

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

1. Nombre del medicamento**Fiasp®**

100 unidades/mL

Solución inyectable en vial

2. Composición cualitativa y cuantitativa

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

Un vial contiene 1.000 unidades de insulina asparta en 10 mL de solución.

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

Para la lista completa de excipientes, consulte la sección 6.1.

3. Forma farmacéutica

Solución inyectable.

Solución acuosa, transparente e incolora.

4. Datos Clínicos**4.1. Indicaciones terapéuticas**Tratamiento de diabetes mellitus en adultos, adolescentes y niños de 1 año de edad en adelante.**4.2. 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 (ver sección 5.1).

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. En un régimen de tratamiento basal-en bolo, Fiasp® puede proporcionar aproximadamente el 50 % de este requisito y el porcentaje restante lo puede proporcionar una insulina de acción intermedia o prolongada.

El requisito individual total diario de insulina en adultos, adolescentes y niños puede variar y generalmente está entre 0,5 y 1,0 unidad/kg/día.

Se recomienda el control de la glicemia en la sangre y el ajuste de la dosis de insulina para lograr un control glicémico óptimo.

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 glicemia 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.

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

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 **glicemia** 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.

Se debe considerar el inicio temprano de la acción al momento de recetar Fiasp[®] (consulte la sección 5.1).

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 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 dosis se realizará diariamente con base al valor de la automonitorización de la **glicemia 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 AMGP previa al almuerzo del día anterior
- La dosis previa al almuerzo se debe ajustar según AMGP previa a la cena del día anterior
- La dosis previa a la cena se debe ajustar 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 ancianos (≥ 65 años)

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

Se ha establecido la seguridad y eficacia de Fiasp® en pacientes ancianos de 65 a 75 años. Se recomienda un estrecho monitoreo de los niveles de glicemia ~~la glucosa~~ y la dosis de insulina debe ajustarse de forma individual (vea las secciones 5.1 y 5.2). La experiencia terapéutica en pacientes ≥ 75 años es limitada.

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 sección 5.2).

Población pediátrica

Fiasp® se puede usar en adolescentes y niños a partir de 1 año de edad (vea la sección 5.1). No hay experiencia clínica con el uso de Fiasp® en niños menores de 2 años.

Se recomienda administrar Fiasp® antes de las comidas (0-2 minutos), con la flexibilidad de administrarlo hasta 20 minutos después de haber comenzado la comida en situaciones cuando no hay certeza sobre la ingesta de alimentos.

Cambio desde otros productos medicinales de insulina

Se recomienda un estrecho monitoreo de los niveles de glicemia ~~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 estricta supervisión médica y es posible que se requiera un cambio en la dosis.

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**

Se recomienda administrar Fiasp® por vía subcutánea en la pared abdominal o parte superior del brazo (ver sección 5.2). Los sitios de inyección deben rotarse dentro de la misma zona para reducir el riesgo de lipodistrofia.

Administración con una jeringa

El vial se debe utilizar con jeringas para insulina con la escala de unidades correspondiente (U-100 o 100 U/ml).

~~Perfusión~~ Infusión subcutánea continua de insulina (CSII)

Fiasp® puede usarse para la CSII en bombas adecuadas para la perfusión ~~infusión~~ de insulina y cubrirá tanto el requisito de insulina en bolo (aproximadamente el 50%) como el de insulina basal. 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 sección 6.6). El set de perfusión ~~infusión~~

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

FIASP SOLUCIÓN INYECTABLE 100 U/mL

(catéter y cánula) debe cambiarse según las instrucciones de la información del producto entregada con el set de ~~perfusión~~ 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 ~~perfusión~~ infusión - utilizando bolsas de ~~perfusión~~ infusión de polipropileno. Se ha demostrado que Fiasp[®] es estable a temperatura ambiente durante 24 horas en los fluidos de ~~perfusión~~ infusión tales como solución de cloruro de sodio 9 mg/ml (0,9%) o solución de glucosa al 5%.

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

4.3 Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes enumerados en *sección 6.1*.

4.4 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 *secciones 4.8 y 4.9*).

Los pacientes cuyo control de la glicemia ~~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. Puede producirse hipoglicemia antes de una inyección/~~perfusión~~ infusión en comparación con otras insulinas a la hora de las comidas debido al inicio más temprano de la acción de Fiasp[®] (vea la *sección 5.1*).

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.

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

Población pediátrica

Se recomienda un estrecho monitoreo de los niveles de **glicemia** en la sangre si este medicamento se administra después del comienzo de la última comida del día para evitar hipoglicemia nocturna.

Hiperglucemia

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

Perfusión ~~Infusión~~ subcutánea continua de insulina (CSII)

El malfuncionamiento de la bomba o del set de infusión puede provocar la rápida aparición de hiperglucemia y cetosis. Es necesario identificar y corregir rápidamente la causa de la hiperglucemia 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.

Iniciación con insulina e intensificación del control de la **glicemia ~~glucosa~~**

La intensificación o la rápida mejoría en el control de la **glicemia** 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.

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

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.

Viajes entre distintas zonas horarias

Antes de viajar entre diferentes zonas horarias, el paciente debe pedir consejo del médico.

Excipientes

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por dosis, es decir, es esencialmente "libre sodio".

4.5 Interacción con otros productos medicinales y otras formas de interacción

Se sabe que ciertos medicamentos interaccionan 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.

4.6 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 glicemia 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.

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.

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

Fertilidad

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

4.7 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.

4.8 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 6 estudios completados, confirmatorios, terapéuticos realizados en adultos. 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.

Desconocida: Reacciones anafilácticas.

Descripción de las reacciones adversas seleccionadas*Reacciones alérgicas*

Las manifestaciones alérgicas de la piel reportadas con Fiasp® (1,8% vs 1,5% 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 0,3% para el comparador).

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

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

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 (vea las secciones 4.4 y 5.1). Puede producirse hipoglicemia poco después de la inyección/infusión de Fiasp® en comparación con otras insulinas a la hora de las comidas debido al inicio más temprano de la acción.

Lipodistrofia

Se reportó lipodistrofia (incluyendo lipohipertrofia, lipoatrofia) en el sitio de la inyección/infusión en pacientes tratados con Fiasp® (0,5% vs 0,2% 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 notificaron reacciones en el sitio de inyección (como: sarpullido, enrojecimiento, inflamación, dolor y hematomas) en pacientes tratados con Fiasp® (1,3% versus 1,0% con el comparador). En pacientes que usan CSII (N=261): se notificaron reacciones en el sitio de infusión (como: enrojecimiento, inflamación, irritación, dolor, hematomas y picazón) en pacientes tratados con Fiasp® (10,0% versus 8,3% con el comparador). Estas reacciones suelen ser leves y transitorias y normalmente desaparecen durante el tratamiento continuo.

Población pediátrica

Se investigó la seguridad y eficacia en un estudio confirmatorio terapéutico en niños con diabetes tipo 1 de 2 hasta menos de 18 años. 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 indican ninguna diferencia con la experiencia en la población adulta. Se notificó lipodistrofia (como lipohipertrofia y lipoatrofia) en el sitio de inyección con mayor frecuencia en este estudio con pacientes pediátricos en comparación con estudios en adultos (vea más arriba). En la población pediátrica se notificó lipodistrofia con una frecuencia de 2,1% con Fiasp® versus 1,6% con NovoRapid®.

Otras 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 (≥ 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 sección 5.2).

4.9 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 una dosis de insulina superior a sus necesidades** :

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

FIASP SOLUCIÓN INYECTABLE 100 U/mL

- 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 **lleve siempre consigo productos que contengan azúcar**
- 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.

5. Propiedades farmacológicas**5.1 Propiedades farmacodinámicas**

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

Mecanismo de acción

Fiasp® es una formulación de insulina asparta de 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 **glicemia** ~~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 nicotinamida (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 **perfusión** ~~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 hipoglicemiante durante los primeros 30 minutos ($AUC_{GIR, 0-30 \text{ min}}$) fue de 51 mg/kg con Fiasp® y de 29 mg/kg con NovoRapid® (proporción de Fiasp®/NovoRapid®: 1,74 [1,47; 2,10]_{IC del 95%}). El efecto hipoglicemiante total y el efecto hipoglicemiante máximo (GIR_{max}) fueron comparables entre Fiasp® y NovoRapid®. El efecto hipoglicemiante total y máximo de Fiasp® aumentan linealmente con el aumento de la dosis dentro del rango de dosis terapéutica.

Fiasp® tiene un inicio de acción anterior en comparación con NovoRapid® (ver la sección 5.2), que provoca un posterior aumento del efecto hipoglicemiante. Esto debe tenerse en cuenta al momento de recetar Fiasp®.

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

La duración de la acción fue más corta para Fiasp® en comparación con la de NovoRapid® y duró por 3–5 horas.

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

Eficacia y seguridad clínica

Se ha estudiado Fiasp® en 2.068 pacientes adultos con diabetes tipo 1 (1.143 pacientes) y diabetes tipo 2 (925 pacientes) en 3 estudios aleatorios de eficacia y seguridad (18 a 26 semanas de tratamiento). Por otro lado, se ha estudiado Fiasp® en 777 sujetos pediátricos con diabetes tipo 1 en un estudio aleatorio de eficacia y seguridad (26 semanas de tratamiento). Ningún niño menor de 2 años fue aleatorizado en el estudio.

Pacientes con diabetes mellitus tipo 1

Se evaluó el efecto del tratamiento de Fiasp® para lograr el control glicémico cuando se administró a la hora de las comidas o después de las comidas. Cuando se administró Fiasp® a la hora de las comidas no fue inferior a NovoRapid® en la reducción de la HbA_{1c} , y la mejoría en la HbA_{1c} fue estadísticamente significativa a favor de Fiasp®. Cuando se administró Fiasp® después de las comidas logró una reducción similar en la HbA_{1c} como cuando se administró NovoRapid® a la hora de las comidas (Tabla 2).

Tabla 2 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
N	381	382	380
HbA_{1c} (%) 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] ^{CE}	7,6 → 7,5 -0,13 0,04[-0,04;0,12] ^D	7,6 → 7,4 -0,17
HbA_{1c} (mmol/mol) <i>Inicial → Fin del estudio</i> <i>Cambio ajustado del inicio del estudio</i> <i>Diferencia estimada entre tratamientos</i>	59,7 → 56,4 -3,46 -1,62 [-2,50;-0,73] ^{CE}	59,9 → 58,6 -1,37 0,47[-0,41;1,36] ^D	59,3 → 57,6 -1,84
Incremento de glucosa después de 2-horas de la comida (mmol/l)^A 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] ^{CE}	6,1 → 6,7 0,67 0,30 [-0,34;0,93] ^D	6,2 → 6,6 0,38

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

FIASP SOLUCIÓN INYECTABLE 100 U/mL

Incremento de glucosa después de 1-hora de la comida (mmol/l)^A 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] ^{CE}	5,4 → 6,6 1,27 0,93 [0,46;1,40] ^D	5,7 → 5,9 0,34
Peso corporal (kg) 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] ^C	80,5 → 81,2 0,70 0,16 [-0,27;0,58] ^D	80,2 → 80,7 0,55
Tasa observada de hipoglucemia grave o BG confirmada^B por paciente-año de exposición (porcentaje de pacientes) <i>Cociente de tasa estimada</i>	59,0 (92,7) 1,01 [0,88;1,15] ^C	54,4 (95,0) 0,92 [0,81;1,06] ^D	58,7 (97,4)

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 '[]'

A Prueba **con ingesta** de comida

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

C La diferencia es para Fiasp® prandial – NovoRapid® prandial

D La diferencia es para Fiasp® post prandial – NovoRapid® prandial

E Estadísticamente significativa a favor de Fiasp® prandial

BG = blood glucose

El 33,3% de los pacientes tratados con Fiasp® a la hora de las comidas alcanzaron un objetivo de HbA_{1c} < 7% en comparación con el 23,3% de los pacientes tratados con Fiasp® después de las comidas y el 28,2% de los pacientes tratados con NovoRapid® a la hora de las comidas. Las probabilidades estimadas de alcanzar una HbA_{1c} < 7% fueron estadística y significativamente mayores con Fiasp® a la hora de las comidas que con NovoRapid® a la hora de las comidas (razón de probabilidades: 1,47 [1,02; 2,13]_{IC del 95%}). No se demostró ninguna diferencia estadística significativa entre Fiasp® después de las comidas y NovoRapid® a la hora de las comidas.

