

Proyecto de Prospecto Profesional

Fiasp® Penfill®
Insulina aspártica
100 unidades/ml
 Solución inyectable en cartucho

VENTA BAJO RECETA

INDUSTRIA DANESA

COMPOSICIÓN

1 ml de solución contiene 100 unidades de insulina aspártica (equivalentes a 3,5 mg) producida por tecnología de ADN recombinante en *Saccharomyces cerevisiae*.
 Cada cartucho Penfill® contiene 300 unidades de insulina aspártica en 3 ml de solución.

Excipientes: fenol, metacresol, glicerol, acetato de zinc, fosfato disódico dihidrato, clorhidrato de L-arginina, nicotinamida (vitamina B3), ácido clorhídrico (para ajuste de pH), hidróxido de sodio (para ajuste de pH), agua para inyectables.

FORMA FARMACÉUTICA

Solución inyectable.
 Solución acuosa, transparente e incolora.

ACCIÓN TERAPÉUTICA

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

Código ATC: A10AB05.

INDICACIÓN TERAPÉUTICA

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

PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

Propiedades farmacodinámicas

Mecanismo de acción

Fiasp® es una formulación de insulina aspártica de acción rápida.
 La actividad primaria de Fiasp® es la regulación del metabolismo de la glucosa. Las insulinas, incluida la insulina aspártica (el principio activo de Fiasp®), ejercen su acción específica a través de la unión a los receptores de insulina. La insulina unida a los receptores disminuye la glucosa en sangre facilitando la captación celular de la glucosa en el músculo esquelético y el tejido adiposo e inhibiendo la producción de glucosa en el hígado. La insulina inhibe la lipólisis en los adipocitos, inhibe la proteólisis y aumenta la síntesis de proteínas.

Efectos farmacodinámicos

Fiasp® es una formulación de insulina aspártica prandial en la que la adición de nicotinamida (vitamina B3) da lugar a una absorción inicial más rápida de la insulina, en comparación con NovoRapid®.

El inicio de la acción fue 5 minutos más rápido y el tiempo hasta la tasa máxima de infusión de glucosa fue 11 minutos más temprano con Fiasp® que con NovoRapid®.
 El efecto hipoglucemiante máximo de Fiasp® se produjo entre 1 y 3 horas después de la inyección. El efecto hipoglucemiante durante los primeros 30 minutos (AUC_{GIR, 0-30 min}) fue de 51 mg/kg con Fiasp® y 29 mg/kg con NovoRapid® (proporción Fiasp®/NovoRapid®: 1,74 [1,47;2,10]_{IC 95%}).

El efecto hipoglucemiante total y el efecto hipoglucemiante máximo ($GIR_{m\acute{a}x}$, por sus siglas en inglés) fueron comparables entre Fiasp® y NovoRapid®. El efecto hipoglucemiante total y máximo de Fiasp® aumenta linealmente con el incremento de la dosis dentro del rango de dosis terapéuticas.

Fiasp® tiene un inicio de acción más temprano comparado con NovoRapid® (ver sección *Propiedades farmacocinéticas*), lo que conlleva un aumento en el efecto hipoglucemiante temprano. Esto debe tenerse en cuenta al prescribir Fiasp®.

La duración de la acción fue más corta para Fiasp® en comparación con NovoRapid®, manteniéndose por 3-5 horas.

La variabilidad día a día intraindividual en el efecto hipoglucemiante fue baja para Fiasp®, para el efecto hipoglucemiante temprano ($AUC_{GIR, 0-1h}$, $CV \sim 26\%$), total ($AUC_{GIR, 0-12 h}$, $CV \sim 18\%$) y máximo ($GIR_{m\acute{a}x}$, $CV \sim 19\%$).

Datos de eficacia clínica y seguridad

Fiasp® ha sido estudiado en 2.068 pacientes adultos con diabetes tipo 1 (1.143 pacientes) y diabetes tipo 2 (925 pacientes) en tres estudios aleatorizados de eficacia y seguridad (18-26 semanas de tratamiento). Adicionalmente, Fiasp® fue estudiado en 777 pacientes pediátricos con diabetes tipo 1 en un estudio de eficacia y seguridad aleatorizado (26 semanas de tratamiento). No se aleatorizaron niños menores de 2 años en el estudio.

Pacientes con diabetes mellitus tipo 1

Se evaluó el efecto del tratamiento de Fiasp® para alcanzar el control glucémico cuando se administra de manera prandial o posprandial. La administración prandial de Fiasp® logró un efecto reductor de la HbA_{1c} no inferior al de NovoRapid® y la mejora de la HbA_{1c} fue estadísticamente significativa a favor de Fiasp®. Con la administración posprandial de Fiasp®, se alcanzó una reducción de la HbA_{1c} similar a la de la administración prandial de NovoRapid® (Tabla 1).

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

	Fiasp® prandial + insulina detemir	Fiasp® postprandial + insulina detemir	NovoRapid® prandial + insulina detemir
N	381	382	380
HbA_{1c} (%)			
Valor basal → Fin del estudio	7,6 → 7,3	7,6 → 7,5	7,6 → 7,4
Cambio ajustado desde el valor basal	-0,32	-0,13	-0,17
<i>Diferencia estimada de tratamientos</i>	-0,15 [-0,23;-0,07] ^{CE}	0,04 [-0,04;0,12] ^D	
HbA_{1c} (mmol/mol)			
Valor basal → Fin del estudio	59,7 → 56,4	59,9 → 58,6	59,3 → 57,6
Cambio ajustado desde el valor basal	-3,46	-1,37	-1,84
<i>Diferencia estimada de tratamientos</i>	-1,62 [-2,50;-0,73] ^{CE}	0,47 [-0,41;1,36] ^D	
Incremento de glucosa postprandial a las 2 horas (mmol/l)^A			
Valor basal → Fin del estudio	6,1 → 5,9	6,1 → 6,7	6,2 → 6,6
Cambio ajustado desde el valor basal	-0,29	0,67	0,38
<i>Diferencia estimada de tratamientos</i>	-0,67 [-1,29;-0,04] ^{CE}	0,30 [-0,34;0,93] ^D	
Incremento de glucosa postprandial a 1 hora			

(mmol/l)^A			
Valor basal→ Fin del estudio	5,4 → 4,7	5,4 → 6,6	5,7 → 5,9
Cambio ajustado desde el valor basal	-0,84	1,27	0,34
<i>Diferencia estimada de tratamientos</i>	-1,18 [-1,65; -0,71] ^{CE}	0,93 [0,46; 1,40] ^D	
Peso corporal (kg)			
Valor basal→ Fin del estudio	78,6 → 79,2	80,5 → 81,2	80,2 → 80,7
Cambio ajustado desde el valor basal	0,67	0,70	0,55
<i>Diferencia estimada de tratamientos</i>	0,12 [-0,30; 0,55] ^C	0,16 [-0,27; 0,58] ^D	
Tasa observada de hipoglucemia severa o confirmada por GS^C por paciente-año de exposición (porcentaje de pacientes)			
<i>Cociente de tasas estimado</i>	1,01 [0,88; 1,15] ^E	0,92 [0,81; 1,06] ^D	

Los valores basales y de final del estudio se basan en la media de los últimos valores disponibles observados. El intervalo de confianza del 95% se expresa entre corchetes "[]".

^A Prueba de comida.

^B Hipoglucemia severa (episodio que precisa la ayuda de otra persona) o hipoglucemia confirmada mediante la glucosa en sangre (GS) y definidas como episodios confirmados mediante glucosa en plasma < 3,1 mmol/l, independientemente de los síntomas

^C La diferencia es relativa a Fiasp® prandial – NovoRapid® prandial.

^D La diferencia es relativa a Fiasp® posprandial – NovoRapid® prandial.

^E Estadísticamente significativo a favor de Fiasp® prandial.

El 33,3% de los pacientes tratados con Fiasp® prandial alcanzó el objetivo de HbA_{1c} < 7% frente al 23,3% de los pacientes tratados con Fiasp® posprandial y el 28,2% de los que recibieron NovoRapid® prandial. La probabilidad estimada de alcanzar una HbA_{1c} < 7% fue significativamente mayor con Fiasp® prandial que con NovoRapid® prandial (índice de probabilidad: 1,47 [1,02; 2,13]_{IC 95%}). No se observaron diferencias estadísticamente significativas entre la administración de Fiasp® posprandial y NovoRapid® prandial.

La administración de Fiasp® prandial dio lugar a un incremento de la glucosa posprandial a la hora y a las dos horas significativamente inferior al obtenido con la administración de NovoRapid® prandial. La administración posprandial de Fiasp® dio lugar a un mayor incremento de la glucosa posprandial a la hora y un incremento de la glucosa posprandial a las dos horas comparable con respecto a los valores obtenidos con NovoRapid® prandial (Tabla 1).

La mediana de la dosis total de insulina en bolo al final del estudio fue similar para Fiasp® prandial, Fiasp® posprandial y NovoRapid® prandial (cambio desde el valor basal hasta el final del estudio: Fiasp® prandial: 0,33→0,39 unidades/kg/día; Fiasp® posprandial: 0,35→0,39 unidades/kg/día; y NovoRapid® prandial: 0,36→0,38 unidades/kg/día). Los cambios en la mediana de la dosis total de insulina basal desde el valor de referencia y hasta el final del estudio fueron comparables para Fiasp® prandial (0,41→0,39 unidades/kg/día), Fiasp® posprandial (0,43→0,42 unidades/kg/día) y NovoRapid® prandial (0,43→0,43 unidades/kg/día).

Pacientes con diabetes mellitus tipo 2

Se confirmó que la reducción de la HbA_{1c} desde el valor basal hasta el final del estudio fue no inferior a la obtenida con NovoRapid® (Tabla 2).

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

	Fiasp® + insulina glargina	NovoRapid® + insulina glargina
N	345	344
HbA_{1c} (%)		
Valor basal→ Fin del estudio	8,0 → 6,6	7,9 → 6,6

Cambio ajustado desde el valor basal	-1,38		-1,36
<i>Diferencia estimada de tratamientos</i>		-0,02 [-0,15;0,10]	
HbA_{1c} (mmol/mol)			
Valor basal → Fin del estudio	63,5 → 49,0		62,7 → 48,6
Cambio ajustado desde el valor basal	-15,10		-14,86
<i>Diferencia estimada de tratamientos</i>		-0,24 [-1,60;1,11]	
Incremento de glucosa postprandial a las 2 horas (mmol/l)^A			
Valor basal → Fin del estudio	7,6 → 4,6		7,3 → 4,9
Cambio ajustado desde el valor basal	-3,24		-2,87
<i>Diferencia estimada de tratamientos</i>		-0,36 [-0,81;0,08]	
Incremento de glucosa postprandial a 1 hora (mmol/l)^A			
Valor basal → Fin del estudio	6,0 → 4,1		5,9 → 4,6
Cambio ajustado desde el valor basal	-2,14		-1,55
<i>Diferencia estimada de tratamientos</i>		-0,59 [-1,09;-0,09] ^C	
Peso corporal (kg)			
Valor basal → Fin del estudio	89,0 → 91,6		88,3 → 90,8
Cambio ajustado desde el valor basal	2,68		2,67
<i>Diferencia de tratamientos estimada</i>		0,00 [-0,60;0,61]	
Tasa observada de hipoglucemia severa o confirmada por GS^B por paciente-año de exposición (porcentaje de pacientes)			
<i>Cociente de tasas estimado</i>	17,9 (76,8)		16,6 (73,3)
		1,09 [0,88;1,36]	

Los valores basales y de final del estudio se basan en la media de los últimos valores disponibles observados. El intervalo de confianza del 95% se expresa entre corchetes '[']'.
^A Prueba de comida.

