

Fiasp®
FlexTouch®
insulina asparte
com nicotinamida

IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

Fiasp®
FlexTouch®
insulina asparte
com nicotinamida

APRESENTAÇÃO

Solução injetável de insulina asparte 100 U/mL, disponível em sistema de aplicação preenchido com 3 mL.

Cada embalagem contém 1 sistema de aplicação.

VIA SUBCUTÂNEA E INTRAVENOSA

USO ADULTO E PEDIÁTRICO ACIMA DE 1 ANO

COMPOSIÇÃO

O princípio ativo é a insulina asparte.

1 mL da solução contém 100 Unidades (U) (equivalente a 3,5 mg) de insulina asparte.

Um sistema de aplicação preenchido contém 300 U de insulina asparte em 3 mL de solução injetável.

Excipientes: fenol, metacresol, glicerol, acetato de zinco, fosfato de sódio dibásico di-hidratado, cloridrato de arginina, nicotinamida, ácido clorídrico, hidróxido de sódio e água para injetáveis.

A insulina asparte é produzida por tecnologia do DNA recombinante em *Saccharomyces cerevisiae*.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

Fiasp® é indicado para melhorar o controle glicêmico em adultos e crianças maiores de 1 ano de idade com diabetes *mellitus*.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

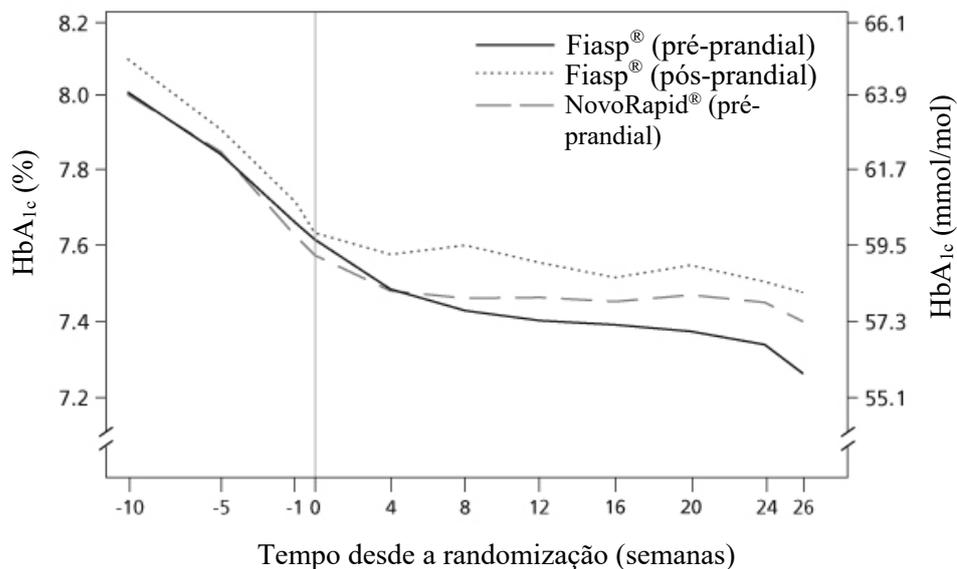
- População adulta

Fiasp® foi avaliado em 2068 pacientes adultos randomizados com diabetes *mellitus* tipo 1 (1143 pacientes) e diabetes *mellitus* tipo 2 (925 pacientes) em 3 estudos de eficácia e segurança de longo prazo (18 - 26 semanas de tratamento).

Pacientes com diabetes *mellitus* tipo 1:

Fiasp® foi efetivo na obtenção do controle glicêmico quando administrado pré-prandial ou pós-prandial. A redução na HbA_{1c} foi estatística e significativamente maior com Fiasp® administrado na hora da refeição em comparação com NovoRapid® (Figura 1, Tabela 1).

Figura 1. HbA_{1c} média por semana de tratamento em pacientes com diabetes *mellitus* tipo 1



Em pacientes com diabetes *mellitus* tipo 1, Fiasp® proporcionou um maior controle glicêmico geral do que NovoRapid®. Fiasp® proporcionou um melhor controle glicêmico pós-prandial do que NovoRapid®, sem aumento no risco global de hipoglicemia grave ou confirmada em pacientes com diabetes *mellitus* tipo 1 ou tipo 2 (Tabela 1 e 2).