Cuando se administró Fiasp® a la hora de las comidas proporcionó un incremento menor de glucosa después de las comidas de 2 horas en comparación con la administración de NovoRapid® a la hora de las comidas. Cuando se administró Fiasp® después de las comidas resultó en un incremento mayor de glucosa después de las comidas de 1 hora y fue comparable con el incremento de la glucosa después de las comidas de 2 horas que se obtuvo con la dosificación de NovoRapid® a la hora de las comidas (Tabla 2).

La mediana de la dosis total de insulina en bolo al final del estudio fue similar para Fiasp® a la hora de las comidas, Fiasp® después de las comidas y NovoRapid® a la hora de las comidas:

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

FIASP SOLUCIÓN INYECTABLE 100 U/mL

0,33→0,39 unidades/kg/día; Fiasp[®] después de las comidas: 0,35→0,39 unidades/kg/día; y NovoRapid[®] a la hora de las comidas: 0,36→0,38 unidades/kg/día). Los cambios en la mediana de dosis total de insulina basal desde el inicio hasta el final del estudio fueron comparables para Fiasp[®] a la hora de las comidas (0,41→0,39 unidades/kg/día), Fiasp[®] después de las comidas (0,43→0,42 unidades/kg/día) y NovoRapid[®] a la hora de las comidas (0,43→0,43 unidades/kg/día).

Pacientes con diabetes mellitus tipo 2

Se confirmó que la reducción en la HbA_{1c} desde el inicio hasta el final del estudio fue no inferior a la obtenida con NovoRapid[®] (Tabla 3)

Tabla 3 Resultados de un estudio clínico bolo-basal de 26 semanas en pacientes con diabetes tipo 2

	Fiasp [®] + insulina glargina	NovoRapid [®] + insulina glargina
N	345	344
HbA_{1c} (%)		
Inicial→ Fin del estudio	8,0 → 6,6	7,9 → 6,6
Cambio ajustado del inicio del estudio	-1,38	-1,36
<i>Diferencia estimada entre tratamientos</i>	<i>-0,02[-0,15; 0,10]</i>	
HbA_{1c} (mmol/mol)		
Inicial→ Fin del estudio	63,5 → 49,0	62,7 → 48,6
Cambio ajustado del inicio del estudio	-15,10	-14,86
<i>Diferencia estimada entre tratamientos</i>	<i>-0,24[-1,60; 1,11]</i>	
Incremento de glucosa 2 h después de las comidas		
Inicial→ Fin del estudio	7,6 → 4,6	7,3 → 4,9
Cambio ajustado del inicio del estudio	-3,24	-2,87
<i>Diferencia estimada entre tratamientos</i>	<i>-0,36[-0,81; 0,08]</i>	
Incremento de glucosa 1 h después de las comidas		
Inicial→ Fin del estudio	6,0 → 4,1	5,9 → 4,6
Cambio ajustado del inicio del estudio	-2,14	-1,55
<i>Diferencia estimada entre tratamientos</i>	<i>-0,59 [-1,09;-0,09]^c</i>	
Peso corporal (kg)		
Inicial→ Fin del estudio	89,0 → 91,6	88,3 → 90,8
Cambio ajustado del inicio del estudio	2,68	2,67
<i>Diferencia estimada entre tratamientos</i>	<i>0,00[-0,60; 0,61]</i>	
Tasa observada de hipoglicemia grave o confirmada por la GS^B por año-paciente		

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

FIASP SOLUCIÓN INYECTABLE 100 U/mL

de exposición	17,9 (76,8)	16,6 (73,3)
(porcentaje de pacientes)		
Coefficiente de tasa estimado	1,09[0,88; 1,36]	
Valores iniciales, del fin del estudio se basan en la media de los valores disponibles en la última observación. El intervalo de confianza del 95% se indica en "[]"		
^A Prueba de comida		
^B Hipoglucemia grave (episodio que requiere asistencia de otra persona) o hipoglucemia confirmada por glucosa en la sangre (GS) definida como episodios confirmados por <u>niveles de glicemia</u> glucosa plasmática <3,1 mmol/l independientemente de los síntomas.		
^C Estadísticamente significativo en favor de Fiasp®.		

La dosis después de las comidas no se ha investigado en pacientes con diabetes tipo 2.

El 74,8% de los pacientes tratados con Fiasp® a la hora de las comidas alcanzaron un objetivo de HbA_{1c} < 7% en comparación con el 75,9% de los pacientes tratados con NovoRapid®. No hubo diferencia estadísticamente significativa entre Fiasp® y NovoRapid® en las probabilidades 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 inicio 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 dosis total de insulina basal desde el inicio 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 1.219 (16%) de los pacientes con diabetes tipo 1 y 2 tratados con Fiasp® tenían ≥ 65 años y 24 de 1.219 (2%) tenían ≥ 75 años de edad. No se observaron diferencias generales en cuanto a la seguridad o efectividad entre pacientes ancianos y pacientes más jóvenes.

Perfusión ~~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]_{95% CI} y -0,99 mmol/l [-1,95; -0,03]_{95% CI}), respectivamente en comparación con NovoRapid® en un ajuste de la CSII.

Población pediátrica

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

Se estudió la eficacia y seguridad de Fiasp® en un estudio aleatorizado 1:1:1, controlado activo, en niños y adolescentes con diabetes tipo 1, entre 1 y 18 años, durante un periodo de 26 semanas (N=777). En este estudio, se comparó la eficacia y seguridad de Fiasp® administrado a la hora de las comidas (0-2 minutos antes de la comida) o después de las comidas (20 minutos después de comenzar la comida) y NovoRapid® administrado a la hora de las comidas, ambos usados en combinación con insulina degludec.

Los pacientes en el brazo con Fiasp® a la hora de las comidas incluyeron 16 niños entre 2 y 5 años; 100 niños entre 6 y 11 años, y 144 adolescentes entre 12 y 17 años. Los pacientes en el brazo con Fiasp® después de las comidas incluyeron 16 niños entre 2 y 5 años; 100 niños entre 6 y 11 años, y 143 adolescentes entre 12 y 17 años.

Cuando se administró Fiasp® a la hora de las comidas demostró un control glicémico superior en comparación con NovoRapid® a la hora de las comidas con respecto al cambio en la HbA_{1c} (ETD: -0,17% [-0,30; -0,03]_{IC del 95%}). Cuando se administró Fiasp® después de las comidas demostró un control glicémico no inferior en comparación con NovoRapid® a la hora de las comidas (ETD: 0,13% [-0,01; 0,26]_{IC del 95%}).

Cuando se administró Fiasp® a la hora de las comidas demostró una mejoría estadísticamente significativa en la media del incremento de glucosa después de las comidas de 1 hora en las tres comidas principales en comparación con NovoRapid® (medidas según la SMPG). Para Fiasp® después de las comidas esta comparación favoreció a NovoRapid® a la hora de las comidas.

No se observó un aumento general del riesgo de hipoglicemia grave o confirmada por glucosa en la sangre en comparación con NovoRapid®.

Los efectos observados y los perfiles de seguridad fueron comparables entre todos los grupos etarios.

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Absorción

Fiasp® es una formulación de insulina asparta prandial en la que la adición de nicotinamida (vitamina B₃) resulta en una absorción inicial más rápida de la insulina. La insulina apareció en la circulación aproximadamente 4 minutos después de la administración (Figura 1). 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

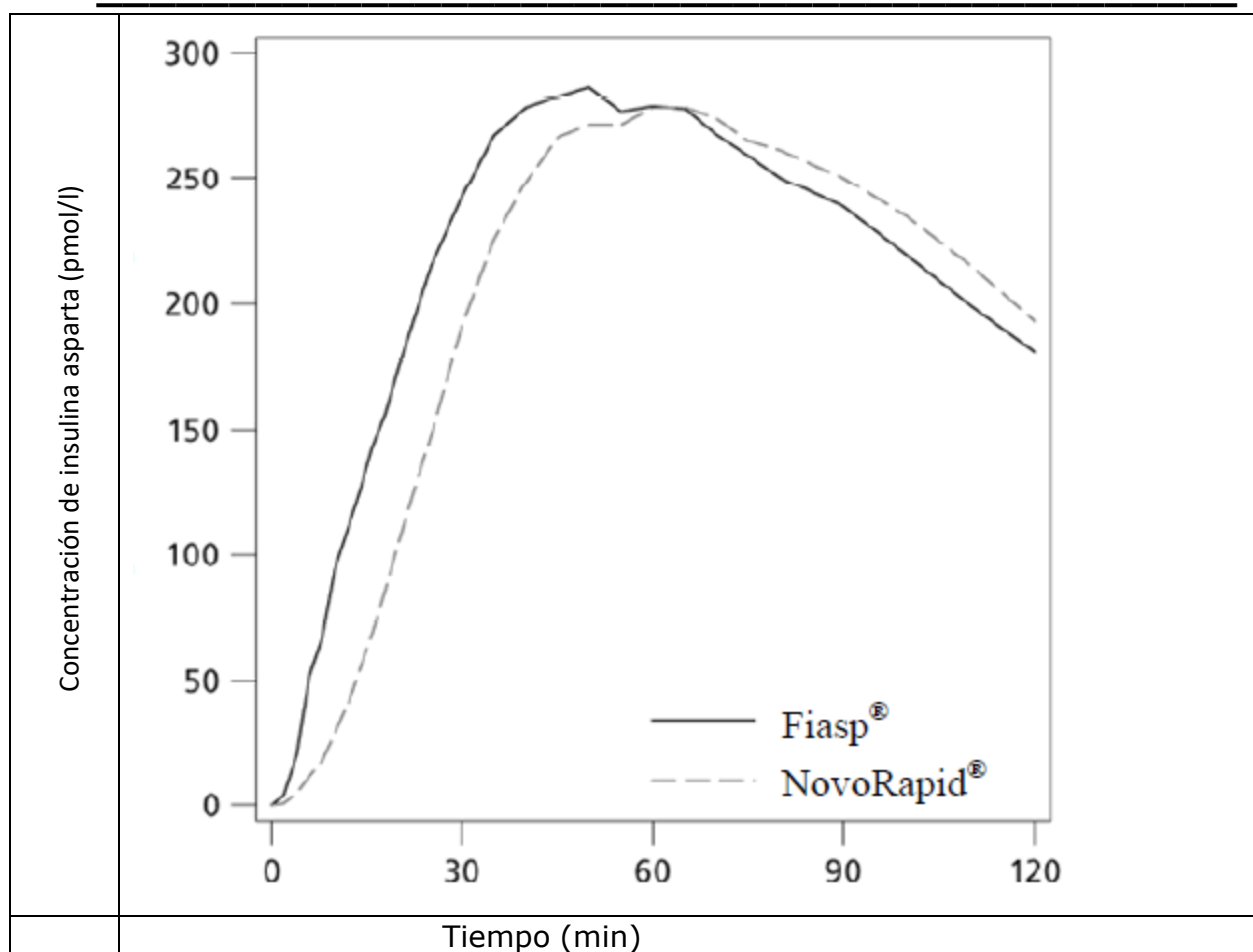


Figura 1 Perfil medio de insulina en pacientes con diabetes tipo 1 después de inyección subcutánea

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

La exposición total y la concentración máxima de insulina aumentan proporcionalmente con el aumento de la dosis subcutánea de Fiasp® dentro del rango de dosis terapéutica.

La biodisponibilidad absoluta de insulina asparta después de la administración subcutánea de Fiasp® en el abdomen, deltoides y muslos fue aproximadamente del 80%.