^B Hipoglucemia severa (episodio que precisa la ayuda de otra persona) o hipoglucemia confirmadas mediante la glucosa en sangre (GS) y definidas como episodios confirmados mediante glucosa en plasma < 3,1 mmol/l, independientemente de los síntomas.

^C Estadísticamente significativo a favor de Fiasp®.

No se ha investigado la administración posprandial en pacientes con diabetes tipo 2.

El 74,8% de los pacientes tratados con Fiasp® alcanzó un objetivo de HbA_{1c} < 7% en comparación con el 75,9% de los pacientes tratados con NovoRapid®. No se observaron diferencias estadísticamente significativas entre Fiasp® y NovoRapid® en la probabilidad estimada de alcanzar una HbA_{1c} < 7%.

La mediana de la dosis total de insulina en bolo al final del estudio fue similar para Fiasp® y NovoRapid® (cambio desde el valor basal hasta el final del estudio: Fiasp®: 0,21→0,49 unidades/kg/día y NovoRapid®: 0,21→0,51 unidades/kg/día). Los cambios en la mediana de la dosis total de insulina basal desde el valor de referencia hasta el final del estudio fueron comparables para Fiasp® (0,56→0,53 unidades/kg/día) y NovoRapid® (0,52→0,48 unidades/kg/día).

Pacientes de edad avanzada

En los tres estudios clínicos controlados, 192 de los 1.219 (16%) pacientes tratados con Fiasp® con diabetes tipo 1 o diabetes tipo 2 tenían ≥ 65 años de edad y 24 de los 1.219

(2%) tenían ≥ 75 años de edad. No se observaron diferencias globales en la seguridad o la efectividad entre los pacientes de edad avanzada y pacientes más jóvenes.

Población pediátrica

Se han estudiado la eficacia y la seguridad de Fiasp® en un estudio clínico controlado aleatorizado activo 1:1:1 en niños y adolescentes con diabetes tipo 1, de 1 a 18 años de edad, durante un periodo de 26 semanas (N=777). En este estudio se compararon la eficacia y seguridad de Fiasp® administrado al momento de la comida (de 0 a 2 minutos antes de la comida) o después de la comida (20 minutos después del inicio de la comida) y NovoRapid® administrado al momento de la comida, ambos utilizados en combinación con insulina degludec.

Los pacientes de la rama de Fiasp® al momento de la comida incluyeron 16 niños de 2 a 5 años de edad, 100 niños de 6 a 11 años de edad y 144 adolescentes de 12 a 17 años de edad. Los pacientes de la rama de Fiasp® después de la comida incluyeron 16 niños de 2 a 5 años de edad, 100 niños de 6 a 11 años de edad y 143 adolescentes de 12 a 17 años de edad.

Fiasp® administrado al momento de la comida mostró un control glucémico superior en comparación con NovoRapid® al momento de la comida, con respecto al cambio en la HbA_{1c} (ETD: -0,17% [-0,30;-0,03]_{IC 95%}). Fiasp® administrado después de la comida mostró un control glucémico no inferior en comparación con NovoRapid® al momento de la comida (ETD: 0,13% [-0,01; 0,26]_{IC 95%}).

Fiasp® al momento de la comida mostró una mejora estadísticamente significativa en el promedio del incremento de la glucosa 1 hora después de la comida en las tres comidas principales en comparación con NovoRapid® (medidas por AMG). Para Fiasp® después de la comida, esta comparación favoreció a NovoRapid® al momento de la comida.

No se observó un aumento general del riesgo de hipoglucemia severa o confirmada en glucosa en sangre en comparación con NovoRapid®.

Los efectos observados y los perfiles de seguridad fueron comparables en todos los grupos de edad.

Propiedades farmacocinéticas

Absorción

Fiasp® es una formulación de insulina aspártica prandial en la cual la adición de nicotinamida (vitamina B3) da lugar a una absorción inicial de la insulina más rápida. La insulina aparece en la circulación aproximadamente 4 minutos después de la administración (figura 1). El inicio de aparición fue dos veces más rápido (es decir, 5 minutos antes) y el tiempo transcurrido hasta alcanzar el 50% de la concentración máxima fue 9 minutos menor con Fiasp® en comparación con NovoRapid®. Además, durante los primeros 15 minutos, la insulina disponible fue cuatro veces mayor y, durante los primeros 30 minutos, dos veces mayor.

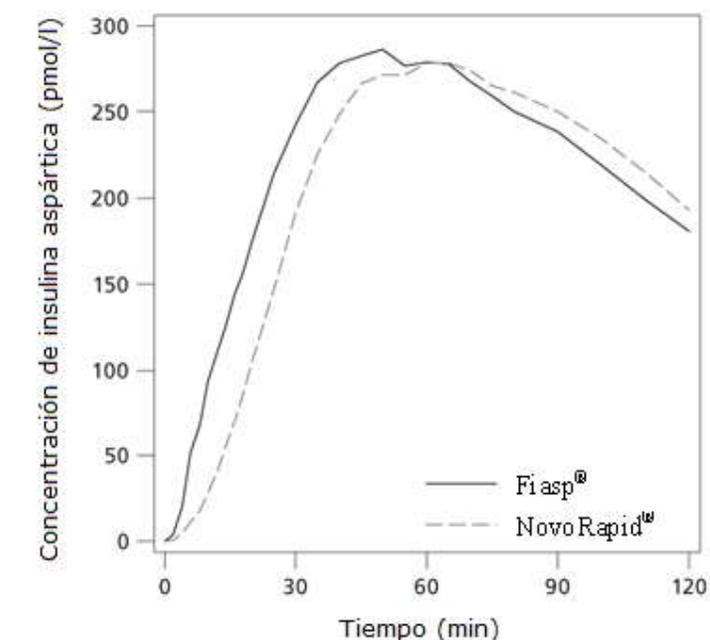


Figura 1. Perfil de insulina media en pacientes con diabetes tipo 1 después de la inyección subcutánea.

La exposición total a la insulina fue comparable entre Fiasp® y NovoRapid®. La media de la $C_{máx}$ para una dosis de 0,2 unidades/kg de peso corporal es de 298 pmol/l, comparable con NovoRapid®.

La exposición total y la concentración máxima de insulina aumentan de forma proporcional con el incremento de la dosis subcutánea de Fiasp® en el rango de dosis terapéutico.

La biodisponibilidad absoluta de la insulina aspártica tras la administración por vía subcutánea de Fiasp® en el abdomen, el deltoides o el muslo fue de aproximadamente un 80%.

Después de la administración de Fiasp®, el rápido inicio de aparición en sangre se mantiene con independencia del sitio de inyección. El tiempo hasta alcanzar la concentración máxima y la exposición total a la insulina aspártica fueron comparables para el abdomen, la parte superior del brazo y el muslo. La exposición temprana a la insulina y la concentración máxima fueron comparables para la administración en el abdomen y la parte superior del brazo, pero menores para el muslo.

Distribución

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

El volumen de distribución (V_d) tras la administración por vía intravenosa fue de 0,22 l/kg (p. ej.: 15,4 l para una persona de 70 kg) lo que se corresponde con el volumen de líquido extracelular del cuerpo.

Biotransformación

La degradación de la insulina aspártica es similar a la de la insulina humana; todos los metabolitos formados son inactivos.

Eliminación

La vida media después de la administración subcutánea de Fiasp® es de 57 minutos y comparable a la de NovoRapid®.

Tras la administración intravenosa de Fiasp®, el clearance fue rápido (1 l/h/kg) y la vida media de eliminación fue de 10 minutos.

Poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada

En pacientes de edad avanzada con diabetes tipo 1, Fiasp® mostró un inicio de la exposición más temprano y una exposición temprana a la insulina más alta, a la vez que mantenía una exposición total y una concentración máxima similares en comparación con NovoRapid®.

La exposición total a la insulina aspártica y la concentración máxima tras la administración de Fiasp® fue un 30% mayor en las personas de edad avanzada en comparación con los adultos más jóvenes.

Sexo

El efecto del sexo sobre la farmacocinética de Fiasp® se examinó en un análisis transversal de los estudios de farmacocinética. Fiasp® mostró, tanto en pacientes mujeres como en hombres con diabetes tipo 1, un inicio de la exposición más temprano comparable y una exposición temprana a la insulina más alta, a la vez que mantenía una exposición total y una concentración máxima similares en comparación con NovoRapid®.

La exposición temprana y máxima a insulina de Fiasp® fue comparable para los pacientes mujeres y varones con diabetes tipo 1. Sin embargo, la exposición total a insulina fue mayor en las pacientes mujeres que en los varones con diabetes tipo 1.

Obesidad

La tasa de absorción inicial fue más lenta cuanto mayor era el IMC, mientras que la exposición total fue independiente del IMC. En comparación con NovoRapid®, la influencia del IMC en la absorción fue menos pronunciada para Fiasp®, lo que se tradujo en una exposición inicial relativamente mayor.

Raza y origen étnico

El efecto de la raza y el origen étnico (negros en comparación con blancos e hispanos en comparación con no hispanos) sobre la exposición total a insulina de Fiasp® se basó en los resultados de un análisis de farmacocinética poblacional en pacientes con diabetes tipo 1. No se hallaron diferencias para Fiasp® en la exposición entre los grupos raciales y étnicos investigados.

Insuficiencia hepática

Se realizó un estudio farmacocinético de insulina aspártica de dosis única con NovoRapid® en 24 sujetos con una función hepática que iba desde normal a insuficiencia severa. En los pacientes con insuficiencia hepática, la tasa de absorción estaba disminuida y era más variable.

Insuficiencia renal

Se realizó un estudio farmacocinético de insulina aspártica de dosis única con NovoRapid® en 18 sujetos con una función renal que iba desde normal a insuficiencia severa. No se encontró efecto aparente de los valores de clearance de creatinina en el área bajo la curva (AUC), C_{máx}, CL/F y t_{máx} de la insulina aspártica. Los datos fueron escasos para los pacientes con insuficiencia renal moderada y severa. No se han estudiado pacientes con fallo en la función renal que necesiten tratamiento con diálisis.

Población pediátrica

En niños (6-11 años) y adolescentes (12-18 años), Fiasp® mostró un inicio de la exposición más temprano y una exposición temprana a la insulina más alta, a la vez que se mantuvo una exposición total y una concentración máxima similares en comparación con NovoRapid®.

El comienzo de acción y la exposición temprana de insulina de Fiasp® fueron similares en niños y adolescentes a las de los adultos. La exposición total de Fiasp® fue menor en niños y adolescentes en comparación con los adultos cuando se les administró 0,2 unidades/kg de peso corporal, mientras que la concentración sérica máxima de insulina aspártica fue similar entre los grupos de edad.