Pacientes com diabetes *mellitus* tipo 2:

Fiasp® foi efetivo no controle glicêmico em pacientes com diabetes *mellitus* tipo 2 (Tabela 2). Fiasp® em combinação com insulina basal diária e metformina resultou em uma redução superior na HbA_{1c} e uma redução estatisticamente significativa na glicemia pós-prandial em pacientes com diabetes *mellitus* tipo 2 em comparação à insulina basal diária com metformina (Tabela 3).

Tabela 1. Resultados do estudo clínico de 26 semanas em basal-bolus em pacientes com diabetes mellitus tipo 1

| | Fiasp® pré-prandial + insulina detemir | Fiasp® pós-prandial + insulina detemir | NovoRapid® pré-prandial + insulina detemir |
|---|--|---|---|
| N | 381 | 382 | 380 |
| HbA_{1c} (%) | | | |
| Valor basal → Final do estudo | 7,6 → 7,3 | 7,6 → 7,5 | 7,6 → 7,4 |
| Alteração ajustada desde o valor basal | -0,32 | -0,13 | -0,17 |
| <i>Diferença de tratamento estimada</i> | <i>-0,15 [-0,23; -0,07]^{DF}</i> | <i>0,04 [-0,04; 0,12]^E</i> | |
| HbA_{1c} (mmol/mol) | | | |
| Valor basal → Final do estudo | 59,7 → 56,4 | 59,9 → 58,6 | 59,3 → 57,6 |
| Alteração ajustada desde o valor basal | -3,46 | -1,37 | -1,84 |
| <i>Diferença de tratamento estimada</i> | <i>-1,62 [-2,50; -0,73]^{DF}</i> | <i>0,47 [-0,41; 1,36]^E</i> | |
| Pacientes (%) atingindo HbA_{1c} < 7% | | | |
| Todos os pacientes | 33,3 | 23,3 | 28,2 |
| <i>Razão de probabilidades estimada</i> | <i>1,47 [1,02; 2,13]^{DF}</i> | <i>0,73 [0,49; 1,07]^E</i> | |
| Incremento glicêmico pós-prandial de 2 horas (mmol/L) (mg/dL)^B | | | |
| Valor basal → Final do estudo | 6,1 → 5,9 (109,8 → 106,2) | 6,1 → 6,7 (109,8 → 120,6) | 6,2 → 6,6 (111,6 → 118,8) |
| Alteração ajustada desde o valor basal | -0,29 (-5,22) | 0,67 (12,06) | 0,38 (6,84) |
| <i>Diferença de tratamento estimada</i> | <i>-0,67 [-1,29; -0,04] (-12,06 [-23,22; -0,72])^{DF}</i> | <i>0,30 [-0,34; 0,93] (5,40 [-6,12; 16,74])^E</i> | |
| Incremento glicêmico pós-prandial de 1 hora (mmol/L) (mg/dL)^B | | | |
| Valor basal → Final do estudo | 5,4 → 4,7 (97,2 → 84,6) | 5,4 → 6,6 (97,2 → 118,8) | 5,7 → 5,9 (102,6 → 106,2) |
| Alteração ajustada desde o valor basal | -0,84 (-15,12) | 1,27 (22,86) | 0,34 (6,12) |
| <i>Diferença de tratamento estimada</i> | <i>-1,18 [-1,65; -0,71] (-21,24 [-29,70; -12,78])^{DF}</i> | <i>0,93 [0,46; 1,40] (16,74 [8,28; 25,20])^E</i> | |
| Peso corporal (kg) | | | |
| Valor basal → Final do estudo | 78,6 → 79,2 | 80,5 → 81,2 | 80,2 → 80,7 |
| Alteração ajustada desde o valor basal | 0,67 | 0,70 | 0,55 |
| <i>Diferença de tratamento estimada</i> | <i>0,12 [-0,30; 0,55]^D</i> | <i>0,16 [-0,27; 0,58]^E</i> | |
| Taxa observada de hipoglicemia grave ou confirmada por GP^C por paciente-ano de exposição (porcentagem de pacientes) | | | |
| | 59,0 (92,7) | 54,4 (95,0) | 58,7 (97,4) |
| <i>Razão da taxa estimada</i> | <i>1,01 [0,88; 1,15]^D</i> | <i>0,92 [0,81; 1,06]^E</i> | |
| Dose total de insulina bolus (unidade/kg/dia) | | | |
| Valor basal → Final do estudo | 0,33 ^A → 0,39 ^A | 0,35 ^A → 0,39 ^A | 0,36 ^A → 0,38 ^A |
| Dose total de insulina basal (unidade/kg/dia) | | | |
| Valor basal → Final do estudo | 0,41 ^A → 0,39 ^A | 0,43 ^A → 0,42 ^A | 0,43 ^A → 0,43 ^A |