Después de la administración de Fiasp®, el inicio más rápido de la aparición 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.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**FIASP SOLUCIÓN INYECTABLE 100 U/mL***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 2).

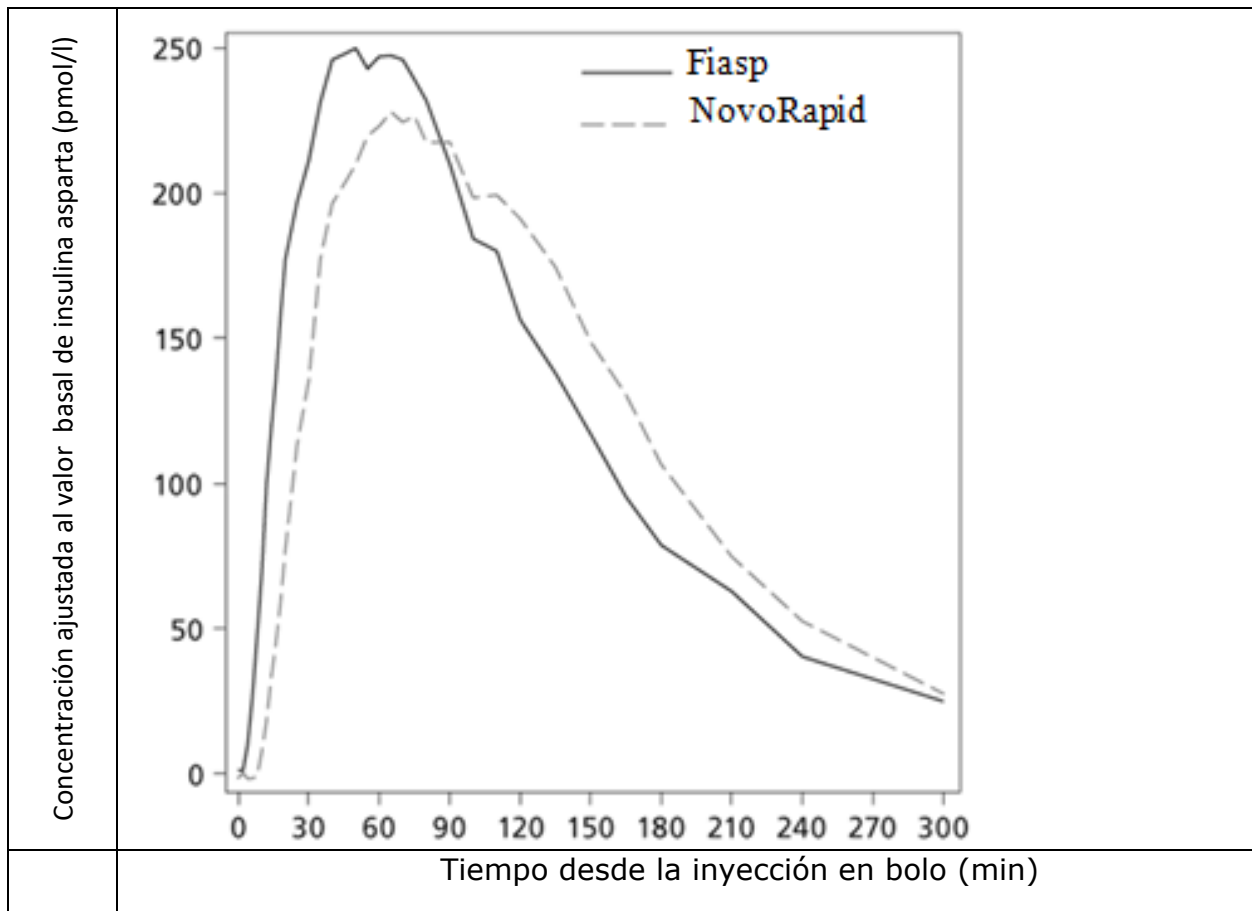


Figura 2 Perfiles medios de insulina en pacientes con diabetes tipo 1 en un ajuste de CSII (0-5 horas) corregidos para infusión de insulina basal

Distribución

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

El volumen de distribución (V_d) después de la administración intravenosa fue 0,22 l/kg (p. ej., 15,4 l para un sujeto de 70 kg) correspondiente al volumen de líquido extracelular en el cuerpo.

Biotransformación

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

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

Eliminación

La vida media 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®.

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.

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

Raza y origen étnico

El efecto de la raza y el origen étnico (raza negra versus blanca e hispanos versus no hispanos) sobre la exposición total a la insulina de Fiasp® se basó en los resultados de un análisis farmacocinético poblacional en pacientes con diabetes tipo 1. Para Fiasp® no se encontraron diferencias en la exposición entre los grupos raciales y étnicos investigados.

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.

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

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.

5.3 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.

6. Detalles farmacéuticos**6.1 Lista de excipientes**

De acuerdo con la fórmula autorizada en el registro sanitario.

6.2 Incompatibilidades

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

6.3 Vida útil

La fecha de expira se indica en la etiqueta del lápiz y en la caja de cartón

6.4 Precauciones especiales de almacenamiento

Antes de abrir:

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

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

Mantenga el vial dentro del estuche de cartón para protegerlo de la luz.

Después de haber abierto el medicamento por primera vez o si lo lleva como repuesto:

Después de haber abierto el medicamento por primera vez, puede almacenarlo durante un máximo de 4 semanas (incluido el tiempo en el depósito de la bomba; ver la sección 6.6). No lo guarde a una temperatura superior a 30 °C. Puede almacenarse en el refrigerador (2 °C – 8 °C). No lo congele. Mantenga el vial en la caja de cartón exterior para protegerlo de la luz.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Vial (vidrio de tipo 1) cerrado con un tapón (halobutilo/poliisopreno) y una tapa plástica protectora para obtener un envase a prueba de manipulación dentro de un estuche.

Cada vial contiene 10 ml de solución.

Envases **X** viales **según lo aprobado en el registro sanitario** Es posible que no se comercialicen todos los tamaños de pack.

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Fiasp® no debe usarse si la solución no se ve clara e incolora.

No debe usar Fiasp® si se ha congelado.

El paciente debe desechar la aguja después de cada inyección.

Las agujas y las jeringas no deben compartirse.

Fiasp® puede usarse en una bomba de infusión (CSII) durante un máximo de 6 días, según se describe en la sección 4.2 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.

Titular de la comercialización y de la autorización

Novo Nordisk A/S

Novo Allé

DK-2880 Bagsværd

Dinamarca

Fiasp® y NovoRapid® son marcas comerciales de Novo Nordisk A/S, Dinamarca.

© 2019

Novo Nordisk A/S

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

1. Nombre del medicamento**Fiasp® Penfill®**

100 unidades/mL

Solución inyectable en cartucho

2. 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, consulte la sección 6.1.

3. Forma farmacéutica

Solución inyectable (Penfill).

Solución acuosa, transparente e incolora.

4. Datos Clínicos**4.1. Indicaciones terapéuticas**

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

4.2. 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 (ver sección 5.1).

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. En un régimen de tratamiento basal-en bolo, Fiasp® puede proporcionar aproximadamente el 50 % de este requisito y el porcentaje restante lo puede proporcionar una insulina de acción intermedia o prolongada.

El requisito individual total diario de insulina en adultos, adolescentes y niños puede variar y generalmente está entre 0,5 y 1,0 unidad/kg/día.

Se recomienda el control de los niveles de glicemia en la sangre y el ajuste de la dosis de insulina para lograr un control glicémico óptimo.

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 glicemia 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.

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

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 **glicemia 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.

Se debe considerar el inicio temprano de la acción al momento de recetar Fiasp[®] (consulte la sección 5.1).

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 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 dosis se realizará diariamente con base al valor de la automonitorización de la **glicemia 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 AMGP previa al almuerzo del día anterior
- La dosis previa al almuerzo se debe ajustar según AMGP previa a la cena del día anterior
- La dosis previa a la cena se debe ajustar 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 ancianos (≥ 65 años)

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

FIASP SOLUCIÓN INYECTABLE 100 U/mL

Se ha establecido la seguridad y eficacia de Fiasp® en pacientes ancianos de 65 a 75 años. Se recomienda un estrecho monitoreo de la glicemia plasmática glucosa y la dosis de insulina debe ajustarse de forma individual (vea las secciones 5.1 y 5.2). La experiencia terapéutica en pacientes ≥ 75 años es limitada.

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 glicemia plasmática glucosa y ajustar la dosis de forma individual (ver sección 5.2).

Población pediátrica

Fiasp® se puede usar en adolescentes y niños a partir de 1 año de edad (vea la sección 5.1). No hay experiencia clínica con el uso de Fiasp® en niños menores de 2 años.

Se recomienda administrar Fiasp® antes de las comidas (0-2 minutos), con la flexibilidad de administrarlo hasta 20 minutos después de haber comenzado la comida en situaciones cuando no hay certeza sobre la ingesta de alimentos.

Cambio desde otros productos medicinales de insulina

Se recomienda un estrecho monitoreo de los niveles de glicemia plasmática 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 estricta supervisión médica y es posible que se requiera un cambio en la dosis.

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

Se recomienda administrar Fiasp® por vía subcutánea en la pared abdominal o parte superior del brazo (ver sección 5.2). Los sitios de inyección deben rotarse dentro de la misma zona para reducir el riesgo de lipodistrofia.

Administración con un dispositivo (lápiz) de insulina reutilizable.

El cartucho (Penfill®) está diseñado para usarse con los dispositivos (lápiz) de insulina reutilizables Novo Nordisk y las agujas de inyección NovoTwist®, NovoFine® o NovoFine® Plus para inyección subcutánea solamente.

Si es necesaria la administración con jeringa, inyección intravenosa o bomba de perfusión ~~infusión~~, se debe usar un vial.

4.3 Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes enumerados en *sección 6.1*.

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

4.4 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 **del paciente** (ver secciones 4.8 y 4.9).

Los pacientes cuyo control de **los niveles de glicemia** 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. Puede producirse hipoglicemia antes de una inyección en comparación con otras insulinas a la hora de las comidas debido al inicio más temprano de la acción de Fiasp® (vea la sección 5.1).

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.

Población pediátrica

Se recomienda un estrecho monitoreo de los niveles de **glicemia** en la sangre si este medicamento se administra después del comienzo de la última comida del día para evitar hipoglicemia nocturna.

Hiperglucemia

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

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 glicemia plasmática glucosa

La intensificación o la rápida mejoría en el control de la glicemia 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.

Viajes entre distintas zonas horarias

Antes de viajar entre diferentes zonas horarias, el paciente debe pedir consejo del médico.

Excipientes

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por dosis, es decir, es esencialmente "libre sodio".

4.5 Interacción con otros productos medicinales y otras formas de interacción

Se sabe que ciertos medicamentos interaccionan 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.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia**Embarazo**

Fiasp® se puede usar en el embarazo.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

FIASP SOLUCIÓN INYECTABLE 100 U/mL

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 **glicemia** 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.

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.

4.7 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.

4.8 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 6 estudios completados, confirmatorios, terapéuticos realizados en adultos, incluidos dos ensayos de infusión subcutánea continua de insulina (CSII).. 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.

Desconocida: Reacciones anafilácticas.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

FIASP SOLUCIÓN INYECTABLE 100 U/mL

Descripción de las reacciones adversas seleccionadas

Reacciones alérgicas

Las manifestaciones alérgicas de la piel reportadas con Fiasp® (1,8% vs 1,5% 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 0,3% para el comparador).

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 (vea las secciones 4.4 y 5.1). Puede producirse hipoglicemia poco después de la inyección de Fiasp® en comparación con otras insulinas a la hora de las comidas debido al inicio más temprano de la acción.