Datos preclínicos de seguridad

Los datos preclínicos no revelan peligros especiales para los seres humanos sobre la base de estudios convencionales de seguridad farmacológica, toxicidad a dosis repetidas, genotoxicidad y toxicidad para la reproducción después de la exposición a la insulina aspártica. En pruebas *in vitro*, que incluyen unión a insulina y a sitios de los receptores de IGF-1 y efectos sobre el crecimiento celular, la insulina aspártica se comportó de una manera que se asemejaba estrechamente a la insulina humana. Los estudios también demuestran que la disociación de la unión al receptor de insulina de la insulina aspártica es equivalente a la insulina humana.

POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN

Posología

Fiasp® es una insulina prandial para administración subcutánea desde 2 minutos antes del inicio de una comida con la posibilidad de administrarse hasta 20 minutos después de comenzar la misma (ver *Propiedades farmacodinámicas*).

La dosificación con Fiasp® es individual y se determina de acuerdo con las necesidades del paciente. Fiasp® administrado por inyección subcutánea debe ser utilizado en combinación con insulinas de acción intermedia o prolongada administradas al menos una vez al día. En un tratamiento basal-bolo, aproximadamente un 50% de este requerimiento puede ser cubierto con Fiasp® y el restante con una insulina de acción intermedia o prolongada.

El requerimiento total diario individual de insulina en adultos, adolescentes y niños puede variar y es normalmente de entre 0,5 y 1 unidad/kg/día.

Se recomienda monitorear la glucosa en sangre y ajustar la dosis de insulina para lograr un control glucémico óptimo.

Puede ser necesario el ajuste de la dosis si el paciente aumenta su actividad física, cambia su dieta habitual o durante una enfermedad concomitante. Los niveles de glucosa en sangre deben ser monitoreados adecuadamente en estas condiciones.

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

Para los pacientes que sigan un tratamiento basal-bolo y olviden administrarse una dosis prandial, se aconseja que controlen su glucemia para decidir si necesitan una dosis de insulina. Estos pacientes deben reanudar su esquema de dosificación habitual en la siguiente comida.

La potencia de los análogos de insulina, como Fiasp®, se expresa en unidades. Una (1) unidad de Fiasp® se corresponde con 1 unidad internacional de insulina humana o con 1 unidad de otros análogos de insulina de acción rápida.

Debe considerarse el inicio temprano de la acción al prescribir Fiasp® (ver sección *Propiedades farmacodinámicas*).

Inicio

Pacientes con diabetes mellitus tipo 1

La dosis inicial recomendada para pacientes con diabetes tipo 1 sin tratamiento previo con insulina es de aproximadamente el 50% de la dosis total diaria de insulina y se debe dividir entre las comidas en función de la cantidad y composición de las mismas. El resto de la dosis total diaria de insulina se debe administrar como insulina de acción intermedia o prolongada. Como norma general, se pueden utilizar de 0,2 a 0,4 unidades de insulina por kilogramo de peso corporal para calcular la dosis total diaria inicial de insulina en los pacientes con diabetes tipo 1 sin tratamiento previo 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 los ajustes subsiguientes dependerán del objetivo glucémico individual y del tamaño y composición de las comidas.

Se puede considerar el ajuste diario de la dosis basándose en el valor del automonitoreo de la glucosa plasmática (AMG, por sus siglas en inglés) del día anterior/de los días anteriores, de acuerdo con la Tabla 3.

- La dosis de Fiasp® previa al desayuno debe ajustarse de acuerdo al valor de AMG previo al almuerzo del día anterior.
- La dosis de Fiasp® previa al almuerzo debe ajustarse de acuerdo al valor de AMG previo a la cena del día anterior.
- La dosis de Fiasp® previa a la cena debe ajustarse de acuerdo al valor de AMG a la hora de acostarse del día anterior.

Tabla 3. Ajuste de dosis

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

Poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada (≥ 65 años)

Se han establecido la seguridad y la eficacia de Fiasp® en pacientes de edad avanzada de 65 a 75 años. Se recomienda un monitoreo estricto de la glucosa y la dosis de insulina debe ajustarse individualmente (ver las secciones *Propiedades farmacodinámicas* y *Propiedades farmacocinéticas*). La experiencia terapéutica en pacientes ≥ 75 años es limitada.

Insuficiencia renal

La insuficiencia renal puede reducir los requerimientos de insulina del paciente. En pacientes con insuficiencia renal, debe intensificarse el monitoreo de la glucosa y ajustarse la dosis de forma individual (ver la sección *Propiedades farmacocinéticas*).

Insuficiencia hepática



La insuficiencia hepática puede reducir los requerimientos de insulina del paciente. En pacientes con insuficiencia hepática, debe intensificarse el monitoreo de la glucosa y ajustarse la dosis de forma individual (ver la sección *Propiedades farmacocinéticas*).

Población pediátrica

Fiasp® puede utilizarse en adolescentes y niños a partir de 1 año de edad (ver sección *Propiedades farmacodinámicas*). No hay experiencia clínica con el uso de Fiasp® en niños menores de 2 años.

Se recomienda administrar Fiasp® antes de la comida (0-2 minutos), con la flexibilidad de administrarse hasta 20 minutos después de iniciada la comida, en situaciones en las que haya incertidumbre acerca de la ingesta de comida.

Cambio desde otras insulinas

Se recomienda un monitoreo estricto de la glucosa durante el cambio desde otra insulina prandial y en las primeras semanas siguientes. El cambio desde otra insulina prandial puede realizarse de unidad a unidad. El cambio de un paciente desde otro tipo, marca o fabricante de insulina a Fiasp® debe hacerse bajo estricta supervisión médica y puede dar lugar a la necesidad de un cambio en la dosis.

Puede ser necesario ajustar las dosis y el horario de la insulina de acción intermedia o prolongada u otro tratamiento antidiabético concomitante.

Modo de administración

Inyección subcutánea

Se recomienda administrar Fiasp® por vía subcutánea mediante inyección en la pared abdominal o la parte superior del brazo (ver *Propiedades farmacocinéticas*). Los sitios de inyección siempre deben rotarse dentro de la misma zona a fin de reducir el riesgo de lipodistrofia y amiloidosis cutánea (ver *Advertencias y precauciones especiales de uso y Reacciones adversas*).

Administración mediante una lapicera reutilizable

El cartucho (Penfill®) está diseñado para ser utilizado con las lapiceras para administración de insulina reutilizables de Novo Nordisk y las agujas NovoFine®. Solo está indicado para inyecciones subcutáneas. Si es necesaria la administración por jeringa, inyección intravenosa o bomba de infusión, debe utilizarse un vial.

CONTRAINDICACIONES

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

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES ESPECIALES DE USO

Trazabilidad

Con el fin de mejorar la trazabilidad de los medicamentos de origen biológico, el nombre y el número de lote del producto administrado deben registrarse claramente.

Hipoglucemia

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

Si la dosis de insulina es muy alta en relación al requerimiento de insulina se puede producir hipoglucemia (ver las secciones *Reacciones Adversas* y *Sobredosificación*).

Los pacientes cuyo control glucémico mejora en gran medida, por ejemplo, mediante la intensificación de la terapia insulínica, pueden experimentar un cambio en sus síntomas usuales de aviso de hipoglucemia y deben ser advertidos. Los síntomas de aviso usuales pueden desaparecer en pacientes con diabetes de larga data.

El momento de la hipoglucemia refleja generalmente el perfil de tiempo de acción de la formulación de insulina administrada. Puede ocurrir una hipoglucemia más rápidamente después de una inyección/infusión en comparación con otras insulinas prandiales debido al rápido inicio de acción de Fiasp® (ver *Propiedades farmacodinámicas*).

Dado que Fiasp® se administra desde los 2 minutos antes de empezar a comer, con la posibilidad de administrarse hasta 20 minutos después del inicio de la comida, se debe tener en cuenta el tiempo de inicio de la acción cuando se prescriba a pacientes con enfermedades o tratamientos concomitantes que puedan retrasar la absorción de los alimentos.

Población pediátrica

Si se administra este medicamento después de iniciada la última comida del día, se recomienda un monitoreo estricto de los niveles de glucosa en sangre a fin de evitar hipoglucemia nocturna.

Hiperglucemia y cetoacidosis diabética

El uso de dosis inadecuadas o la interrupción del tratamiento, especialmente en pacientes que requieren insulina, puede producir hiperglucemia y cetoacidosis diabética; afecciones que son potencialmente letales.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Se debe indicar a los pacientes que realicen una rotación continua del sitio de inyección para reducir el riesgo de desarrollar lipodistrofia y amiloidosis cutánea. Hay un riesgo potencial de retraso en la absorción de insulina y empeoramiento del control glucémico luego de inyecciones de insulina en puntos con estas reacciones. Se ha notificado que un cambio repentino en el sitio de inyección a un área no afectada produjo hipoglucemia. Se recomienda el monitoreo de la glucosa en sangre luego de cambiar el sitio de inyección de un área afectada a una no afectada, y puede considerarse el ajuste de dosis de los medicamentos antidiabéticos.

Transferencia desde otras insulinas

La transferencia de un paciente a otro tipo o marca de insulina debe realizarse bajo estricta supervisión médica. Los cambios en la concentración, la marca (fabricante), el tipo, el origen (insulina animal, humana o análogo de insulina humana) y/o el método de fabricación (ADN recombinante versus insulina de origen animal) pueden hacer necesario un cambio en la dosis. Los pacientes transferidos a Fiasp® desde otro tipo de insulina pueden requerir un cambio en la dosis utilizada de sus insulinas habituales.

Enfermedades concomitantes

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 cambios en la dosis de insulina.

Combinación de tiazolidinedionas e insulinas

Se han notificado casos de insuficiencia cardíaca congestiva al usar tiazolidinedionas en combinación con insulina, especialmente en pacientes con factores de riesgo de desarrollar insuficiencia cardíaca congestiva. Esto se debe tener en cuenta si se considera el tratamiento combinado de tiazolidinedionas e insulina. Si se utiliza esta combinación, se debe vigilar en los pacientes la aparición de signos y síntomas de insuficiencia cardíaca congestiva, aumento de peso y edema. Se debe interrumpir el tratamiento con tiazolidinedionas si se produce cualquier deterioro de los síntomas cardíacos.

Inicio de la administración de insulina e intensificación del control de la glucosa

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

Formación de anticuerpos anti-insulina

La administración de insulina puede provocar la formación de anticuerpos anti-insulina. En raros casos, la presencia de tales anticuerpos puede necesitar un ajuste de la dosis de insulina para corregir una tendencia a la hiperglucemia o hipoglucemia.

Evitar confusiones accidentales/errores de medicación

Debe indicarse a los pacientes que comprueben siempre la etiqueta de la insulina antes de cada inyección para evitar confusiones accidentales entre Fiasp® y otras insulinas. Los pacientes deben verificar visualmente las unidades de la dosis antes de administrarse Fiasp®. Por lo tanto, el requisito para que los pacientes se autoadministren el medicamento es que puedan leer la escala de la dosis. Debe indicarse a los pacientes que son ciegos o tienen visión reducida que recurran siempre a la ayuda de otra persona con buena visión y que esté entrenada en la administración de insulinas.

Viajes entre distintas zonas horarias

Antes de viajar entre distintas zonas horarias, el paciente debe consultar al médico.

Excipientes

Este medicamento contiene menos de 1 mmol (23 mg) de sodio por dosis, por lo que se considera esencialmente "exento de sodio".

