabetes tipo 1 después de inyección subcutánea**

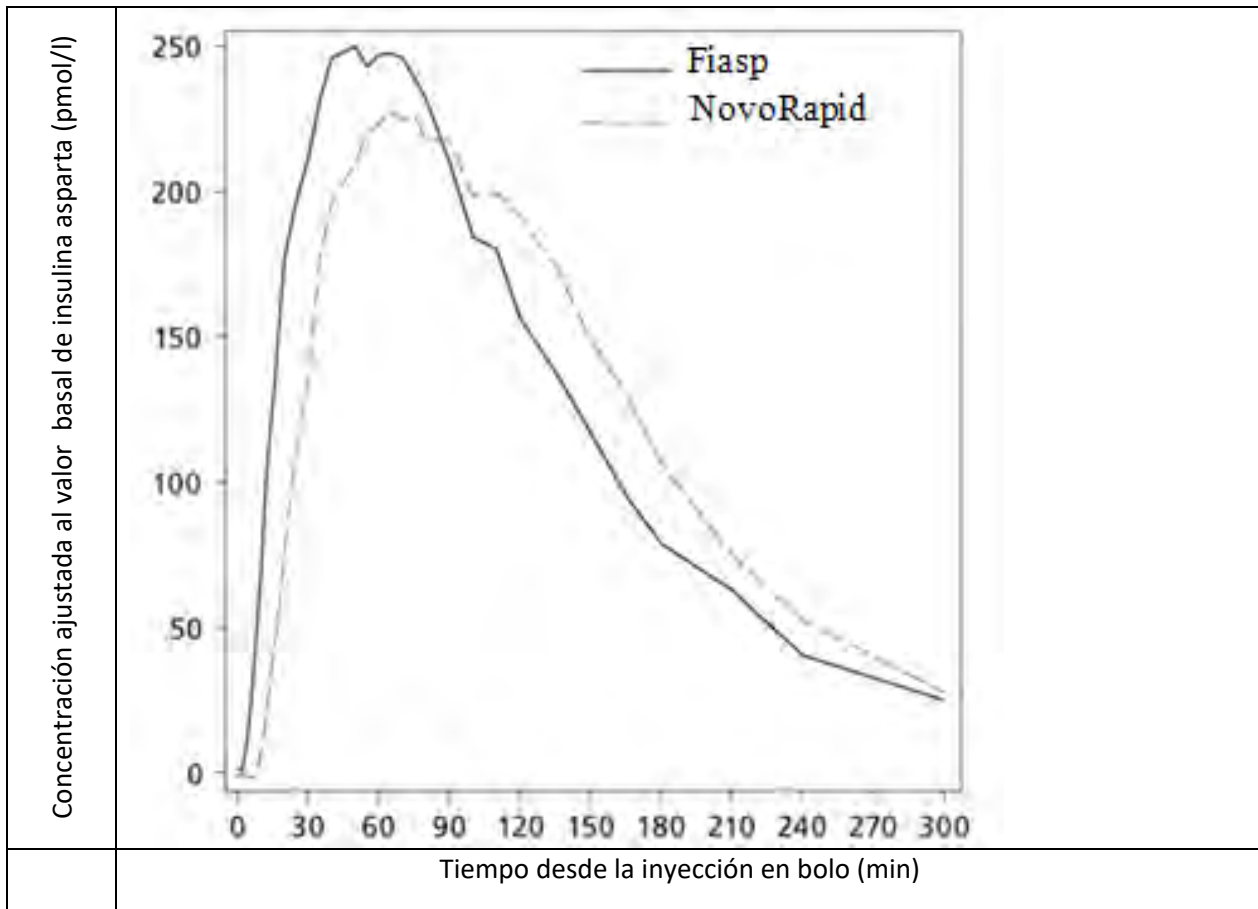
La exposición de insulina total y la concentración máxima de insulina fueron comparables entre Fiasp y NovoRapid

El inicio más rápido de la aparición de Fiasp se mantiene independientemente del sitio de la inyección. El tiempo hasta la concentración máxima y la exposición total de insulina asparta fueron comparables entre el abdomen, el brazo y el muslo. La exposición temprana de la insulina y la concentración máxima fueron comparables para las regiones del abdomen y del brazo, pero más bajas para el muslo.

*Infusión subcutánea continua de insulina (CSII)*

El inicio de la exposición en un ajuste de la CSII (tiempo para alcanzar la concentración máxima) fue 26 minutos más corto con Fiasp en comparación con NovoRapid dando como resultado aproximadamente tres veces más de insulina disponible durante los primeros 30 minutos (Figura 3). La duración de la exposición (tiempo hasta 50%  $C_{máx}$  tardío) fue 35 minutos más corta con Fiasp en comparación con NovoRapid

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



**Figura 3** Perfiles medios de insulina en pacientes con diabetes tipo 1 en un ajuste de CSII (0-5 horas) corregidos para infusión de insulina basal

*Distribución*

La insulina asparta tiene una baja afinidad de unión a las proteínas plasmáticas (<10%), similar a la observada con la insulina humana regular.

*Biotransformación*

La degradación de insulina asparta es similar a la de la insulina humana.

*Eliminación*

La semivida después de la administración subcutánea de Fiasp es de 57 minutos y es comparable a NovoRapid

Después de la administración intravenosa de Fiasp, la depuración fue rápida (1,0 l/h/kg) y la vida media de eliminación fue de 10 minutos.