Lipodistrofia

Se reportó lipodistrofia (incluyendo lipohipertrofia, lipoatrofia) en el sitio de la inyección/infusión en pacientes tratados con Fiasp® (0,5% vs 0,2% 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/~~perfusión~~ infusión

Se notificaron reacciones en el sitio de inyección (como: sarpullido, enrojecimiento, inflamación, dolor y hematomas) en pacientes tratados con Fiasp® (1,3% versus 1,0% con el comparador). En pacientes que usan CSII (N=261): se notificaron reacciones en el sitio de infusión (como: enrojecimiento, inflamación, irritación, dolor, hematomas y picazón) en pacientes tratados con Fiasp® (10,0% versus 8,3% con el comparador). Estas reacciones suelen ser leves y transitorias y normalmente desaparecen durante el tratamiento continuo.

Población pediátrica

Se investigó la seguridad y eficacia en un estudio confirmatorio terapéutico en niños con diabetes tipo 1 de 2 hasta menos de 18 años. 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 indican ninguna diferencia con la experiencia en la población adulta. Se notificó lipodistrofia (como lipohipertrofia y lipoatrofia) en el sitio de inyección con mayor frecuencia en este estudio con pacientes pediátricos en comparación con estudios en adultos (vea más arriba). En la población pediátrica se notificó lipodistrofia con una frecuencia de 2,1% con Fiasp® versus 1,6% con NovoRapid®.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

FIASP SOLUCIÓN INYECTABLE 100 U/mL

Otras 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 (≥ 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 sección 5.2).

4.9 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 **a un paciente una dosis de insulina superior a sus necesidades:**

- 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 **lleve siempre consigo productos que contengan azúcar**
- 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.

5. Propiedades farmacológicas

5.1 Propiedades farmacodinámicas

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

Mecanismo de acción

Fiasp® es una formulación de insulina asparta de 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 **los niveles de glicemia** 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 nicotinamida (vitamina B3) da como resultado una absorción inicial más rápida de la insulina en comparación con NovoRapid®.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

FIASP SOLUCIÓN INYECTABLE 100 U/mL

El inicio de la acción fue 5 minutos antes y el tiempo hasta la velocidad máxima de ~~perfusión~~ ~~infusión~~ de glucosa fue 11 minutos antes con Fiasp® en comparación con NovoRapid®. El efecto máximo reductor de los niveles de glicemia de Fiasp® se produjo entre 1 y 3 horas después de la inyección. El efecto hipoglicemiante durante los primeros 30 minutos ($AUC_{GIR, 0-30 \text{ min}}$) fue de 51 mg/kg con Fiasp® y de 29 mg/kg con NovoRapid® (proporción de Fiasp®/NovoRapid®: 1,74 [1,47; 2,10]_{IC del 95%}). El efecto hipoglicemiante total y el efecto hipoglicemiante máximo (GIR_{max}) fueron comparables entre Fiasp® y NovoRapid®. El efecto hipoglicemiante total y máximo de Fiasp® aumentan linealmente con el aumento de la dosis dentro del rango de dosis terapéutica.

Fiasp® tiene un inicio de acción anterior en comparación con NovoRapid® (ver la sección 5.2), que provoca un posterior aumento del efecto hipoglicemiante. Esto debe tenerse en cuenta al momento de recetar Fiasp®.

La duración de la acción fue más corta para Fiasp® en comparación con la de NovoRapid® y duró por 3–5 horas.

La variabilidad día a día dentro de los pacientes en el efecto reductor de los niveles de glicemia 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 los niveles de glicemia ~~la glucosa~~ ($GIR_{\text{máx}}$, CV~19%).

Eficacia y seguridad clínica

Se ha estudiado Fiasp® en 2.068 pacientes adultos con diabetes tipo 1 (1.143 pacientes) y diabetes tipo 2 (925 pacientes) en 3 estudios aleatorios de eficacia y seguridad (18 a 26 semanas de tratamiento). Por otro lado, se ha estudiado Fiasp® en 777 sujetos pediátricos con diabetes tipo 1 en un estudio aleatorio de eficacia y seguridad (26 semanas de tratamiento). Ningún niño menor de 2 años fue aleatorizado en el estudio.

Pacientes con diabetes mellitus tipo 1

Se evaluó el efecto del tratamiento de Fiasp® para lograr el control glicémico cuando se administró a la hora de las comidas o después de las comidas. Cuando se administró Fiasp® a la hora de las comidas no fue inferior a NovoRapid® en la reducción de la HbA_{1c} , y la mejoría en la HbA_{1c} fue estadísticamente significativa a favor de Fiasp®. Cuando se administró Fiasp® después de las comidas logró una reducción similar en la HbA_{1c} como cuando se administró NovoRapid® a la hora de las comidas (Tabla 2).

Tabla 2 Resultados de un estudio clínico bolo-basal de 26 semanas en pacientes con diabetes tipo 1

	Fiasp® prandial	Fiasp® post prandial	NovoRapid®
--	-----------------	----------------------	------------

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

FIASP SOLUCIÓN INYECTABLE 100 U/mL

	+ insulina detemir	+ insulina detemir	prandial + insulina detemir
N	381	382	380
HbA_{1c} (%) 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] ^{CE}	7,6 → 7,5 -0,13 0,04[-0,04;0,12] ^D	7,6 → 7,4 -0,17
HbA_{1c} (mmol/mol) <i>Inicial→ Fin del estudio</i> <i>Cambio ajustado del inicio del estudio</i> <i>Diferencia estimada entre tratamientos</i>	59,7 → 56,4 -3,46 -1,62 [-2,50;-0,73] ^{CE}	59,9 → 58,6 -1,37 0,47[-0,41;1,36] ^D	59,3 → 57,6 -1,84
Incremento de niveles de glucosa plasmática después de 2-horas de la comida (mmol/l)^A 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] ^{CE}	6,1 → 6,7 0,67 0,30 [-0,34;0,93] ^D	6,2 → 6,6 0,38
Incremento de glucosa después de 1-hora de la comida (mmol/l)^A 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] ^{CE}	5,4 → 6,6 1,27 0,93 [0,46;1,40] ^D	5,7 → 5,9 0,34
Peso corporal (kg) 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] ^C	80,5 → 81,2 0,70 0,16[-0,27;0,58] ^D	80,2 → 80,7 0,55
Tasa observada de hipoglucemia grave o BG confirmada^B por paciente-año de exposición (porcentaje de pacientes) <i>Cociente de tasa estimada</i>	59,0 (92,7) 1,01 [0,88;1,15] ^C	54,4 (95,0) 0,92 [0,81;1,06] ^D	58,7 (97,4)

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 '[]'

^A Prueba de comida

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

^C La diferencia es para Fiasp® prandial – NovoRapid® prandial

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

FIASP SOLUCIÓN INYECTABLE 100 U/mL

^D La diferencia es para Fiasp[®] post prandial – NovoRapid[®] prandial

^E Estadísticamente significativa a favor de Fiasp[®] prandial

BG = blood glucose

El 33,3% de los pacientes tratados con Fiasp[®] a la hora de las comidas alcanzaron un objetivo de HbA_{1c} < 7% en comparación con el 23,3% de los pacientes tratados con Fiasp[®] después de las comidas y el 28,2% de los pacientes tratados con NovoRapid[®] a la hora de las comidas. Las probabilidades estimadas de alcanzar una HbA_{1c} <7% fueron estadística y significativamente mayores con Fiasp[®] a la hora de las comidas que con NovoRapid[®] a la hora de las comidas (razón de probabilidades: 1,47 [1,02; 2,13]_{IC del 95%}). No se demostró ninguna diferencia estadística significativa entre Fiasp[®] después de las comidas y NovoRapid[®] a la hora de las comidas.

Cuando se administró Fiasp[®] a la hora de las comidas proporcionó un incremento menor de glicemia ~~glucosa~~ después de las comidas de 2 horas en comparación con la administración de NovoRapid[®] a la hora de las comidas. Cuando se administró Fiasp[®] después de las comidas resultó en un incremento mayor de glicemia después de las comidas de 1 hora y fue comparable con el incremento de la glicemia después de las comidas de 2 horas que se obtuvo con la dosificación de NovoRapid[®] a la hora de las comidas (Tabla 2).

La mediana de la dosis total de insulina en bolo al final del estudio fue similar para Fiasp[®] a la hora de las comidas, Fiasp[®] después de las comidas y NovoRapid[®] a la hora de las comidas: 0,33→0,39 unidades/kg/día; Fiasp[®] después de las comidas: 0,35→0,39 unidades/kg/día; y NovoRapid[®] a la hora de las comidas: 0,36→0,38 unidades/kg/día). Los cambios en la mediana de dosis total de insulina basal desde el inicio hasta el final del estudio fueron comparables para Fiasp[®] a la hora de las comidas (0,41→0,39 unidades/kg/día), Fiasp[®] después de las comidas (0,43→0,42 unidades/kg/día) y NovoRapid[®] a la hora de las comidas (0,43→0,43 unidades/kg/día).

Pacientes con diabetes mellitus tipo 2

Se confirmó que la reducción en la HbA_{1c} desde el inicio hasta el final del estudio fue no inferior a la obtenida con NovoRapid[®] (Tabla 3).

Tabla 3 Resultados de un estudio clínico bolo-basal de 26 semanas en pacientes con diabetes tipo 2

Fiasp [®] + insulina glargina	NovoRapid [®] + insulina glargina
---	---

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

FIASP SOLUCIÓN INYECTABLE 100 U/mL

N	345	344
HbA_{1c} (%)		
Inicial→ Fin del estudio	8,0 → 6,6	7,9 → 6,6
Cambio ajustado del inicio del estudio	-1,38	-1,36
<i>Diferencia estimada entre tratamientos</i>	-0,02[-0,15; 0,10]	
HbA_{1c} (mmol/mol)		
Inicial→ Fin del estudio	63,5 → 49,0	62,7 → 48,6
Cambio ajustado del inicio del estudio	-15,10	-14,86
<i>Diferencia estimada entre tratamientos</i>	-0,24[-1,60; 1,11]	
Incremento de la glicemia glucosa 2 h después de las comidas		
Inicial→ Fin del estudio	7,6 → 4,6	7,3 → 4,9
Cambio ajustado del inicio del estudio	-3,24	-2,87
<i>Diferencia estimada entre tratamientos</i>	-0,36[-0,81; 0,08]	
Incremento de la glicemia glucosa 1 h después de las comidas		
Inicial→ Fin del estudio	6,0 → 4,1	5,9 → 4,6
Cambio ajustado del inicio del estudio	-2,14	-1,55
<i>Diferencia estimada entre tratamientos</i>	-0,59 [-1,09; -0,09] ^c	
Peso corporal (kg)		
Inicial→ Fin del estudio	89,0 → 91,6	88,3 → 90,8
Cambio ajustado del inicio del estudio	2,68	2,67
<i>Diferencia estimada entre tratamientos</i>	0,00[-0,60; 0,61]	
Tasa observada de hipoglicemia grave o confirmada por la GS^B por año-paciente de exposición de (porcentaje de pacientes)	17,9 (76,8)	16,6 (73,3)
<i>Coefficiente de tasa estimado</i>	1,09[0,88; 1,36]	

Valores iniciales, del fin del estudio se basan en la media de los valores disponibles en la última observación. El intervalo de confianza del 95% se indica en "[]"

^A Prueba de comida

^B Hipoglicemia grave (episodio que requiere asistencia de otra persona) o hipoglicemia confirmada por glucosa en la sangre (GS) definida como episodios confirmados por glicemia glucosa plasmática <3,1 mmol/l independientemente de los síntomas.

^c Estadísticamente significativo en favor de Fiasp®.

La dosis después de las comidas no se ha investigado en pacientes con diabetes tipo 2.

El 74,8% de los pacientes tratados con Fiasp® a la hora de las comidas alcanzaron un objetivo de HbA_{1c} < 7% en comparación con el 75,9% de los pacientes tratados con NovoRapid®. No

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

FIASP SOLUCIÓN INYECTABLE 100 U/mL

hubo diferencia estadísticamente significativa entre Fiasp® y NovoRapid® en las probabilidades 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 inicio 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 dosis total de insulina basal desde el inicio 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 1.219 (16%) de los pacientes con diabetes tipo 1 y 2 tratados con Fiasp® tenían ≥ 65 años y 24 de 1.219 (2%) tenían ≥ 75 años de edad. No se observaron diferencias generales en cuanto a la seguridad o efectividad entre pacientes ancianos y pacientes más jóvenes.