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La capacidad del paciente para concentrarse y reaccionar podría verse afectada como consecuencia de una hipoglucemia. Esto puede constituir un riesgo en situaciones en las que estas capacidades son de especial importancia (por ejemplo, conducir un vehículo o utilizar máquinas).

Debe advertirse a los pacientes que tomen precauciones para evitar la hipoglucemia mientras conducen. Esto es particularmente importante en los pacientes con capacidad reducida o nula para percibir los signos de advertencia de hipoglucemia, o que padecen episodios frecuentes de hipoglucemia. Debe considerarse la conveniencia de conducir en estas circunstancias.

Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Existen ciertos medicamentos que interactúan con el metabolismo de la glucosa.

Las siguientes sustancias pueden reducir los requerimientos de insulina:

Antidiabéticos orales, inhibidores de la monoamino oxidasa (IMAOs), betabloqueantes, inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (IECAs), salicilatos, esteroides anabólicos, sulfonamidas y agonistas de los receptores de GLP-1.

Las siguientes sustancias pueden aumentar los requerimientos de insulina:

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

Los agentes betabloqueantes pueden enmascarar los síntomas de hipoglucemia. Octreotida/lanreotida pueden aumentar o disminuir el requerimiento de insulina. El alcohol puede intensificar o reducir el efecto hipoglucemiante de la insulina.

Embarazo, lactancia y fertilidad

Embarazo

Fiasp® puede utilizarse en el embarazo.

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

Se recomienda intensificar el control de la glucosa en sangre y el monitoreo de las 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 habitualmente disminuyen durante el primer trimestre del embarazo y aumentan durante el segundo y tercer trimestres. Después del parto, los requerimientos de insulina normalmente vuelven rápidamente a los valores previos al embarazo.

Lactancia

No hay restricciones al tratamiento con Fiasp® durante la lactancia. El tratamiento con insulina de la madre en período de lactancia no presenta ningún riesgo para el bebé. Sin embargo, puede ser necesario ajustar la dosis de Fiasp®.

Fertilidad

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

REACCIONES ADVERSAS

Resumen del perfil de seguridad

La reacción adversa más frecuentemente informada durante el tratamiento es la hipoglucemia (ver la sección *Descripción de reacciones adversas seleccionadas* más adelante).

Lista tabulada de reacciones adversas

Las reacciones adversas listadas a continuación (Tabla 4) se basan en datos provenientes de 6 estudios de confirmación terapéutica completados en adultos, incluyendo dos estudios de infusión subcutánea continua de insulina (CSII). Las categorías de frecuencia se definen de acuerdo a 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* ($<1/10.000$) y *frecuencia no conocida* (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Tabla 4. Reacciones adversas en estudios clínicos

Clasificación de órganos y sistemas de MedDRA	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Frecuencia no conocida
Trastornos del sistema inmunológico			Hipersensibilidad	Reacciones anafilácticas
Trastornos metabólicos y nutricionales	Hipoglucemia			
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		Manifestaciones alérgicas cutáneas	Lipodistrofia	Amiloidosis cutánea*
Trastornos generales y alteraciones en		Reacciones en el sitio de inyección/		

el sitio de administración		infusión		
----------------------------	--	----------	--	--

* RAM de fuentes post-comercialización.

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Reacciones alérgicas

Las manifestaciones cutáneas alérgicas informadas con Fiasp® (1,8% vs. 1,5% para el comparador) incluyen eczema, erupción cutánea, erupción cutánea pruriginosa, urticaria y dermatitis.

Las reacciones de hipersensibilidad generalizada (manifestadas por erupción cutánea generalizada y edema facial) informadas con Fiasp® fueron poco frecuentes (0,2% vs. 0,3% para el comparador).

Hipoglucemia

Puede producirse hipoglucemia si la dosis de insulina es muy alta en comparación con el requerimiento de insulina. Una hipoglucemia severa puede causar inconsciencia y/o convulsiones y puede dar lugar a daño temporal o permanente de la función cerebral o incluso la muerte. Los síntomas de hipoglucemia generalmente aparecen de manera repentina. Los mismos pueden incluir sudor frío, piel fría y pálida, fatiga, nerviosismo o temblores, ansiedad, cansancio o debilidad inusuales, confusión, dificultad para concentrarse, somnolencia, apetito excesivo, alteraciones en la visión, dolor de cabeza, náuseas y palpitaciones (ver sección *Advertencias y precauciones especiales de uso y Propiedades farmacodinámicas*). Puede ocurrir una hipoglucemia más pronto luego de una inyección/infusión de Fiasp® comparado con otras insulinas prandiales, debido al inicio de acción más temprano.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Puede ocurrir lipodistrofia (incluyendo lipohipertrofia, lipoatrofia) y amiloidosis cutánea en el sitio de inyección y demorar la absorción local de insulina. Se informó lipodistrofia en el sitio de inyección/infusión en los pacientes tratados con Fiasp® (0,5% vs. 0,2% en el comparador). La rotación continua del sitio de inyección dentro de la zona de inyección puede contribuir a reducir o prevenir estas reacciones (ver sección *Advertencias y precauciones especiales de uso*).

Reacciones en el sitio de inyección/infusión

Se informaron reacciones en el sitio de inyección (incluyendo erupción cutánea, enrojecimiento, inflamación, dolor y hematomas) en los pacientes tratados con Fiasp® (1,3% vs. 1,0% en el comparador). En pacientes utilizando CSII (N=261): se informaron reacciones en el sitio de infusión (incluyendo enrojecimiento, inflamación, irritación, dolor, hematomas y picazón) en pacientes tratados con Fiasp® (10,0% vs. 8,3% en el comparador). Estas reacciones son generalmente leves y transitorias y normalmente desaparecen al continuar el tratamiento.

Población pediátrica

Se investigaron la seguridad y la eficacia en un estudio de confirmación terapéutica en niños con diabetes tipo 1 desde 2 hasta menos de 18 años de edad. En el estudio, 519 pacientes fueron tratados con Fiasp®. En general, la frecuencia, el tipo y la gravedad de las reacciones adversas en la población pediátrica no indicaron diferencias con la experiencia en la población adulta. Se informó lipodistrofia (incluyendo lipohipertrofia, lipoatrofia) en el sitio de inyección con mayor frecuencia en este estudio con pacientes pediátricos en comparación con estudios en adultos (ver más arriba). En la población pediátrica, la lipodistrofia se informó con una frecuencia de 2,1% para Fiasp® vs 1,6% para NovoRapid®.

Otras poblaciones especiales

En base a los resultados de estudios clínicos con insulina aspártica, en general, la frecuencia, el tipo y la gravedad de las reacciones adversas observadas en pacientes de edad avanzada y en pacientes con insuficiencia renal o hepática no indican ninguna diferencia con la amplia experiencia en la población general. El perfil de seguridad en pacientes de edad muy avanzada (≥ 75 años) o pacientes con insuficiencia hepática o renal moderada a severa es limitado. Se ha administrado Fiasp® a pacientes de edad avanzada para la investigación de propiedades farmacocinéticas (ver la sección *Propiedades Farmacocinéticas*).

SOBREDOSIFICACIÓN

No puede definirse una sobredosis específica para la insulina. Sin embargo, se puede desarrollar hipoglucemia en etapas secuenciales si se administran dosis superiores a la requerida:

- Los episodios hipoglucémicos leves se pueden tratar con administración oral de glucosa o productos que contengan azúcar. Por lo tanto, se recomienda que el paciente con diabetes lleve siempre productos azucarados.
- Los episodios hipoglucémicos severos, donde el paciente no es capaz de administrarse el tratamiento a sí mismo, se pueden tratar con inyección intramuscular o subcutánea de glucagón (0,5 a 1 mg) administrada por una persona entrenada, o con glucosa administrada por vía intravenosa por un profesional de la salud. Se debe administrar glucosa por vía intravenosa si el paciente no responde al glucagón dentro de los 10 a 15 minutos. Cuando el paciente recupere la consciencia, se recomienda la administración de hidratos de carbono por vía oral para prevenir una recaída.

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los centros de toxicología:

Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666/2247.

Hospital A. Posadas: (011) 4654-6648/4658-7777.

Optativamente, otros centros de intoxicaciones.

INCOMPATIBILIDADES

Este medicamento no debe diluirse ni mezclarse con otro producto.

PRESENTACIÓN

Cartucho (vidrio de tipo 1) contenido en un estuche de cartón.

Cada cartucho contiene 3 ml de solución.

Tamaño de envase: 5 cartuchos.

CONDICIONES DE ALMACENAMIENTO

Conservar en heladera (2°C - 8°C). Mantener alejado del congelador. No congelar.

Mantener el cartucho en la caja con el fin de protegerlo de la luz.

Una vez abierto, el producto puede ser almacenado por un máximo de 4 semanas.

Almacenar por debajo de 30°C. No refrigerar. No congelar. Si el cartucho se lleva como repuesto y sin usar, debe mantenerse en la caja con el fin de protegerlo de la luz.

PRECAUCIONES ESPECIALES DE DESCARTE Y MANIPULACIÓN

Fiasp® no debe utilizarse si la solución no tiene un aspecto transparente e incoloro.

Fiasp® que haya sido congelado no debe utilizarse.



El cartucho (Penfill®) está diseñado para ser usado con lapiceras para insulina reutilizables de Novo Nordisk y agujas de inyección desarrolladas de acuerdo con el estándar ISO para agujas de lapiceras de una longitud de 4 mm a 8 mm y un calibre entre 30G y 32G solo para inyección subcutánea.

El paciente debe desechar la aguja después de cada inyección.
Las agujas y los cartuchos no deben compartirse. El cartucho no debe rellenarse.

Descarte

Cualquier medicamento no utilizado y todos los materiales que hayan estado en contacto con él se deben desechar de acuerdo a la normativa local.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE Y LA VISTA DE LOS NIÑOS

**Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.
Certificado N° 59.099
Disposición N°...**

Importado por:

Novo Nordisk Pharma Argentina S.A.
Domingo de Acassuso 3780/90, 1° Piso "A" (Noreste),
Olivos, Pcia. de Buenos Aires.
Director Técnico: Aldo A. Chiarelli – Farmacéutico

Servicio de Atención al Cliente:

0800-345-NOVO (6686)
atencioncli@novonordisk.com

Elaborado por:

Novo Nordisk A/S
Novo Allé, 2880 Bagsvaerd, Dinamarca.

Acondicionado por:

Novo Nordisk A/S
Hallas Allé, 4400 Kalundborg, Dinamarca.

Fiasp®, Penfill®, NovoRapid® y NovoFine® son marcas registradas propiedad de Novo Nordisk A/S, Dinamarca.

©2022

Novo Nordisk A/S

Nota: en caso de implementarse otros sitios elaboradores o combinaciones, los datos serán actualizados en las artes a ser comercializadas de acuerdo a lo autorizado en el certificado del producto y disposiciones modificatorias aprobadas por ANMAT, sin solicitud de modificación de información en etiquetas, rótulos y prospectos.

Proyecto de Prospecto Profesional

**Fiasp® FlexTouch®
Insulina aspártica
100 unidades/ml**

Solución inyectable en lapicera prellenada

VENTA BAJO RECETA

INDUSTRIA ESTADOUNIDENSE

COMPOSICIÓN

1 ml de solución contiene 100 unidades de insulina aspártica (equivalentes a 3,5 mg) producida por tecnología de ADN recombinante en *Saccharomyces cerevisiae*. Cada lapicera prellenada contiene 300 unidades de insulina aspártica en 3 ml de solución.