**Poblaciones especiales**

*Pacientes de edad avanzada*

En pacientes ancianos con diabetes tipo 1, Fiasp demostró un inicio temprano de la exposición y una mayor exposición temprana a la insulina, manteniendo una exposición total similar y una concentración máxima en comparación con NovoRapid

## FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL FIASP SOLUCIÓN INYECTABLE 100 U/mL

La exposición total de insulina asparta y la concentración máxima después de la administración de Fiasp fueron un 30% mayores en sujetos ancianos en comparación con sujetos adultos más jóvenes.

### *Género*

El efecto del género en la farmacocinética de Fiasp se examinó en un análisis de estudio cruzado de los estudios farmacocinéticos. Fiasp demostró un inicio temprano comparable de la exposición y una exposición temprana más alta de insulina mientras que mantuvo una exposición total y una concentración máximas similares en comparación con NovoRapid tanto para los pacientes de sexo femenino y masculinos con diabetes del tipo 1.

### *Obesidad*

La tasa de absorción inicial fue más lenta con el aumento del IMC, mientras que la exposición total fue similar a través de los diferentes niveles del IMC. En comparación con NovoRapid®, la influencia del IMC sobre la absorción fue menos pronunciada para Fiasp, lo que condujo a una exposición inicial relativamente más alta.

### *Insuficiencia hepática*

Se realizó un estudio farmacocinético de una sola dosis de insulina asparta con NovoRapid en 24 sujetos con función hepática que variaba de normal a severamente alterada. En los sujetos con insuficiencia hepática, la tasa de absorción disminuyó y fue más variable.

### *Insuficiencia renal*

Se realizó un estudio farmacocinético de una sola dosis de insulina asparta con NovoRapid en 18 sujetos con función renal que variaba de normal a severamente alterada. No se encontró ningún efecto aparente de los valores de depuración de creatinina en el AUC,  $C_{máx}$ , CL/F y  $T_{máx}$  de la insulina asparta. Los datos fueron limitados en pacientes con insuficiencia renal moderada y grave. Los pacientes con insuficiencia renal que necesitaban tratamiento de diálisis no fueron investigados.

CL/F = Clearance

### *Población pediátrica*

En niños (6-11 años) y adolescentes (12-18 años), Fiasp demostró un inicio temprano de la exposición y una mayor exposición temprana de insulina, manteniendo una exposición total y concentración máxima similares en comparación con NovoRapid

El inicio y la exposición de insulina temprana de Fiasp fueron similares en niños y adolescentes en comparación a los adultos. La exposición total de Fiasp fue más baja en niños y adolescentes en comparación con los adultos cuando se dosificaron con 0,2 unidades/kg de peso corporal, mientras que la concentración máxima de insulina asparta en suero fue similar entre los grupos de edad.

### **Datos preclínicos de seguridad**

Los datos no clínicos no revelan ningún peligro especial para los seres humanos en base a los estudios convencionales de farmacología de seguridad, toxicidad de dosis repetidas, genotoxicidad y toxicidad para la reproducción después de la exposición a insulina asparta. En las pruebas *in vitro*, incluyendo la fijación a la insulina, los sitios receptores de IGF-1 y los efectos sobre el crecimiento celular, la insulina asparta se comportó de una manera que se parecía mucho a la insulina humana. Los estudios también demuestran que la disociación de la fijación al receptor de insulina de la insulina asparta es equivalente a la insulina humana.

## FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL FIASP SOLUCIÓN INYECTABLE 100 U/mL

### Detalles farmacéuticos

**Lista de excipientes: según aprobado en registro sanitario**

### Incompatibilidades

El producto medicinal no debe diluirse ni mezclarse con ningún otro producto medicinal excepto los fluidos de infusión como se describe en *Posología y forma de administración*.

### Precauciones especiales de almacenamiento

*Antes del primer uso:*

Almacenar en un refrigerador (2°C–8°C). Mantener el producto alejado del elemento congelador. No congelar.

Mantenga el cartucho dentro del estuche para protegerlo de la luz.

*Después de abrirlo por primera vez o si lo lleva como repuesto:*

Después de abrirlo por primera vez, el producto puede almacenarse durante un máximo de 4 semanas. No refrigerar. No lo guarde a más de 30°C. No congelar. Si el cartucho se lleva como repuesto y no se está utilizando, debe mantenerse dentro del estuche para protegerlo de la luz.

### Naturaleza y contenido del envase: según lo aprobado en el registro sanitario.

### Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Fiasp no debe usarse si la solución no se ve clara, incolora y acuosa.

No debe usar Fiasp si se ha congelado.

El paciente debe desechar la aguja después de cada inyección.

Las agujas y los cartuchos no deben compartirse. No se debe rellenar el cartucho.

En caso de emergencia en los pacientes que ya estén usando Fiasp (hospitalización o mal funcionamiento del dispositivo de insulina), se puede extraer Fiasp con una jeringa de insulina de 100 U desde un cartucho.

Fiasp puede usarse en una bomba de infusión (CSII) durante un máximo de 9 días, según se describe en *Posología y forma de administración* y en el prospecto. Se han evaluados y encontrado compatibles con el uso de la bomba los catéteres en los cuales los materiales de su superficie interior están hechos de polietileno o poliolefina.

### *Eliminación de desechos*

Todo producto medicinal o material de desecho no utilizado deberá eliminarse de acuerdo con los requisitos locales.

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

**Titular de la comercialización y de la autorización**

Novo Nordisk A/S  
Novo Allé  
DK-2880 Bagsværd  
Dinamarca

*Fiasp, NovoRapid®, Penfill®, NovoFine® and NovoTwist® son marcas comerciales de Novo Nordisk A/S, Dinamarca.*

© 2017  
Novo Nordisk A/S