Población pediátrica

Se estudió la eficacia y seguridad de Fiasp® en un estudio aleatorizado 1:1:1, controlado activo, en niños y adolescentes con diabetes tipo 1, entre 1 y 18 años, durante un periodo de 26 semanas (N=777). En este estudio, se comparó la eficacia y seguridad de Fiasp® administrado a la hora de las comidas (0–2 minutos antes de la comida) o después de las comidas (20 minutos después de comenzar la comida) y NovoRapid® administrado a la hora de las comidas, ambos usados en combinación con insulina degludec.

Los pacientes en el brazo con Fiasp® a la hora de las comidas incluyeron 16 niños entre 2 y 5 años; 100 niños entre 6 y 11 años, y 144 adolescentes entre 12 y 17 años. Los pacientes en el brazo con Fiasp® después de las comidas incluyeron 16 niños entre 2 y 5 años; 100 niños entre 6 y 11 años, y 143 adolescentes entre 12 y 17 años.

Cuando se administró Fiasp® a la hora de las comidas demostró un control glicémico superior en comparación con NovoRapid® a la hora de las comidas con respecto al cambio en la HbA_{1c} (ETD: -0,17% [-0,30; -0,03]_{IC del 95%}). Cuando se administró Fiasp® después de las comidas demostró un control glicémico no inferior en comparación con NovoRapid® a la hora de las comidas (ETD: 0,13% [-0,01; 0,26]_{IC del 95%}).

Cuando se administró Fiasp® a la hora de las comidas demostró una mejoría estadísticamente significativa en la media del incremento de **la glicemia** después de las comidas de 1 hora en las tres comidas principales en comparación con NovoRapid® (medidas según la SMPG). Para Fiasp® después de las comidas esta comparación favoreció a NovoRapid® a la hora de las comidas.

No se observó un aumento general del riesgo de hipoglicemia grave o confirmada por **los niveles de glicemia** en la sangre en comparación con NovoRapid®.

Los efectos observados y los perfiles de seguridad fueron comparables entre todos los grupos etarios.

5.2 Propiedades farmacocinéticas*Absorción*

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

Fiasp[®] es una formulación de insulina asparta prandial en la que la adición de nicotinamida (vitamina B₃) resulta en una absorción inicial más rápida de la insulina. La insulina apareció en la circulación aproximadamente 4 minutos después de la administración (Figura 1). 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.

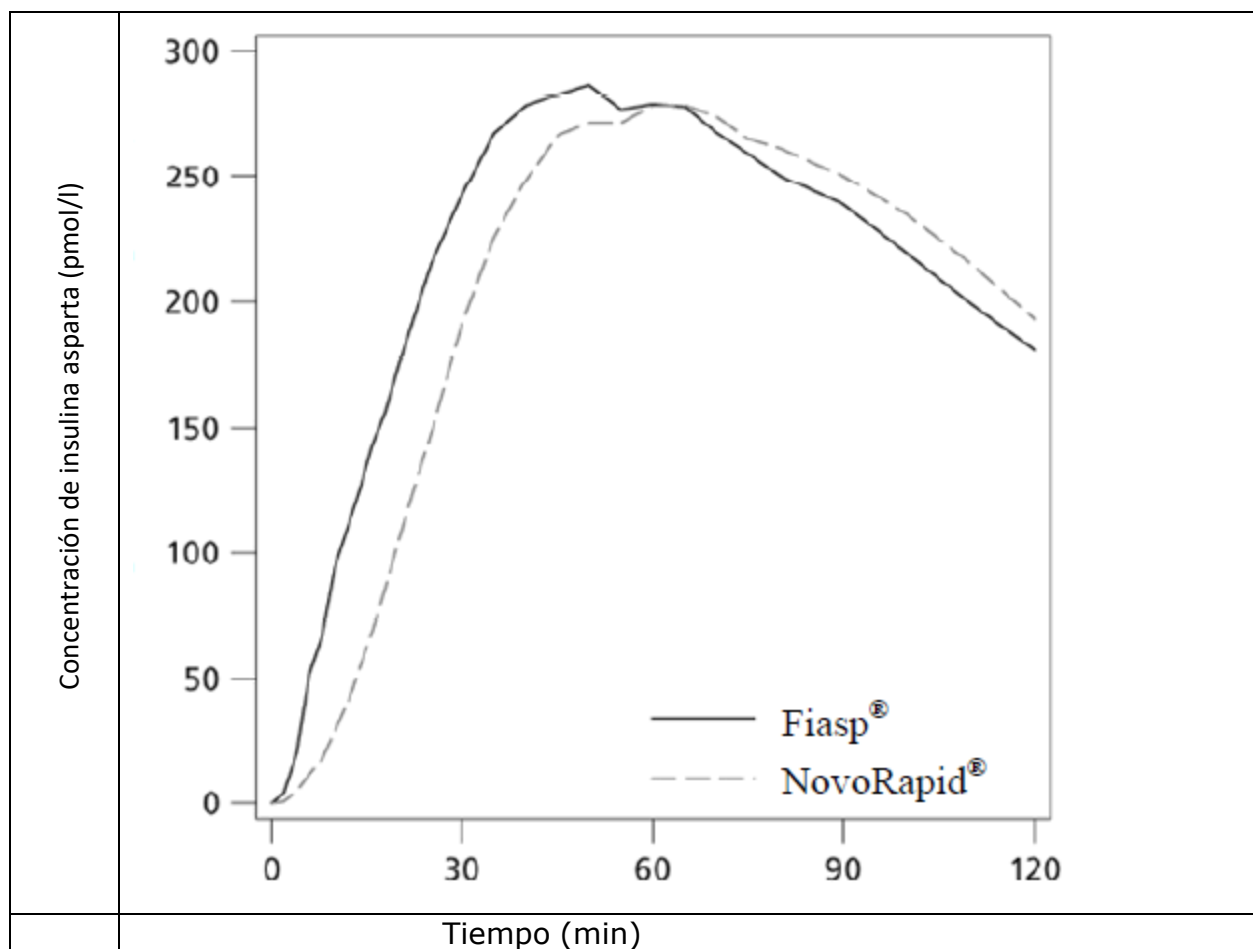


Figura 1 Perfil medio de insulina en pacientes con diabetes tipo 1 después de inyección subcutánea

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

La exposición total y la concentración máxima de insulina aumentan proporcionalmente con el aumento de la dosis subcutánea de Fiasp[®] dentro del rango de dosis terapéutica.

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

La biodisponibilidad absoluta de insulina asparta después de la administración subcutánea de Fiasp® en el abdomen, deltoides y muslos fue aproximadamente del 80%.

Después de la administración de Fiasp®, el inicio más rápido de la aparición 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.

Distribución

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

El volumen de distribución (V_d) después de la administración intravenosa fue 0,22 l/kg (p. ej., 15,4 l para un sujeto de 70 kg) correspondiente al volumen de líquido extracelular en el cuerpo.

Biotransformación

La degradación de insulina asparta 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 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®.

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.

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

La exposición temprana y máxima a la insulina de Fiasp[®] fue comparable para mujeres y hombres con diabetes tipo 1. Sin embargo, la exposición total a la insulina fue mayor en mujeres que en hombres con diabetes 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.

Raza y origen étnico

El efecto de la raza y el origen étnico (raza negra versus blanca e hispanos versus no hispanos) sobre la exposición total a la insulina de Fiasp[®] se basó en los resultados de un análisis farmacocinético poblacional en pacientes con diabetes tipo 1. Para Fiasp[®] no se encontraron diferencias en la exposición entre los grupos raciales y étnicos investigados.

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.

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

5.3 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.

6. Detalles farmacéuticos**6.1 Lista de excipientes**

~~Fenol, metacresol, glicerol, acetato de zinc, fosfato disódico dihidratado, clorhidrato de arginina, Nicotinamida, ácido clorhídrico (para ajuste de pH), hidróxido de sodio (para el ajuste de pH) y agua para inyectables.~~

De acuerdo con la fórmula autorizada en el registro sanitario.

6.2 Incompatibilidades

El producto medicinal no debe diluirse ni mezclarse con ningún otro producto medicinal .

6.3 Vida útil

La fecha de expira se indica en la etiqueta del lápiz y en la caja de cartón

6.4 Precauciones especiales de almacenamiento

Antes de abrir:

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

Mantenga el cartucho dentro del estuche de cartón 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 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.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Cartucho (vidrio de tipo 1) con un émbolo (halobutilo) y un tapón (halobutilo/poliisopreno) dentro de un estuche.

Cada cartucho contiene 3 mL de solución.

Envases de X cartuchos. Puede que no todas las presentaciones se comercialicen.

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Fiasp[®] no debe usarse si la solución no se ve clara e incolora.

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.

Eliminación de desechos

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

Todo producto medicinal o material de desecho no utilizado deberá eliminarse de acuerdo con **la legislación local** ~~los requisitos locales~~.

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.

© 2019
Novo Nordisk A/S

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

1. Nombre del medicamento**Fiasp® FlexTouch®**

100 unidades/mL

Solución inyectable en dispositivo prellenado

2. Composición cualitativa y cuantitativa

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

1 dispositivo prellenado 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, consulte la sección 6.1.

3. Forma farmacéutica

Solución inyectable (FlexTouch).

Solución acuosa, transparente e incolora.

4. Datos Clínicos**4.1. Indicaciones terapéuticas**

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

4.2. 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 (ver sección 5.1).

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. En un régimen de tratamiento basal-en bolo, Fiasp® puede proporcionar aproximadamente el 50 % de este requisito y el porcentaje restante lo puede proporcionar una insulina de acción intermedia o prolongada.

El requisito individual total diario de insulina en adultos, adolescentes y niños puede variar y generalmente está entre 0,5 y 1,0 unidad/kg/día.

Se recomienda el control de la **glicemia** en la sangre y el ajuste de la dosis de insulina para lograr un control glicémico óptimo.

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.

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

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.

Se debe considerar el inicio temprano de la acción al momento de recetar Fiasp[®] (consulte la sección 5.1).

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 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 dosis se realizará diariamente con base al valor de la automonitorización de la **glicemia 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 AMGP previa al almuerzo del día anterior
- La dosis previa al almuerzo se debe ajustar según AMGP previa a la cena del día anterior
- La dosis previa a la cena se debe ajustar 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 ancianos (≥ 65 años)

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

FIASP SOLUCIÓN INYECTABLE 100 U/mL

Se ha establecido la seguridad y eficacia de Fiasp® en pacientes ancianos de 65 a 75 años. Se recomienda un estrecho monitoreo de la ~~glucemia~~ glucemia y la dosis de insulina debe ajustarse de forma individual (vea las secciones 5.1 y 5.2). La experiencia terapéutica en pacientes ≥ 75 años es limitada.

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 glucemia ~~glucosa~~ y ajustar la dosis de forma individual (ver sección 5.2).

Población pediátrica

Fiasp® se puede usar en adolescentes y niños a partir de 1 año de edad (vea la sección 5.1). No hay experiencia clínica con el uso de Fiasp® en niños menores de 2 años.

Se recomienda administrar Fiasp® antes de las comidas (0-2 minutos), con la flexibilidad de administrarlo hasta 20 minutos después de haber comenzado la comida en situaciones cuando no hay certeza sobre la ingesta de alimentos.

Cambio desde otros productos medicinales de insulina

Se recomienda un estrecho monitoreo de los niveles de glucemia ~~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 estricta supervisión médica y es posible que se requiera un cambio en la dosis.

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

Se recomienda administrar Fiasp® por vía subcutánea en la pared abdominal o parte superior del brazo (ver sección 5.2). Los sitios de inyección deben rotarse dentro de la misma zona para reducir el riesgo de lipodistrofia.