Excipientes: fenol, metacresol, glicerol, acetato de zinc, fosfato disódico dihidrato, clorhidrato de L-arginina, nicotinamida (vitamina B3), ácido clorhídrico (para ajuste de pH), hidróxido de sodio (para ajuste de pH), agua para inyectables.

FORMA FARMACÉUTICA

Solución inyectable.
Solución acuosa, transparente e incolora.

ACCIÓN TERAPÉUTICA

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

Código ATC: A10AB05.

INDICACIÓN TERAPÉUTICA

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

PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

Propiedades farmacodinámicas

Mecanismo de acción

Fiasp® es una formulación de insulina aspártica de acción rápida. La actividad primaria de Fiasp® es la regulación del metabolismo de la glucosa. Las insulinas, incluida la insulina aspártica (el principio activo de Fiasp®), ejercen su acción específica a través de la unión a los receptores de insulina. La insulina unida a los receptores disminuye la glucosa en sangre facilitando la captación celular de la glucosa en el músculo esquelético y el tejido adiposo e inhibiendo la producción de glucosa en el hígado. La insulina inhibe la lipólisis en los adipocitos, inhibe la proteólisis y aumenta la síntesis de proteínas.

Efectos farmacodinámicos

Fiasp® es una formulación de insulina aspártica prandial en la que la adición de nicotinamida (vitamina B3) da lugar a una absorción inicial más rápida de la insulina, en comparación con NovoRapid®.

El inicio de la acción fue 5 minutos más rápido y el tiempo hasta la tasa máxima de infusión de glucosa fue 11 minutos más temprano con Fiasp® que con NovoRapid®.

El efecto hipoglucemiante máximo de Fiasp® se produjo entre 1 y 3 horas después de la inyección. El efecto hipoglucemiante durante los primeros 30 minutos (AUC_{GIR, 0-30 min}) fue de 51 mg/kg con Fiasp® y 29 mg/kg con NovoRapid® (proporción Fiasp®/NovoRapid®: 1,74 [1,47;2,10]_{IC 95%}).

El efecto hipoglucemiante total y el efecto hipoglucemiante máximo ($GIR_{m\acute{a}x}$, por sus siglas en inglés) fueron comparables entre Fiasp® y NovoRapid®. El efecto hipoglucemiante total y máximo de Fiasp® aumenta linealmente con el incremento de la dosis dentro del rango de dosis terapéuticas.

Fiasp® tiene un inicio de acción más temprano comparado con NovoRapid® (ver sección *Propiedades farmacocinéticas*), lo que conlleva un aumento en el efecto hipoglucemiante temprano. Esto debe tenerse en cuenta al prescribir Fiasp®.

La duración de la acción fue más corta para Fiasp® en comparación con NovoRapid®, manteniéndose por 3-5 horas.

La variabilidad día a día intraindividual en el efecto hipoglucemiante fue baja para Fiasp®, para el efecto hipoglucemiante temprano ($AUC_{GIR, 0-1h}$, $CV \sim 26\%$), total ($AUC_{GIR, 0-12 h}$, $CV \sim 18\%$) y máximo ($GIR_{m\acute{a}x}$, $CV \sim 19\%$).

Datos de eficacia clínica y seguridad

Fiasp® ha sido estudiado en 2.068 pacientes adultos con diabetes tipo 1 (1.143 pacientes) y diabetes tipo 2 (925 pacientes) en tres estudios aleatorizados de eficacia y seguridad (18-26 semanas de tratamiento). Adicionalmente, Fiasp® fue estudiado en 777 pacientes pediátricos con diabetes tipo 1 en un estudio de eficacia y seguridad aleatorizado (26 semanas de tratamiento). No se aleatorizaron niños menores de 2 años en el estudio.

Pacientes con diabetes mellitus tipo 1

Se evaluó el efecto del tratamiento de Fiasp® para alcanzar el control glucémico cuando se administra de manera prandial o posprandial. La administración prandial de Fiasp® logró un efecto reductor de la HbA_{1c} no inferior al de NovoRapid® y la mejora de la HbA_{1c} fue estadísticamente significativa a favor de Fiasp®. Con la administración posprandial de Fiasp®, se alcanzó una reducción de la HbA_{1c} similar a la de la administración prandial de NovoRapid® (Tabla 1).

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

	Fiasp® prandial + insulina detemir	Fiasp® postprandial + insulina detemir	NovoRapid® prandial + insulina detemir
N	381	382	380
HbA_{1c} (%)			
Valor basal → Fin del estudio	7,6 → 7,3	7,6 → 7,5	7,6 → 7,4
Cambio ajustado desde el valor basal	-0,32	-0,13	-0,17
<i>Diferencia estimada de tratamientos</i>	-0,15 [-0,23;-0,07] ^{CE}	0,04 [-0,04;0,12] ^D	
HbA_{1c} (mmol/mol)			
Valor basal → Fin del estudio	59,7 → 56,4	59,9 → 58,6	59,3 → 57,6
Cambio ajustado desde el valor basal	-3,46	-1,37	-1,84
<i>Diferencia estimada de tratamientos</i>	-1,62 [-2,50;-0,73] ^{CE}	0,47 [-0,41;1,36] ^D	
Incremento de glucosa postprandial a las 2 horas (mmol/l)^A			
Valor basal → Fin del estudio	6,1 → 5,9	6,1 → 6,7	6,2 → 6,6
Cambio ajustado desde el valor basal	-0,29	0,67	0,38
<i>Diferencia estimada de tratamientos</i>	-0,67 [-1,29;-0,04] ^{CE}	0,30 [-0,34;0,93] ^D	
Incremento de glucosa postprandial a 1 hora			

(mmol/l)^A			
Valor basal→ Fin del estudio	5,4 → 4,7	5,4 → 6,6	5,7 → 5,9
Cambio ajustado desde el valor basal	-0,84	1,27	0,34
<i>Diferencia estimada de tratamientos</i>	-1,18 [-1,65; -0,71] ^{CE}	0,93 [0,46; 1,40] ^D	
Peso corporal (kg)			
Valor basal→ Fin del estudio	78,6 → 79,2	80,5 → 81,2	80,2 → 80,7
Cambio ajustado desde el valor basal	0,67	0,70	0,55
<i>Diferencia estimada de tratamientos</i>	0,12 [-0,30; 0,55] ^C	0,16 [-0,27; 0,58] ^D	
Tasa observada de hipoglucemia severa o confirmada por GS^C por paciente-año de exposición (porcentaje de pacientes)			
<i>Cociente de tasas estimado</i>	1,01 [0,88; 1,15] ^E	0,92 [0,81; 1,06] ^D	

Los valores basales y de final del estudio se basan en la media de los últimos valores disponibles observados. El intervalo de confianza del 95% se expresa entre corchetes "[]".

^A Prueba de comida.

^B Hipoglucemia severa (episodio que precisa la ayuda de otra persona) o hipoglucemia confirmada mediante la glucosa en sangre (GS) y definidas como episodios confirmados mediante glucosa en plasma < 3,1 mmol/l, independientemente de los síntomas

^C La diferencia es relativa a Fiasp® prandial – NovoRapid® prandial.

^D La diferencia es relativa a Fiasp® posprandial – NovoRapid® prandial.

^E Estadísticamente significativo a favor de Fiasp® prandial.

El 33,3% de los pacientes tratados con Fiasp® prandial alcanzó el objetivo de HbA_{1c} < 7% frente al 23,3% de los pacientes tratados con Fiasp® posprandial y el 28,2% de los que recibieron NovoRapid® prandial. La probabilidad estimada de alcanzar una HbA_{1c} < 7% fue significativamente mayor con Fiasp® prandial que con NovoRapid® prandial (índice de probabilidad: 1,47 [1,02; 2,13]_{IC 95%}). No se observaron diferencias estadísticamente significativas entre la administración de Fiasp® posprandial y NovoRapid® prandial.

La administración de Fiasp® prandial dio lugar a un incremento de la glucosa posprandial a la hora y a las dos horas significativamente inferior al obtenido con la administración de NovoRapid® prandial. La administración posprandial de Fiasp® dio lugar a un mayor incremento de la glucosa posprandial a la hora y un incremento de la glucosa posprandial a las dos horas comparable con respecto a los valores obtenidos con NovoRapid® prandial (Tabla 1).

La mediana de la dosis total de insulina en bolo al final del estudio fue similar para Fiasp® prandial, Fiasp® posprandial y NovoRapid® prandial (cambio desde el valor basal hasta el final del estudio: Fiasp® prandial: 0,33→0,39 unidades/kg/día; Fiasp® posprandial: 0,35→0,39 unidades/kg/día; y NovoRapid® prandial: 0,36→0,38 unidades/kg/día). Los cambios en la mediana de la dosis total de insulina basal desde el valor de referencia y hasta el final del estudio fueron comparables para Fiasp® prandial (0,41→0,39 unidades/kg/día), Fiasp® posprandial (0,43→0,42 unidades/kg/día) y NovoRapid® prandial (0,43→0,43 unidades/kg/día).

Pacientes con diabetes mellitus tipo 2

Se confirmó que la reducción de la HbA_{1c} desde el valor basal hasta el final del estudio fue no inferior a la obtenida con NovoRapid® (Tabla 2).

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

	Fiasp® + insulina glargina	NovoRapid® + insulina glargina
N	345	344
HbA_{1c} (%)		
Valor basal→ Fin del estudio	8,0 → 6,6	7,9 → 6,6

Cambio ajustado desde el valor basal	-1,38		-1,36
<i>Diferencia estimada de tratamientos</i>		<i>-0,02[-0,15;0,10]</i>	
HbA_{1c} (mmol/mol)			
Valor basal → Fin del estudio	63,5 → 49,0		62,7 → 48,6
Cambio ajustado desde el valor basal	-15,10		-14,86
<i>Diferencia estimada de tratamientos</i>		<i>-0,24 [-1,60;1,11]</i>	
Incremento de glucosa postprandial a las 2 horas (mmol/l)^A			
Valor basal → Fin del estudio	7,6 → 4,6		7,3 → 4,9
Cambio ajustado desde el valor basal	-3,24		-2,87
<i>Diferencia estimada de tratamientos</i>		<i>-0,36 [-0,81;0,08]</i>	
Incremento de glucosa postprandial a 1 hora (mmol/l)^A			
Valor basal → Fin del estudio	6,0 → 4,1		5,9 → 4,6
Cambio ajustado desde el valor basal	-2,14		-1,55
<i>Diferencia estimada de tratamientos</i>		<i>-0,59 [-1,09;-0,09]^C</i>	
Peso corporal (kg)			
Valor basal → Fin del estudio	89,0 → 91,6		88,3 → 90,8
Cambio ajustado desde el valor basal	2,68		2,67
<i>Diferencia de tratamientos estimada</i>		<i>0,00 [-0,60;0,61]</i>	
Tasa observada de hipoglucemia severa o confirmada por GS^B por paciente-año de exposición (porcentaje de pacientes)			
<i>Cociente de tasas estimado</i>	17,9 (76,8)		16,6 (73,3)
		<i>1,09 [0,88;1,36]</i>	

Los valores basales y de final del estudio se basan en la media de los últimos valores disponibles observados. El intervalo de confianza del 95% se expresa entre corchetes '['']'.

^A Prueba de comida.