Administración con un dispositivo prellenado (FlexTouch®)

El dispositivo prellenado (FlexTouch®) está diseñado para usarse con las agujas de inyección NovoTwist®, NovoFine® o NovoFine® Plus. El dispositivo prellenado entrega de 1 a 80 unidades en intervalos de 1 unidad.

FlexTouch® está codificado por colores y va acompañado de un prospecto con instrucciones detalladas para su uso.

El dispositivo prellenado solo es adecuado para inyecciones subcutáneas. Si es necesaria la administración con jeringa, inyección intravenosa o bomba de perfusión ~~infusión~~, se debe usar un vial.

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

4.3 Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes enumerados en *sección 6.1*.

4.4 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 *secciones 4.8 y 4.9*).

Los pacientes cuyo control de la glicemia 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. Puede producirse hipoglicemia antes de una inyección en comparación con otras insulinas a la hora de las comidas debido al inicio más temprano de la acción de Fiasp® (vea la *sección 5.1*).

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.

Población pediátrica

Se recomienda un estrecho monitoreo de los niveles de glicemia en la sangre si este medicamento se administra después del comienzo de la última comida del día para evitar hipoglicemia nocturna.

Hiperglucemia

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

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

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

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.

Iniciación con insulina e intensificación del control de la glicemia plasmática ~~glucosa~~

La intensificación o la rápida mejoría en el control de la glicemia ~~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.

Viajes entre distintas zonas horarias

Antes de viajar entre diferentes zonas horarias, el paciente debe pedir consejo del médico.

Excipientes

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por dosis, es decir, es esencialmente "libre sodio".

4.5 Interacción con otros productos medicinales y otras formas de interacción

Se sabe que ciertos medicamentos interaccionan 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.

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

4.6 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 ~~glicemia~~ **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.

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.

4.7 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.

4.8 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 6 estudios completados, confirmatorios, terapéuticos realizados en adultos, incluidos dos ensayos de ~~perfusión~~ **infusión** subcutánea continua de insulina (CSII*). 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).

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

* Continuous Subcutaneous Insulin Infusion

Muy comunes: Hipoglucemia.

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

Poco comunes: Hipersensibilidad y lipodistrofia.

Desconocida: Reacciones anafilácticas.

Descripción de las reacciones adversas seleccionadas

Reacciones alérgicas

Las manifestaciones alérgicas de la piel reportadas con Fiasp® (1,8% vs 1,5% 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 0,3% para el comparador).

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 (vea las secciones 4.4 y 5.1). Puede producirse hipoglicemia poco después de la inyección de Fiasp® en comparación con otras insulinas a la hora de las comidas debido al inicio más temprano de la acción.

Lipodistrofia

Se reportó lipodistrofia (incluyendo lipohipertrofia, lipoatrofia) en el sitio de la inyección/infusión en pacientes tratados con Fiasp® (0,5% vs 0,2% 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 notificaron reacciones en el sitio de inyección (como: sarpullido, enrojecimiento, inflamación, dolor y hematomas) en pacientes tratados con Fiasp® (1,3% versus 1,0% con el comparador). En pacientes que usan CSII (N=261): se notificaron reacciones en el sitio de infusión (como: enrojecimiento, inflamación, irritación, dolor, hematomas y picazón) en pacientes tratados con Fiasp® (10,0% versus 8,3% con el comparador). Estas reacciones suelen ser leves y transitorias y normalmente desaparecen durante el tratamiento continuo.

Población pediátrica

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

FIASP SOLUCIÓN INYECTABLE 100 U/mL

Se investigó la seguridad y eficacia en un estudio confirmatorio terapéutico en niños con diabetes tipo 1 de 2 hasta menos de 18 años. 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 indican ninguna diferencia con la experiencia en la población adulta. Se notificó lipodistrofia (como lipohipertrofia y lipoatrofia) en el sitio de inyección con mayor frecuencia en este estudio con pacientes pediátricos en comparación con estudios en adultos (vea más arriba). En la población pediátrica se notificó lipodistrofia con una frecuencia de 2,1% con Fiasp® versus 1,6% con NovoRapid®.

Otras 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 (≥ 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 sección 5.2).

4.9 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 una dosis de insulina superior a sus necesidades ~~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 lleve siempre consigo productos que contengan azúcar ~~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.

5. Propiedades farmacológicas

5.1 Propiedades farmacodinámicas

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

Mecanismo de acción

Fiasp® es una formulación de insulina asparta de 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

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

FIASP SOLUCIÓN INYECTABLE 100 U/mL

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 nicotinamida (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 **perfusión** ~~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 hipoglicemiante durante los primeros 30 minutos ($AUC_{GIR, 0-30 \text{ min}}$) fue de 51 mg/kg con Fiasp® y de 29 mg/kg con NovoRapid® (proporción de Fiasp®/NovoRapid®: 1,74 [1,47; 2,10]_{IC del 95%}). El efecto hipoglicemiante total y el efecto hipoglicemiante máximo (GIR_{max}) fueron comparables entre Fiasp® y NovoRapid®. El efecto hipoglicemiante total y máximo de Fiasp® aumentan linealmente con el aumento de la dosis dentro del rango de dosis terapéutica.

Fiasp® tiene un inicio de acción anterior en comparación con NovoRapid® (ver la sección 5.2), que provoca un posterior aumento del efecto hipoglicemiante. Esto debe tenerse en cuenta al momento de recetar Fiasp®.

La duración de la acción fue más corta para Fiasp® en comparación con la de NovoRapid® y duró por 3–5 horas.

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%).

Eficacia y seguridad clínica

Se ha estudiado Fiasp® en 2.068 pacientes adultos con diabetes tipo 1 (1.143 pacientes) y diabetes tipo 2 (925 pacientes) en 3 estudios aleatorios de eficacia y seguridad (18 a 26 semanas de tratamiento). Por otro lado, se ha estudiado Fiasp® en 777 sujetos pediátricos con diabetes tipo 1 en un estudio aleatorio de eficacia y seguridad (26 semanas de tratamiento). Ningún niño menor de 2 años fue aleatorizado en el estudio.

Pacientes con diabetes mellitus tipo 1

Se evaluó el efecto del tratamiento de Fiasp® para lograr el control glicémico cuando se administró a la hora de las comidas o después de las comidas. Cuando se administró Fiasp® a la hora de las comidas no fue inferior a NovoRapid® en la reducción de la HbA_{1c} , y la mejoría en la HbA_{1c} fue estadísticamente significativa a favor de Fiasp®. Cuando se administró Fiasp® después de las comidas logró una reducción similar en la HbA_{1c} como cuando se administró NovoRapid® a la hora de las comidas (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 1

	Fiasp [®] prandial + insulina detemir	Fiasp [®] post prandial + insulina detemir	NovoRapid [®] prandial + insulina detemir
N	381	382	380
HbA_{1c} (%) 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] ^{CE}	7,6 → 7,5 -0,13 0,04[-0,04;0,12] ^D	7,6 → 7,4 -0,17
HbA_{1c} (mmol/mol) <i>Inicial→ Fin del estudio</i> <i>Cambio ajustado del</i> <i>inicio del estudio</i> <i>Diferencia estimada</i> <i>entre tratamientos</i>	59,7 → 56,4 -3,46 -1,62 [-2,50;-0,73] ^{CE}	59,9 → 58,6 -1,37 0,47[-0,41;1,36] ^D	59,3 → 57,6 -1,84
Incremento de glucosa después de 2-horas de la comida (mmol/l)^A 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] ^{CE}	6,1 → 6,7 0,67 0,30 [-0,34;0,93] ^D	6,2 → 6,6 0,38
Incremento de glucosa después de 1-hora de la comida (mmol/l)^A 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] ^{CE}	5,4 → 6,6 1,27 0,93 [0,46;1,40] ^D	5,7 → 5,9 0,34
Peso corporal (kg) 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] ^C	80,5 → 81,2 0,70 0,16[-0,27;0,58] ^D	80,2 → 80,7 0,55
Tasa observada de hipoglucemia grave o BG confirmada^B por paciente-año de exposición (porcentaje de pacientes) <i>Cociente de tasa estimada</i>	59,0 (92,7) 1,01 [0,88;1,15] ^C	54,4 (95,0) 0,92 [0,81;1,06] ^D	58,7 (97,4)

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 '[]'

^A Prueba de comida

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

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

FIASP SOLUCIÓN INYECTABLE 100 U/mL

^c La diferencia es para Fiasp® prandial – NovoRapid® prandial

^d La diferencia es para Fiasp® post prandial – NovoRapid® prandial

^e Estadísticamente significativa a favor de Fiasp® prandial

BG = blood glucose

El 33,3% de los pacientes tratados con Fiasp® a la hora de las comidas alcanzaron un objetivo de HbA_{1c} < 7% en comparación con el 23,3% de los pacientes tratados con Fiasp® después de las comidas y el 28,2% de los pacientes tratados con NovoRapid® a la hora de las comidas. Las probabilidades estimadas de alcanzar una HbA_{1c} < 7% fueron estadística y significativamente mayores con Fiasp® a la hora de las comidas que con NovoRapid® a la hora de las comidas (razón de probabilidades: 1,47 [1,02; 2,13]_{IC del 95%}). No se demostró ninguna diferencia estadística significativa entre Fiasp® después de las comidas y NovoRapid® a la hora de las comidas.

Cuando se administró Fiasp® a la hora de las comidas proporcionó un incremento menor de glucosa después de las comidas de 2 horas en comparación con la administración de NovoRapid® a la hora de las comidas. Cuando se administró Fiasp® después de las comidas resultó en un incremento mayor de glucosa después de las comidas de 1 hora y fue comparable con el incremento de la glucosa después de las comidas de 2 horas que se obtuvo con la dosificación de NovoRapid® a la hora de las comidas (Tabla 2).

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

Pacientes con diabetes mellitus tipo 2

Se confirmó que la reducción en la HbA_{1c} desde el inicio hasta el final del estudio fue no inferior a la obtenida con NovoRapid® (Tabla 3).

Tabla 3 Resultados de un estudio clínico bolo-basal de 26 semanas en pacientes con diabetes tipo 2

	Fiasp® + insulina glargina	NovoRapid® + insulina glargina
N	345	344
HbA_{1c} (%)		
Inicial→ Fin del estudio	8,0 → 6,6	7,9 → 6,6
Cambio ajustado del inicio del estudio	-1,38	-1,36
<i>Diferencia estimada entre</i>	<i>-0,02[-0,15; 0,10]</i>	

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

FIASP SOLUCIÓN INYECTABLE 100 U/mL

<i>tratamientos</i>		
HbA_{1c} (mmol/mol)		
Inicial→ Fin del estudio	63,5 → 49,0	62,7 → 48,6
Cambio ajustado del inicio del estudio	-15,10	-14,86
<i>Diferencia estimada entre tratamientos</i>	<i>-0,24[-1,60; 1,11]</i>	
Incremento de glucosa 2 h después de las comidas		
Inicial→ Fin del estudio	7,6 → 4,6	7,3 → 4,9
Cambio ajustado del inicio del estudio	-3,24	-2,87
<i>Diferencia estimada entre tratamientos</i>	<i>-0,36[-0,81; 0,08]</i>	
Incremento de glucosa 1 h después de las comidas		
Inicial→ Fin del estudio	6,0 → 4,1	5,9 → 4,6
Cambio ajustado del inicio del estudio	-2,14	-1,55
<i>Diferencia estimada entre tratamientos</i>	<i>-0,59 [-1,09;-0,09]^c</i>	
Peso corporal (kg)		
Inicial→ Fin del estudio	89,0 → 91,6	88,3 → 90,8
Cambio ajustado del inicio del estudio	2,68	2,67
<i>Diferencia estimada entre tratamientos</i>	<i>0,00[-0,60; 0,61]</i>	
Tasa observada de hipoglicemia grave o confirmada por la GS^B por año-paciente de exposición (porcentaje de pacientes)		
	17,9 (76,8)	16,6 (73,3)
<i>Coefficiente de tasa estimado</i>	<i>1,09[0,88; 1,36]</i>	
Valores iniciales, del fin del estudio se basan en la media de los valores disponibles en la última observación. El intervalo de confianza del 95% se indica en "[]"		
^A Prueba de comida		
^B Hipoglicemia grave (episodio que requiere asistencia de otra persona) o hipoglicemia confirmada por glucosa en la sangre (GS) definida como episodios confirmados por glucosa plasmática <3,1 mmol/l independientemente de los síntomas.		
^c Estadísticamente significativo en favor de Fiasp [®] .		

La dosis después de las comidas no se ha investigado en pacientes con diabetes tipo 2.

El 74,8% de los pacientes tratados con Fiasp® a la hora de las comidas alcanzaron un objetivo de HbA_{1c} < 7% en comparación con el 75,9% de los pacientes tratados con NovoRapid®. No hubo diferencia estadísticamente significativa entre Fiasp® y NovoRapid® en las probabilidades 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 inicio 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

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

FIASP SOLUCIÓN INYECTABLE 100 U/mL

dosis total de insulina basal desde el inicio 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 1.219 (16%) de los pacientes con diabetes tipo 1 y 2 tratados con Fiasp® tenían ≥ 65 años y 24 de 1.219 (2%) tenían ≥ 75 años de edad. No se observaron diferencias generales en cuanto a la seguridad o efectividad entre pacientes ancianos y pacientes más jóvenes.

Población pediátrica

Se estudió la eficacia y seguridad de Fiasp® en un estudio aleatorizado 1:1:1, controlado activo, en niños y adolescentes con diabetes tipo 1, entre 1 y 18 años, durante un periodo de 26 semanas (N=777). En este estudio, se comparó la eficacia y seguridad de Fiasp® administrado a la hora de las comidas (0–2 minutos antes de la comida) o después de las comidas (20 minutos después de comenzar la comida) y NovoRapid® administrado a la hora de las comidas, ambos usados en combinación con insulina degludec.

Los pacientes en el brazo con Fiasp® a la hora de las comidas incluyeron 16 niños entre 2 y 5 años; 100 niños entre 6 y 11 años, y 144 adolescentes entre 12 y 17 años. Los pacientes en el brazo con Fiasp® después de las comidas incluyeron 16 niños entre 2 y 5 años; 100 niños entre 6 y 11 años, y 143 adolescentes entre 12 y 17 años.

Cuando se administró Fiasp® a la hora de las comidas demostró un control glicémico superior en comparación con NovoRapid® a la hora de las comidas con respecto al cambio en la HbA_{1c} (ETD: -0,17% [-0,30; -0,03]_{IC del 95%}). Cuando se administró Fiasp® después de las comidas demostró un control glicémico no inferior en comparación con NovoRapid® a la hora de las comidas (ETD: 0,13% [-0,01; 0,26]_{IC del 95%}).

Cuando se administró Fiasp® a la hora de las comidas demostró una mejoría estadísticamente significativa en la media del incremento de glucosa después de las comidas de 1 hora en las tres comidas principales en comparación con NovoRapid® (medidas según la SMPG). Para Fiasp® después de las comidas esta comparación favoreció a NovoRapid® a la hora de las comidas.

No se observó un aumento general del riesgo de hipoglicemia grave o confirmada por glucosa en la sangre en comparación con NovoRapid®.

Los efectos observados y los perfiles de seguridad fueron comparables entre todos los grupos etarios.

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Absorción

Fiasp® es una formulación de insulina asparta prandial en la que la adición de nicotinamida (vitamina B₃) resulta en una absorción inicial más rápida de la insulina. La insulina apareció en la circulación aproximadamente 4 minutos después de la administración (Figura 1). 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

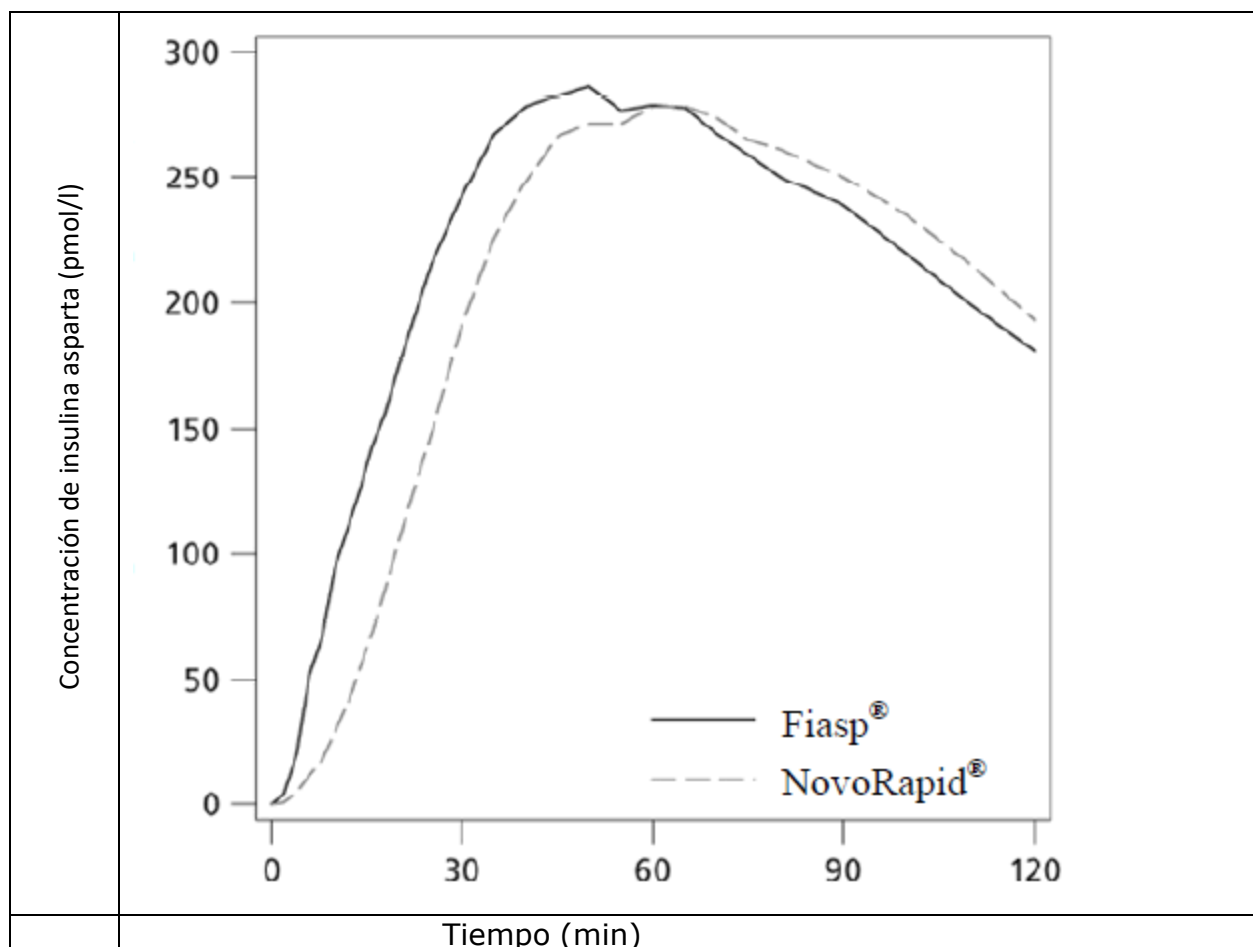


Figura 1 Perfil medio de insulina en pacientes con diabetes tipo 1 después de inyección subcutánea

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

La exposición total y la concentración máxima de insulina aumentan proporcionalmente con el aumento de la dosis subcutánea de Fiasp® dentro del rango de dosis terapéutica.

La biodisponibilidad absoluta de insulina asparta después de la administración subcutánea de Fiasp® en el abdomen, deltoides y muslos fue aproximadamente del 80%.

Después de la administración de Fiasp®, el inicio más rápido de la aparición 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.

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

Distribución

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

El volumen de distribución (V_d) después de la administración intravenosa fue 0,22 l/kg (p. ej., 15,4 l para un sujeto de 70 kg) correspondiente al volumen de líquido extracelular en el cuerpo.

Biotransformación

La degradación de insulina asparta 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 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®.

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.

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

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

FIASP SOLUCIÓN INYECTABLE 100 U/mL

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.

Raza y origen étnico

El efecto de la raza y el origen étnico (raza negra versus blanca e hispanos versus no hispanos) sobre la exposición total a la insulina de Fiasp[®] se basó en los resultados de un análisis farmacocinético poblacional en pacientes con diabetes tipo 1. Para Fiasp[®] no se encontraron diferencias en la exposición entre los grupos raciales y étnicos investigados.

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, $C_{\text{máx}}$, CL/F y $T_{\text{máx}}$ 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.

5.3 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

6. Detalles farmacéuticos**6.1 Lista de excipientes**

~~Fenol, metacresol, glicerol, acetato de zinc, fosfato disódico dihidratado, clorhidrato de arginina, Nicotinamida, ácido clorhídrico (para ajuste de pH), hidróxido de sodio (para el ajuste de pH) y agua para inyectables.~~

De acuerdo con la fórmula autorizada en el registro sanitario.

6.2 Incompatibilidades

El producto medicinal no debe diluirse ni mezclarse con ningún otro producto medicinal .

6.3 Vida útil

La fecha de expira se indica en la etiqueta del lápiz y en la caja de cartón

6.4 Precauciones especiales de almacenamiento

Antes de abrir:

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

Mantenga la tapa puesta en el dispositivo para protegerlo de la luz.

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

Después de abrirlo por primera vez o si lo lleva como repuesto, el producto puede almacenarse durante un máximo de 4 semanas. No lo guarde a más de 30°C. Se puede almacenar en el refrigerador (2°C–8°C). No congelar. Mantenga la tapa puesta en el dispositivo para protegerlo de la luz.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Cartucho (vidrio de tipo 1) con un émbolo (halobutilo) y un tapón (halobutilo/poliisopreno) contenido en un dispositivo prellenado de dosis múltiples desechable hecho de polipropileno, polioximetileno, policarbonato y acrilonitrilo butadieno estireno.

Cada dispositivo prellenado contiene 3 ml de solución.

Presentaciones: **X** dispositivos prellenados. Puede que no todas las presentaciones estén disponibles en el mercado.

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Fiasp[®] no debe usarse si la solución no se ve clara e incolora.

No debe usar Fiasp[®] si se ha congelado.

El paciente debe desechar la aguja después de cada inyección.

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

~~de~~

Eliminación de desechos

Todo producto medicinal o material de desecho no utilizado deberá eliminarse de acuerdo con **la legislación local** ~~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[®], FlexTouch[®], NovoFine[®] and NovoTwist[®] son marcas comerciales de Novo Nordisk A/S, Dinamarca.

© 2019

Novo Nordisk A/S

Instrucciones sobre cómo usar Fiasp[®] FlexTouch[®]

Por favor, lea estas instrucciones detenidamente antes de usar su lápiz precargado FlexTouch[®]. Si no sigue las instrucciones cuidadosamente, es posible que se administre muy poca o demasiada insulina, lo que puede provocar un nivel alto o bajo de azúcar en la sangre.

No utilice el lápiz sin haber recibido la capacitación adecuada de su médico o enfermera(o).

Comience por verificar su lápiz **asegurándose de que contenga Fiasp[®] de 100 unidades/ml**, luego mire las ilustraciones que se detallan a continuación para conocer las diferentes partes de su lápiz y aguja.

Si es usted es ciego(a) o tiene mala visión y no puede leer el contador de dosis en el lápiz, no use este lápiz sin ayuda. Consiga ayuda de otra persona con buena visión que esté capacitada en el uso del lápiz precargado FlexTouch[®].