^B Hipoglucemia severa (episodio que precisa la ayuda de otra persona) o hipoglucemia confirmadas mediante la glucosa en sangre (GS) y definidas como episodios confirmados mediante glucosa en plasma < 3,1 mmol/l, independientemente de los síntomas.

^C Estadísticamente significativo a favor de Fiasp®.

No se ha investigado la administración posprandial en pacientes con diabetes tipo 2.

El 74,8% de los pacientes tratados con Fiasp® alcanzó un objetivo de HbA_{1c} < 7% en comparación con el 75,9% de los pacientes tratados con NovoRapid®. No se observaron diferencias estadísticamente significativas entre Fiasp® y NovoRapid® en la probabilidad estimada de alcanzar una HbA_{1c} < 7%.

La mediana de la dosis total de insulina en bolo al final del estudio fue similar para Fiasp® y NovoRapid® (cambio desde el valor basal hasta el final del estudio: Fiasp®: 0,21→0,49 unidades/kg/día y NovoRapid®: 0,21→0,51 unidades/kg/día). Los cambios en la mediana de la dosis total de insulina basal desde el valor de referencia hasta el final del estudio fueron comparables para Fiasp® (0,56→0,53 unidades/kg/día) y NovoRapid® (0,52→0,48 unidades/kg/día).

Pacientes de edad avanzada

En los tres estudios clínicos controlados, 192 de los 1.219 (16%) pacientes tratados con Fiasp® con diabetes tipo 1 o diabetes tipo 2 tenían ≥ 65 años de edad y 24 de los 1.219

(2%) tenían ≥ 75 años de edad. No se observaron diferencias globales en la seguridad o la efectividad entre los pacientes de edad avanzada y pacientes más jóvenes.

Población pediátrica

Se han estudiado la eficacia y la seguridad de Fiasp® en un estudio clínico controlado aleatorizado activo 1:1:1 en niños y adolescentes con diabetes tipo 1, de 1 a 18 años de edad, durante un periodo de 26 semanas (N=777). En este estudio se compararon la eficacia y seguridad de Fiasp® administrado al momento de la comida (de 0 a 2 minutos antes de la comida) o después de la comida (20 minutos después del inicio de la comida) y NovoRapid® administrado al momento de la comida, ambos utilizados en combinación con insulina degludec.

Los pacientes de la rama de Fiasp® al momento de la comida incluyeron 16 niños de 2 a 5 años de edad, 100 niños de 6 a 11 años de edad y 144 adolescentes de 12 a 17 años de edad. Los pacientes de la rama de Fiasp® después de la comida incluyeron 16 niños de 2 a 5 años de edad, 100 niños de 6 a 11 años de edad y 143 adolescentes de 12 a 17 años de edad.

Fiasp® administrado al momento de la comida mostró un control glucémico superior en comparación con NovoRapid® al momento de la comida, con respecto al cambio en la HbA_{1c} (ETD: -0,17% [-0,30;-0,03]_{IC 95%}). Fiasp® administrado después de la comida mostró un control glucémico no inferior en comparación con NovoRapid® al momento de la comida (ETD: 0,13% [-0,01; 0,26]_{IC 95%}).

Fiasp® al momento de la comida mostró una mejora estadísticamente significativa en el promedio del incremento de la glucosa 1 hora después de la comida en las tres comidas principales en comparación con NovoRapid® (medidas por AMG). Para Fiasp® después de la comida, esta comparación favoreció a NovoRapid® al momento de la comida.

No se observó un aumento general del riesgo de hipoglucemia severa o confirmada en glucosa en sangre en comparación con NovoRapid®.

Los efectos observados y los perfiles de seguridad fueron comparables en todos los grupos de edad.

Propiedades farmacocinéticas

Absorción

Fiasp® es una formulación de insulina aspártica prandial en la cual la adición de nicotinamida (vitamina B3) da lugar a una absorción inicial de la insulina más rápida. La insulina aparece en la circulación aproximadamente 4 minutos después de la administración (figura 1). El inicio de aparición fue dos veces más rápido (es decir, 5 minutos antes) y el tiempo transcurrido hasta alcanzar el 50% de la concentración máxima fue 9 minutos menor con Fiasp® en comparación con NovoRapid®. Además, durante los primeros 15 minutos, la insulina disponible fue cuatro veces mayor y, durante los primeros 30 minutos, dos veces mayor.

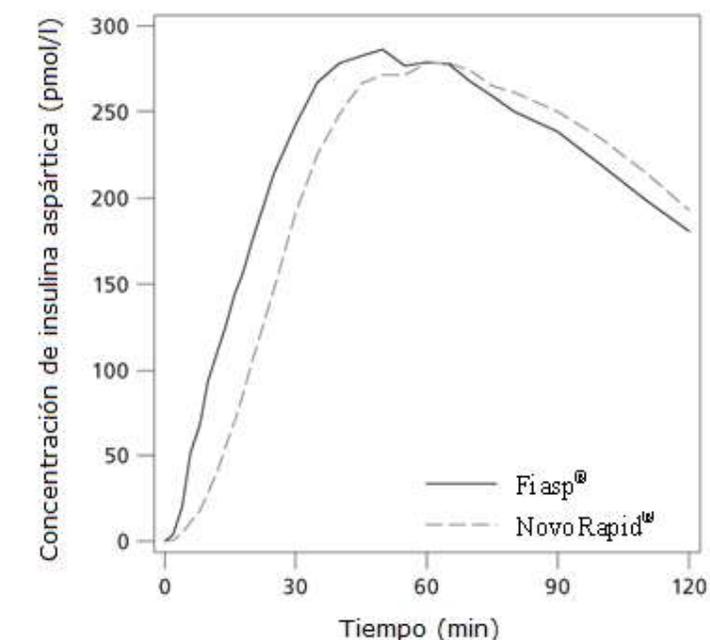


Figura 1. Perfil de insulina media en pacientes con diabetes tipo 1 después de la inyección subcutánea.

La exposición total a la insulina fue comparable entre Fiasp® y NovoRapid®. La media de la $C_{máx}$ para una dosis de 0,2 unidades/kg de peso corporal es de 298 pmol/l, comparable con NovoRapid®.

La exposición total y la concentración máxima de insulina aumentan de forma proporcional con el incremento de la dosis subcutánea de Fiasp® en el rango de dosis terapéutico.

La biodisponibilidad absoluta de la insulina aspártica tras la administración por vía subcutánea de Fiasp® en el abdomen, el deltoides o el muslo fue de aproximadamente un 80%.

Después de la administración de Fiasp®, el rápido inicio de aparición en sangre se mantiene con independencia del sitio de inyección. El tiempo hasta alcanzar la concentración máxima y la exposición total a la insulina aspártica fueron comparables para el abdomen, la parte superior del brazo y el muslo. La exposición temprana a la insulina y la concentración máxima fueron comparables para la administración en el abdomen y la parte superior del brazo, pero menores para el muslo.

Distribución

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

El volumen de distribución (V_d) tras la administración por vía intravenosa fue de 0,22 l/kg (p. ej.: 15,4 l para una persona de 70 kg) lo que se corresponde con el volumen de líquido extracelular del cuerpo.

Biotransformación

La degradación de la insulina aspártica es similar a la de la insulina humana; todos los metabolitos formados son inactivos.

Eliminación

La vida media después de la administración subcutánea de Fiasp® es de 57 minutos y comparable a la de NovoRapid®.

Tras la administración intravenosa de Fiasp®, el clearance fue rápido (1 l/h/kg) y la vida media de eliminación fue de 10 minutos.

Poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada

En pacientes de edad avanzada con diabetes tipo 1, Fiasp® mostró un inicio de la exposición más temprano y una exposición temprana a la insulina más alta, a la vez que mantenía una exposición total y una concentración máxima similares en comparación con NovoRapid®.

La exposición total a la insulina aspártica y la concentración máxima tras la administración de Fiasp® fue un 30% mayor en las personas de edad avanzada en comparación con los adultos más jóvenes.

Sexo

El efecto del sexo sobre la farmacocinética de Fiasp® se examinó en un análisis transversal de los estudios de farmacocinética. Fiasp® mostró, tanto en pacientes mujeres como en hombres con diabetes tipo 1, un inicio de la exposición más temprano comparable y una exposición temprana a la insulina más alta, a la vez que mantenía una exposición total y una concentración máxima similares en comparación con NovoRapid®.

La exposición temprana y máxima a insulina de Fiasp® fue comparable para los pacientes mujeres y varones con diabetes tipo 1. Sin embargo, la exposición total a insulina fue mayor en las pacientes mujeres que en los varones con diabetes tipo 1.

Obesidad

La tasa de absorción inicial fue más lenta cuanto mayor era el IMC, mientras que la exposición total fue independiente del IMC. En comparación con NovoRapid®, la influencia del IMC en la absorción fue menos pronunciada para Fiasp®, lo que se tradujo en una exposición inicial relativamente mayor.

Raza y origen étnico

El efecto de la raza y el origen étnico (negros en comparación con blancos e hispanos en comparación con no hispanos) sobre la exposición total a insulina de Fiasp® se basó en los resultados de un análisis de farmacocinética poblacional en pacientes con diabetes tipo 1. No se hallaron diferencias para Fiasp® en la exposición entre los grupos raciales y étnicos investigados.

Insuficiencia hepática

Se realizó un estudio farmacocinético de insulina aspártica de dosis única con NovoRapid® en 24 sujetos con una función hepática que iba desde normal a insuficiencia severa. En los pacientes con insuficiencia hepática, la tasa de absorción estaba disminuida y era más variable.

Insuficiencia renal

Se realizó un estudio farmacocinético de insulina aspártica de dosis única con NovoRapid® en 18 sujetos con una función renal que iba desde normal a insuficiencia severa. No se encontró efecto aparente de los valores de clearance de creatinina en el área bajo la curva (AUC), C_{máx}, CL/F y t_{máx} de la insulina aspártica. Los datos fueron escasos para los pacientes con insuficiencia renal moderada y severa. No se han estudiado pacientes con fallo en la función renal que necesiten tratamiento con diálisis.

Población pediátrica

En niños (6-11 años) y adolescentes (12-18 años), Fiasp® mostró un inicio de la exposición más temprano y una exposición temprana a la insulina más alta, a la vez que se mantuvo una exposición total y una concentración máxima similares en comparación con NovoRapid®.

El comienzo de acción y la exposición temprana de insulina de Fiasp® fueron similares en niños y adolescentes a las de los adultos. La exposición total de Fiasp® fue menor en niños y adolescentes en comparación con los adultos cuando se les administró 0,2 unidades/kg de peso corporal, mientras que la concentración sérica máxima de insulina aspártica fue similar entre los grupos de edad.

Datos preclínicos de seguridad

Los datos preclínicos no revelan peligros especiales para los seres humanos sobre la base de estudios convencionales de seguridad farmacológica, toxicidad a dosis repetidas, genotoxicidad y toxicidad para la reproducción después de la exposición a la insulina aspártica. En pruebas *in vitro*, que incluyen unión a insulina y a sitios de los receptores de IGF-1 y efectos sobre el crecimiento celular, la insulina aspártica se comportó de una manera que se asemejaba estrechamente a la insulina humana. Los estudios también demuestran que la disociación de la unión al receptor de insulina de la insulina aspártica es equivalente a la insulina humana.

POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN

Posología

Fiasp® es una insulina prandial para administración subcutánea desde 2 minutos antes del inicio de una comida con la posibilidad de administrarse hasta 20 minutos después de comenzar la misma (ver *Propiedades farmacodinámicas*).

La dosificación con Fiasp® es individual y se determina de acuerdo con las necesidades del paciente. Fiasp® administrado por inyección subcutánea debe ser utilizado en combinación con insulinas de acción intermedia o prolongada administradas al menos una vez al día. En un tratamiento basal-bolo, aproximadamente un 50% de este requerimiento puede ser cubierto con Fiasp® y el restante con una insulina de acción intermedia o prolongada.

El requerimiento total diario individual de insulina en adultos, adolescentes y niños puede variar y es normalmente de entre 0,5 y 1 unidad/kg/día.

Se recomienda monitorear la glucosa en sangre y ajustar la dosis de insulina para lograr un control glucémico óptimo.

Puede ser necesario el ajuste de la dosis si el paciente aumenta su actividad física, cambia su dieta habitual o durante una enfermedad concomitante. Los niveles de glucosa en sangre deben ser monitoreados adecuadamente en estas condiciones.

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

Para los pacientes que sigan un tratamiento basal-bolo y olviden administrarse una dosis prandial, se aconseja que controlen su glucemia para decidir si necesitan una dosis de insulina. Estos pacientes deben reanudar su esquema de dosificación habitual en la siguiente comida.

La potencia de los análogos de insulina, como Fiasp®, se expresa en unidades. Una (1) unidad de Fiasp® se corresponde con 1 unidad internacional de insulina humana o con 1 unidad de otros análogos de insulina de acción rápida.

Debe considerarse el inicio temprano de la acción al prescribir Fiasp® (ver sección *Propiedades farmacodinámicas*).

Inicio

Pacientes con diabetes mellitus tipo 1

La dosis inicial recomendada para pacientes con diabetes tipo 1 sin tratamiento previo con insulina es de aproximadamente el 50% de la dosis total diaria de insulina y se debe dividir entre las comidas en función de la cantidad y composición de las mismas. El resto de la dosis total diaria de insulina se debe administrar como insulina de acción intermedia o prolongada. Como norma general, se pueden utilizar de 0,2 a 0,4 unidades de insulina por kilogramo de peso corporal para calcular la dosis total diaria inicial de insulina en los pacientes con diabetes tipo 1 sin tratamiento previo 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 los ajustes subsiguientes dependerán del objetivo glucémico individual y del tamaño y composición de las comidas.

Se puede considerar el ajuste diario de la dosis basándose en el valor del automonitoreo de la glucosa plasmática (AMG, por sus siglas en inglés) del día anterior/de los días anteriores, de acuerdo con la Tabla 3.

- La dosis de Fiasp® previa al desayuno debe ajustarse de acuerdo al valor de AMG previo al almuerzo del día anterior.
- La dosis de Fiasp® previa al almuerzo debe ajustarse de acuerdo al valor de AMG previo a la cena del día anterior.
- La dosis de Fiasp® previa a la cena debe ajustarse de acuerdo al valor de AMG a la hora de acostarse del día anterior.

Tabla 3. Ajuste de dosis

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

Poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada (≥ 65 años)

Se han establecido la seguridad y la eficacia de Fiasp® en pacientes de edad avanzada de 65 a 75 años. Se recomienda un monitoreo estricto de la glucosa y la dosis de insulina debe ajustarse individualmente (ver las secciones *Propiedades farmacodinámicas* y *Propiedades farmacocinéticas*). La experiencia terapéutica en pacientes ≥ 75 años es limitada.

Insuficiencia renal

La insuficiencia renal puede reducir los requerimientos de insulina del paciente. En pacientes con insuficiencia renal, debe intensificarse el monitoreo de la glucosa y ajustarse la dosis de forma individual (ver la sección *Propiedades farmacocinéticas*).

Insuficiencia hepática



La insuficiencia hepática puede reducir los requerimientos de insulina del paciente. En pacientes con insuficiencia hepática, debe intensificarse el monitoreo de la glucosa y ajustarse la dosis de forma individual (ver la sección *Propiedades farmacocinéticas*).

Población pediátrica

Fiasp® puede utilizarse en adolescentes y niños a partir de 1 año de edad (ver sección *Propiedades farmacodinámicas*). No hay experiencia clínica con el uso de Fiasp® en niños menores de 2 años.

Se recomienda administrar Fiasp® antes de la comida (0-2 minutos), con la flexibilidad de administrarse hasta 20 minutos después de iniciada la comida, en situaciones en las que haya incertidumbre acerca de la ingesta de comida.

Cambio desde otras insulinas

Se recomienda un monitoreo estricto de la glucosa durante el cambio desde otra insulina prandial y en las primeras semanas siguientes. El cambio desde otra insulina prandial puede realizarse de unidad a unidad. El cambio de un paciente desde otro tipo, marca o fabricante de insulina a Fiasp® debe hacerse bajo estricta supervisión médica y puede dar lugar a la necesidad de un cambio en la dosis.

Puede ser necesario ajustar las dosis y el horario de la insulina de acción intermedia o prolongada u otro tratamiento antidiabético concomitante.

Modo de administración

Inyección subcutánea

Se recomienda administrar Fiasp® por vía subcutánea mediante inyección en la pared abdominal o la parte superior del brazo (ver *Propiedades farmacocinéticas*). Los sitios de inyección siempre deben rotarse dentro de la misma zona a fin de reducir el riesgo de lipodistrofia y amiloidosis cutánea (ver *Advertencias y precauciones especiales de uso y Reacciones adversas*).

La lapicera prellenada (FlexTouch®) está diseñada para ser utilizada con las agujas NovoFine®. La lapicera prellenada (FlexTouch®) administra dosis de 1 a 80 unidades en incrementos de 1 unidad. Para instrucciones sobre la administración, ver "*Instrucciones sobre cómo usar Fiasp® FlexTouch®*" al dorso de la información para el paciente.

La lapicera prellenada solo está indicada para inyección subcutánea. Si es necesaria la administración por jeringa, inyección intravenosa o bomba de infusión, debe utilizarse un vial.

CONTRAINDICACIONES

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

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES ESPECIALES DE USO

Trazabilidad

Con el fin de mejorar la trazabilidad de los medicamentos de origen biológico, el nombre y el número de lote del producto administrado deben registrarse claramente.

Hipoglucemia

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

Si la dosis de insulina es muy alta en relación al requerimiento de insulina se puede producir hipoglucemia (ver las secciones *Reacciones Adversas* y *Sobredosificación*).

Los pacientes cuyo control glucémico mejora en gran medida, por ejemplo, mediante la intensificación de la terapia insulínica, pueden experimentar un cambio en sus síntomas usuales de aviso de hipoglucemia y deben ser advertidos. Los síntomas de aviso usuales pueden desaparecer en pacientes con diabetes de larga data.

El momento de la hipoglucemia refleja generalmente el perfil de tiempo de acción de la formulación de insulina administrada. Puede ocurrir una hipoglucemia más rápidamente después de una inyección/infusión en comparación con otras insulinas prandiales debido al rápido inicio de acción de Fiasp® (ver *Propiedades farmacodinámicas*).

Dado que Fiasp® se administra desde los 2 minutos antes de empezar a comer, con la posibilidad de administrarse hasta 20 minutos después del inicio de la comida, se debe tener en cuenta el tiempo de inicio de la acción cuando se prescriba a pacientes con enfermedades o tratamientos concomitantes que puedan retrasar la absorción de los alimentos.

Población pediátrica

Si se administra este medicamento después de iniciada la última comida del día, se recomienda un monitoreo estricto de los niveles de glucosa en sangre a fin de evitar hipoglucemia nocturna.

Hiperglucemia y cetoacidosis diabética

El uso de dosis inadecuadas o la interrupción del tratamiento, especialmente en pacientes que requieren insulina, puede producir hiperglucemia y cetoacidosis diabética; afecciones que son potencialmente letales.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Se debe indicar a los pacientes que realicen una rotación continua del sitio de inyección para reducir el riesgo de desarrollar lipodistrofia y amiloidosis cutánea. Hay un riesgo potencial de retraso en la absorción de insulina y empeoramiento del control glucémico luego de inyecciones de insulina en puntos con estas reacciones. Se ha notificado que un cambio repentino en el sitio de inyección a un área no afectada produjo hipoglucemia. Se recomienda el monitoreo de la glucosa en sangre luego de cambiar el sitio de inyección de un área afectada a una no afectada, y puede considerarse el ajuste de dosis de los medicamentos antidiabéticos.

Transferencia desde otras insulinas

La transferencia de un paciente a otro tipo o marca de insulina debe realizarse bajo estricta supervisión médica. Los cambios en la concentración, la marca (fabricante), el tipo, el origen (insulina animal, humana o análogo de insulina humana) y/o el método de fabricación (ADN recombinante versus insulina de origen animal) pueden hacer necesario un cambio en la dosis. Los pacientes transferidos a Fiasp® desde otro tipo de insulina pueden requerir un cambio en la dosis utilizada de sus insulinas habituales.

Enfermedades concomitantes

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 cambios en la dosis de insulina.

Combinación de tiazolidinedionas e insulinas

Se han notificado casos de insuficiencia cardíaca congestiva al usar tiazolidinedionas en combinación con insulina, especialmente en pacientes con factores de riesgo de desarrollar insuficiencia cardíaca congestiva. Esto se debe tener en cuenta si se considera el tratamiento combinado de tiazolidinedionas e insulina. Si se utiliza esta combinación, se debe vigilar en los pacientes la aparición de signos y síntomas de insuficiencia cardíaca

congestiva, aumento de peso y edema. Se debe interrumpir el tratamiento con tiazolidinedionas si se produce cualquier deterioro de los síntomas cardíacos.

Inicio de la administración de insulina e intensificación del control de la glucosa

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

Formación de anticuerpos anti-insulina

La administración de insulina puede provocar la formación de anticuerpos anti-insulina. En raros casos, la presencia de tales anticuerpos puede necesitar un ajuste de la dosis de insulina para corregir una tendencia a la hiperglucemia o hipoglucemia.

Evitar confusiones accidentales/errores de medicación

Debe indicarse a los pacientes que comprueben siempre la etiqueta de la insulina antes de cada inyección para evitar confusiones accidentales entre Fiasp® y otras insulinas. Los pacientes deben verificar visualmente las unidades de la dosis antes de administrarse Fiasp®. Por lo tanto, el requisito para que los pacientes se autoadministren el medicamento es que puedan leer la escala de la dosis. Debe indicarse a los pacientes que son ciegos o tienen visión reducida que recurran siempre a la ayuda de otra persona con buena visión y que esté entrenada en la administración de insulinas.

Viajes entre distintas zonas horarias

Antes de viajar entre distintas zonas horarias, el paciente debe consultar al médico.

Excipientes

Este medicamento contiene menos de 1 mmol (23 mg) de sodio por dosis, por lo que se considera esencialmente "exento de sodio".

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La capacidad del paciente para concentrarse y reaccionar podría verse afectada como consecuencia de una hipoglucemia. Esto puede constituir un riesgo en situaciones en las que estas capacidades son de especial importancia (por ejemplo, conducir un vehículo o utilizar máquinas).

Debe advertirse a los pacientes que tomen precauciones para evitar la hipoglucemia mientras conducen. Esto es particularmente importante en los pacientes con capacidad reducida o nula para percibir los signos de advertencia de hipoglucemia, o que padecen episodios frecuentes de hipoglucemia. Debe considerarse la conveniencia de conducir en estas circunstancias.

Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Existen ciertos medicamentos que interactúan con el metabolismo de la glucosa.

Las siguientes sustancias pueden reducir los requerimientos de insulina:

Antidiabéticos orales, inhibidores de la monoamino oxidasa (IMAOs), betabloqueantes, inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (IECAs), salicilatos, esteroides anabólicos, sulfonamidas y agonistas de los receptores de GLP-1.

Las siguientes sustancias pueden aumentar los requerimientos de insulina:

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

Los agentes betabloqueantes pueden enmascarar los síntomas de hipoglucemia.

Octreotida/lanreotida pueden aumentar o disminuir el requerimiento de insulina.
El alcohol puede intensificar o reducir el efecto hipoglucemiante de la insulina.

Embarazo, lactancia y fertilidad

Embarazo

Fiasp® puede utilizarse en el embarazo.

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

Se recomienda intensificar el control de la glucosa en sangre y el monitoreo de las 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 habitualmente disminuyen durante el primer trimestre del embarazo y aumentan durante el segundo y tercer trimestres. Después del parto, los requerimientos de insulina normalmente vuelven rápidamente a los valores previos al embarazo.

Lactancia

No hay restricciones al tratamiento con Fiasp® durante la lactancia. El tratamiento con insulina de la madre en período de lactancia no presenta ningún riesgo para el bebé. Sin embargo, puede ser necesario ajustar la dosis de Fiasp®.

Fertilidad

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

REACCIONES ADVERSAS

Resumen del perfil de seguridad

La reacción adversa más frecuentemente informada durante el tratamiento es la hipoglucemia (ver la sección *Descripción de reacciones adversas seleccionadas* más adelante).

Lista tabulada de reacciones adversas

Las reacciones adversas listadas a continuación (Tabla 4) se basan en datos provenientes de 6 estudios de confirmación terapéutica completados en adultos, incluyendo dos estudios de infusión subcutánea continua de insulina (CSII). Las categorías de frecuencia se definen de acuerdo a 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* ($<1/10.000$) y *frecuencia no conocida* (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Tabla 4. Reacciones adversas en estudios clínicos

Clasificación de órganos y sistemas de MedDRA	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Frecuencia no conocida
Trastornos del sistema inmunológico			Hipersensibilidad	Reacciones anafilácticas
Trastornos metabólicos y nutricionales	Hipoglucemia			
Trastornos de la piel y del tejido		Manifestaciones alérgicas	Lipodistrofia	Amiloidosis cutánea*

subcutáneo		cutáneas		
Trastornos generales y alteraciones en el sitio de administración		Reacciones en el sitio de inyección/infusión		

* RAM de fuentes post-comercialización.

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Reacciones alérgicas

Las manifestaciones cutáneas alérgicas informadas con Fiasp® (1,8% vs. 1,5% para el comparador) incluyen eczema, erupción cutánea, erupción cutánea pruriginosa, urticaria y dermatitis.

Las reacciones de hipersensibilidad generalizada (manifestadas por erupción cutánea generalizada y edema facial) informadas con Fiasp® fueron poco frecuentes (0,2% vs. 0,3% para el comparador).

Hipoglucemia

Puede producirse hipoglucemia si la dosis de insulina es muy alta en comparación con el requerimiento de insulina. Una hipoglucemia severa puede causar inconsciencia y/o convulsiones y puede dar lugar a daño temporal o permanente de la función cerebral o incluso la muerte. Los síntomas de hipoglucemia generalmente aparecen de manera repentina. Los mismos pueden incluir sudor frío, piel fría y pálida, fatiga, nerviosismo o temblores, ansiedad, cansancio o debilidad inusuales, confusión, dificultad para concentrarse, somnolencia, apetito excesivo, alteraciones en la visión, dolor de cabeza, náuseas y palpitaciones (ver sección *Advertencias y precauciones especiales de uso y Propiedades farmacodinámicas*). Puede ocurrir una hipoglucemia más pronto luego de una inyección/infusión de Fiasp® comparado con otras insulinas prandiales, debido al inicio de acción más temprano.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Puede ocurrir lipodistrofia (incluyendo lipohipertrofia, lipoatrofia) y amiloidosis cutánea en el sitio de inyección y demorar la absorción local de insulina. Se informó lipodistrofia en el sitio de inyección/infusión en los pacientes tratados con Fiasp® (0,5% vs. 0,2% en el comparador). La rotación continua del sitio de inyección dentro de la zona de inyección puede contribuir a reducir o prevenir estas reacciones (ver sección *Advertencias y precauciones especiales de uso*).

Reacciones en el sitio de inyección/infusión

Se informaron reacciones en el sitio de inyección (incluyendo erupción cutánea, enrojecimiento, inflamación, dolor y hematomas) en los pacientes tratados con Fiasp® (1,3% vs. 1,0% en el comparador). En pacientes utilizando CSII (N=261): se informaron reacciones en el sitio de infusión (incluyendo enrojecimiento, inflamación, irritación, dolor, hematomas y picazón) en pacientes tratados con Fiasp® (10,0% vs. 8,3% en el comparador). Estas reacciones son generalmente leves y transitorias y normalmente desaparecen al continuar el tratamiento.

Población pediátrica

Se investigaron la seguridad y la eficacia en un estudio de confirmación terapéutica en niños con diabetes tipo 1 desde 2 hasta menos de 18 años de edad. En el estudio, 519 pacientes fueron tratados con Fiasp®. En general, la frecuencia, el tipo y la gravedad de las reacciones adversas en la población pediátrica no indicaron diferencias con la experiencia en la población adulta. Se informó lipodistrofia (incluyendo lipohipertrofia, lipoatrofia) en el sitio de inyección con mayor frecuencia en este estudio con pacientes pediátricos en comparación con estudios en adultos (ver más arriba). En la población

pediátrica, la lipodistrofia se informó con una frecuencia de 2,1% para Fiasp® vs 1,6% para NovoRapid®.

Otras poblaciones especiales

En base a los resultados de estudios clínicos con insulina aspártica, en general, la frecuencia, el tipo y la gravedad de las reacciones adversas observadas en pacientes de edad avanzada y en pacientes con insuficiencia renal o hepática no indican ninguna diferencia con la amplia experiencia en la población general. El perfil de seguridad en pacientes de edad muy avanzada (≥ 75 años) o pacientes con insuficiencia hepática o renal moderada a severa es limitado. Se ha administrado Fiasp® a pacientes de edad avanzada para la investigación de propiedades farmacocinéticas (ver la sección *Propiedades Farmacocinéticas*).

SOBREDOSIFICACIÓN

No puede definirse una sobredosis específica para la insulina. Sin embargo, se puede desarrollar hipoglucemia en etapas secuenciales si se administran dosis superiores a la requerida:

- Los episodios hipoglucémicos leves se pueden tratar con administración oral de glucosa o productos que contengan azúcar. Por lo tanto, se recomienda que el paciente con diabetes lleve siempre productos azucarados.
- Los episodios hipoglucémicos severos, donde el paciente no es capaz de administrarse el tratamiento a sí mismo, se pueden tratar con inyección intramuscular o subcutánea de glucagón (0,5 a 1 mg) administrada por una persona entrenada, o con glucosa administrada por vía intravenosa por un profesional de la salud. Se debe administrar glucosa por vía intravenosa si el paciente no responde al glucagón dentro de los 10 a 15 minutos. Cuando el paciente recupere la consciencia, se recomienda la administración de hidratos de carbono por vía oral para prevenir una recaída.

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los centros de toxicología:

Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666/2247.

Hospital A. Posadas: (011) 4654-6648/4658-7777.

Optativamente, otros centros de intoxicaciones.

INCOMPATIBILIDADES

Este medicamento no debe diluirse ni mezclarse con otro producto.

PRESENTACIÓN

Cartucho (vidrio de tipo 1) contenido en una lapicera prellenada, multidosis, desechable.

Cada lapicera prellenada contiene 3 ml de solución.

Tamaños de envase: 1 y 5 lapiceras prellenadas.

Es posible que no todas las presentaciones se encuentren comercializadas.

CONDICIONES DE ALMACENAMIENTO

Conservar en heladera (2°C - 8°C). Mantener alejado del congelador. No congelar.

Mantener el capuchón en la lapicera con el fin de protegerla de la luz.

Una vez abierto, el producto puede ser almacenado por un máximo de 4 semanas.

Almacenar por debajo de 30°C o en heladera (2°C - 8°C). No congelar. Mantener el capuchón en la lapicera con el fin de protegerla de la luz.

PRECAUCIONES ESPECIALES DE DESCARTE Y MANIPULACIÓN

Fiasp® no debe utilizarse si la solución no tiene un aspecto transparente e incoloro. Fiasp® que haya sido congelado no debe utilizarse.

La lapicera prellenada (FlexTouch®) está diseñada para usarse con agujas para inyección desarrolladas de acuerdo con el estándar ISO para agujas de lapiceras de una longitud de 4 mm a 8 mm y un calibre entre 30G y 32G sólo para inyección subcutánea.

El paciente debe desechar la aguja después de cada inyección.

Las agujas y las lapiceras prellenadas no deben compartirse. El cartucho no debe rellenarse.

Descarte

Cualquier medicamento no utilizado y todos los materiales que hayan estado en contacto con él se deben desechar de acuerdo a la normativa local.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE Y LA VISTA DE LOS NIÑOS**Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.****Certificado N° 59.099****Disposición N°...****Importado por:**

Novo Nordisk Pharma Argentina S.A.
Domingo de Acassuso 3780/90, 1° Piso "A" (Noreste),
Olivos, Pcia. de Buenos Aires.
Director Técnico: Aldo A. Chiarelli – Farmacéutico

Servicio de Atención al Cliente:

0800-345-NOVO (6686)
atencioncli@novonordisk.com

Elaborado por:

Novo Nordisk Pharmaceutical Industries, LP
3612 Powhatan Road, Clayton, Carolina del Norte 27527, Estados Unidos.

Acondicionado por:

Novo Nordisk A/S
Brennum Park, 3400 Hillerod, Dinamarca.

Control de Calidad/Liberación:

Novo Nordisk A/S
Novo Allé, 2880 Bagsvaerd, Dinamarca

Fiasp®, FlexTouch®, NovoRapid® y NovoFine® son marcas registradas propiedad de Novo Nordisk A/S, Dinamarca.

©2022

Novo Nordisk A/S

ORIGINAL



Nota: en caso de implementarse otros sitios elaboradores o combinaciones, los datos serán actualizados en las artes a ser comercializadas de acuerdo a lo autorizado en el certificado del producto y disposiciones modificatorias aprobadas por ANMAT, sin solicitud de modificación de información en etiquetas, rótulos y prospectos.





República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
Las Malvinas son argentinas

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número: IF-2022-57840794-APN-DECBR#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Miércoles 8 de Junio de 2022

Referencia: Prospecto FIASP

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 51 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2022.06.08 13:20:16 -03:00

Marina Alejandra Rossi
Analista
Dirección de Evaluación y Control de Biológicos y Radiofármacos
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología
Médica

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2022.06.08 13:20:16 -03:00