Su lápiz es un lápiz precargado con insulina y con regulador de dosis que contiene 300 unidades de insulina. Usted puede seleccionar un **máximo de 80 unidades por cada dosis en pasos de 1 unidad**. Su lápiz está diseñado para usarse con las agujas desechables, de un solo uso: NovoTwist[®], NovoFine[®] o NovoFine[®] Plus, con un largo de hasta 8 mm. Las agujas no están incluidas en el pack.

**Información importante**

Ponga especial atención a estas notas ya que son importantes para el correcto uso del lápiz.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

FIASP SOLUCIÓN INYECTABLE 100 U/mL

Lápiz precargado Fiasp® y
aguja (ejemplo)
(FlexTouch®)



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

1 Prepare su lápiz con una aguja nueva

- **Verifique el nombre y la concentración en la etiqueta** de su lápiz para asegurarse de que contiene Fiasp® de 100 unidades/ml. Esto es de especial importancia si usted toma más de un tipo de insulina. Si toma un tipo incorrecto de insulina, su nivel de azúcar en la sangre puede subir o bajar demasiado.

- **Retire la tapa del lápiz.**



- **Compruebe que la insulina en su lápiz sea clara e incolora.** Observe la ventanilla de la insulina. No utilice el lápiz si es que la insulina se ve turbia.



- **Tome una aguja nueva y retire la lengüeta de papel.**



- **Empuje la aguja directo al lápiz. Gírela hasta que quede apretada.**



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

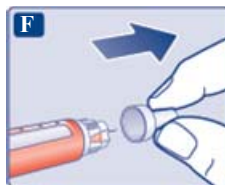
- **Retire la tapa exterior de la aguja y guárdela para después.** La necesitará después de la inyección para retirar la aguja del lápiz de manera segura.



- **Retire la tapa interior de la aguja y deséchela.** Si es que intenta volver a ponerla, puede pincharse o lesionarse con la aguja accidentalmente.

Es posible que aparezca una gota de insulina en la punta de la aguja. Esto es normal, pero aún debe comprobar el flujo de insulina.

No coloque una aguja nueva en su lápiz hasta que usted esté listo(a) para la inyección.



- ⚠ **Siempre use una aguja nueva para cada inyección.**

Esto reduce el riesgo de contaminación, infección, fuga de insulina, bloqueo de agujas y dosificación inexacta.

- ⚠ **Nunca use una aguja doblada o dañada.**

2 Compruebe el flujo de insulina

- **Antes de comenzar, siempre compruebe el flujo de insulina.**
Esto le ayudará para asegurarse de obtener su dosis completa de insulina.
- **Gire el selector de dosis y seleccione 2 unidades. Asegúrese de que el contador de dosis muestre "2" unidades.**

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



- Sostenga el lápiz con la aguja apuntando hacia arriba.
Golpee suavemente la parte superior del lápiz varias veces para dejar que las burbujas de aire suban a la parte superior.



- **Mantenga presionado el pulsador de dosis** hasta que el contador de dosis vuelva a "0".
El "0" debe alinearse con el indicador de dosis.
Debe aparecer una gota de insulina en la punta de la aguja.



Es posible que haya quedado una pequeña burbuja de aire en la punta de la aguja, pero no se debe inyectar.

Si no aparece ninguna gota de insulina, repita los pasos 2A al 2C hasta 6 veces. Si después de haberlo hecho, aún no aparece ninguna gota de insulina, cambie la aguja y repita los pasos 2A al 2C una vez más.

Si todavía no aparece ninguna gota de insulina, deseche el lápiz y use uno nuevo.

⚠ Siempre asegúrese de que aparezca una gota de insulina en la punta de la aguja antes de inyectarse. Esto asegura que la insulina esté fluyendo correctamente.

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

Si no aparece ninguna gota, no se inyectará insulina, aunque el contador de dosis se mueva. Es posible que esto indique que la aguja está bloqueada o dañada.

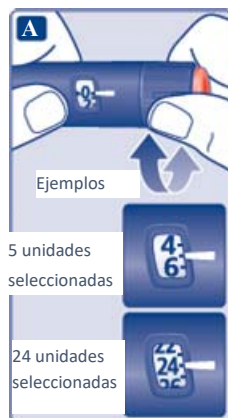
⚠ Siempre compruebe el flujo antes de inyectarse. Si es que no comprueba el flujo, es posible que reciba muy poca insulina o nada de insulina, lo que podría provocar un alto nivel de azúcar en la sangre.

3 Seleccione su dosis

- **Antes de comenzar, asegúrese de que el contador de dosis muestre "0".** El "0" debe alinearse con el indicador de dosis.
- **Gire el selector de dosis para seleccionar la dosis que necesite,** según la indicación de su médico o enfermera(o).

Si selecciona una dosis incorrecta, puede girar el selector de dosis hacia adelante o hacia atrás hasta llegar a la dosis correcta.

El lápiz puede marcar hasta un máximo de 80 unidades.



El selector de dosis cambia el número de unidades. Únicamente el contador de dosis y el indicador de dosis mostrarán cuántas unidades ha seleccionado por cada dosis.

Puede seleccionar hasta 80 unidades por cada dosis. Cuando su lápiz tenga menos de 80 unidades, el contador de dosis se detendrá en el número de unidades que queden.

⚠ Siempre utilice el contador de dosis y el indicador de dosis para ver cuántas unidades seleccionó antes de inyectarse la insulina.

No debe contar los clics del lápiz para fijar la dosis. Si selecciona y se inyecta una dosis incorrecta de insulina, su nivel de azúcar en la sangre puede subir o bajar demasiado.

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

Tampoco debe usar la escala de insulina ya que solo muestra aproximadamente cuánta insulina queda en su lápiz.

El selector de dosis emite distintos clics cuando se gira hacia adelante, hacia atrás o se pasa el número de unidades que quedan.

4 Inyecte su dosis

- **Inserte la aguja en su piel** como se lo ha mostrado su médico o enfermera(o).

- **Asegúrese de poder ver el contador de dosis.**

No toque el contador de dosis con los dedos ya que podría interrumpir la inyección.



- **Mantenga presionado el pulsador de dosis hasta que el contador de dosis muestre "0".**

El "0" debe alinearse con el indicador de dosis. Entonces, es posible que sienta o escuche un clic.



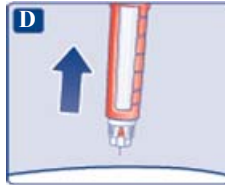
- **Mantenga la aguja en su piel después de que el contador de dosis haya vuelto a "0" y cuente lentamente hasta 6.**

- Si retira la aguja antes, es posible que vea un chorro de insulina saliendo de la punta de la aguja. Si esto sucede, no se administrará la dosis completa de insulina y debe aumentar la frecuencia para controlar su nivel de azúcar en la sangre.



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

- **Retire la aguja de su piel.** Si aparece sangre en el sitio de la inyección, presione ligeramente la piel durante unos minutos para detener el sangrado. No se frote la zona.



Es posible que vea una gota de insulina en la punta de la aguja después de la inyección. Esto es normal y no afecta su dosis.

⚠ Siempre mire el contador de dosis para saber cuántas unidades se inyecta. Mantenga presionado el pulsador de dosis hasta que el contador de dosis muestre "0". Si el contador de dosis no vuelve a "0", no se ha administrado la dosis completa, lo que puede provocar un alto nivel de azúcar en la sangre.

¿Cómo identificar que la aguja está bloqueada o dañada?

- Si es que no aparece "0" en el contador de dosis después de haber presionado continuamente el pulsador de dosis, es posible que haya utilizado una aguja bloqueada o dañada.
- En este caso, **no** se ha administrado **nada** de medicamento, a pesar de que el contador de dosis se haya movido de la dosis original que usted fijó.

¿Cómo manipular una aguja bloqueada?

Retire la aguja como se describe en la sección 5 *Después de su inyección* y repita todos los pasos comenzando con la sección 1 *Prepare su lápiz con una aguja nueva*. Asegúrese de seleccionar la dosis completa que necesita.

Nunca toque el contador de dosis mientras se inyecta, ya que podría interrumpir la inyección.

5 Después de su inyección

- **Introduzca la punta de la aguja en la tapa exterior de la aguja** sobre una superficie plana sin tocar la aguja ni la tapa exterior.



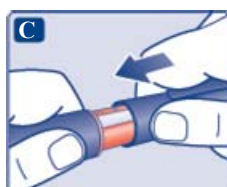
FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

FIASP SOLUCIÓN INYECTABLE 100 U/mL

-
- Una vez que la aguja esté tapada, **remueva con cuidado la tapa exterior de la aguja.**
 - **Desenrosque la aguja** y deséchela según las instrucciones de su médico, enfermera(o), farmacéutico(a) o autoridades locales.



- **Coloque la tapa del lápiz** después de cada uso para proteger la insulina de la luz.



Siempre deseche la aguja después de cada inyección. Esto reduce el riesgo de contaminación, infección, fuga de insulina, bloqueo de agujas y dosificación inexacta. Si la aguja está bloqueada, **no** se inyectará nada de insulina.

Cuando el lápiz quede vacío, deséchelo sin la aguja, según las instrucciones de su médico, enfermera(o), farmacéutico(a) o autoridades locales.

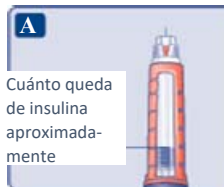
⚠ Nunca intente volver a colocar la tapa interior de la aguja. Puede pincharse o lesionarse con la aguja.

⚠ Siempre retire la aguja de su lápiz después de cada inyección y guarde el lápiz sin la aguja puesta. Esto reduce el riesgo de contaminación, infección, fuga de insulina, bloqueo de agujas y dosificación inexacta.

6 ¿Cuánta insulina queda?

- La **escala de insulina** le muestra **aproximadamente** cuánta insulina queda en su lápiz.

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



- **Para ver con precisión cuánta insulina queda, use el contador de dosis:** Gire el selector de dosis hasta que el **contador de dosis se detenga**. Si éste muestra "80", quedan **al menos 80** unidades en su lápiz. Si éste muestra **menos de 80**, el número que se muestra es el número de unidades que quedan en su lápiz.



- Gire el selector de dosis hacia atrás hasta que el contador de dosis muestre "0".
- Si necesita más insulina que las unidades que quedan en su lápiz, puede dividir su dosis entre dos lápices.



Tenga mucho cuidado de calcular correctamente si divide su dosis.

En caso de duda, tome la dosis completa con un lápiz nuevo. Si usted divide mal la dosis, se inyectará muy poca o demasiada insulina, lo que puede provocar un nivel alto o bajo de azúcar en la sangre.



Información importante adicional

- **Siempre lleve su lápiz con usted.**
- **Siempre lleve consigo un lápiz adicional y agujas nuevas**, en caso de que se pierdan o dañen.
- Mantenga siempre su lápiz y las agujas **fuera de la vista y el alcance de los demás**, especialmente de los niños.
- **No comparta nunca** su lápiz ni sus agujas con otras personas. Puede provocar infección cruzada.

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

-
- **No comparta nunca** su lápiz con otras personas. Su medicamento podría ser perjudicial para ellas.
 - Los cuidadores deben **ser muy cautelosos cuando manipulan agujas usadas** para reducir el riesgo de lesiones con agujas e infección cruzada.

Cuidado de su lápiz

- Trate a su lápiz con cuidado. El manejo brusco o el mal uso pueden causar una dosificación incorrecta que puede provocar niveles altos o bajos de azúcar en la sangre.
- **No deje el lápiz dentro del auto** u otro lugar donde pueda calentarse o enfriarse demasiado.
- **No exponga su lápiz al polvo, suciedad o líquidos.**
- **No lave, remoje ni lubrique su lápiz.** Si es necesario, límpielo con un paño húmedo con detergente suave.
- **No deje que su lápiz se caiga** al suelo ni lo golpee contra superficies duras. Si se le cae o sospecha que tiene un problema, coloque una aguja nueva y compruebe el flujo de insulina antes de inyectarse.
- **No intente recargar su lápiz.** Una vez que quede vacío, debe desecharlo.
- **No intente reparar su lápiz** ni desarmarlo.