GP: glicose plasmática

 Os valores basal e final do estudo são baseados na média (^A exceções que são valores medianos) dos últimos valores disponíveis observados. O intervalo de confiança de 95% está declarado em ‘[]’

^B Teste prandial

^C Hipoglicemia grave (episódio que requer assistência de outra pessoa) ou hipoglicemia confirmada por GP definida como episódios confirmados por GP < 3,1 mmol/L (55,8 mg/dL), independentemente dos sintomas

^D A diferença é para Fiasp® pré-prandial – NovoRapid® pré-prandial

^E A diferença é para Fiasp® pós-prandial – NovoRapid® pré-prandial

^F Estatisticamente significativo a favor de Fiasp® pré-prandial

Tabela 2. Resultados do estudo clínico de 26 semanas em basal-bolus em pacientes com diabetes mellitus tipo 2

| | Fiasp® + insulina glargina | NovoRapid® + insulina glargina |
|---|---------------------------------------|--|
| N | 345 | 344 |
| HbA_{1c} (%) | | |
| Valor basal → Final do estudo | 8,0 → 6,6 | 7,9 → 6,6 |
| Alteração ajustada desde o valor basal | -1,38 | -1,36 |
| <i>Diferença de tratamento estimada</i> | | -0,02 [-0,15;0,10] |
| HbA_{1c} (mmol/mol) | | |
| Valor basal → Final do estudo | 63,5 → 49,0 | 62,7 → 48,6 |
| Alteração ajustada desde o valor basal | -15,10 | -14,86 |
| <i>Diferença de tratamento estimada</i> | | -0,24 [-1,60;1,11] |
| Pacientes (%) atingindo HbA_{1c} < 7% | | |
| Todos os pacientes | 74,8 | 75,9 |
| <i>Razão de probabilidades estimada</i> | | 1,01 [0,70;1,44] |
| Incremento glicêmico pós-prandial de 2 horas (mmol/L) (mg/dL)^B | | |
| Valor basal → Final do estudo | 7,6 → 4,6 (136,8 → 82,8) | 7,3 → 4,9 (131,4 → 88,2) |
| Alteração ajustada desde o valor basal | -3,24 (-58,32) | -2,87 (-51,66) |
| <i>Diferença de tratamento estimada</i> | | -0,36 [-0,81;0,08] (-6,48 [-14,58; 1,44]) ^D |
| Incremento glicêmico pós-prandial de 1 hora (mmol/L) (mg/dL)^B | | |
| Valor basal → Final do estudo | 6,0 → 4,1 (108,0 → 73,8) | 5,9 → 4,6 (106,2 → 82,8) |
| Alteração ajustada desde o valor basal | -2,14 (-38,52) | -1,55 (-27,9) |
| <i>Diferença de tratamento estimada</i> | | -0,59 [-1,09;-0,09] (-10,62 [-14,58; 1,44]) ^D |
| Peso corporal (kg) | | |
| Valor basal período → Final do estudo | 89,0 → 91,6 | 88,3 → 90,8 |
| Alteração ajustada desde o valor basal | 2,68 | 2,67 |
| <i>Diferença de tratamento estimada</i> | | 0,00 [-0,60;0,61] |
| Taxa de hipoglicemia grave ou confirmada por GP observada^C por paciente-ano de exposição (porcentagem de pacientes) | | |
| | 17,9 (76,8) | 16,6 (73,3) |
| <i>Razão da taxa estimada</i> | | 1,09 [0,88;1,36] |
| Dose total de insulina bolus (unidade/kg/dia) | | |
| Valor basal → Final do estudo | 0,21 ^A → 0,49 ^A | 0,21 ^A → 0,51 ^A |
| Dose total de insulina basal (unidade/kg/dia) | | |
| Valor basal → Final do estudo | 0,56 ^A → 0,53 ^A | 0,52 ^A → 0,48 ^A |

GP: glicose plasmática

Os valores basal e final do estudo são baseados na média (^A exceções que são valores medianos) dos últimos valores disponíveis observados. O intervalo de confiança de 95% está declarado em '[]'

^B Teste prandial

^C Hipoglicemia grave (episódio que requer assistência de outra pessoa) ou hipoglicemia confirmada por GP definida como episódios confirmados por GP < 3,1 mmol/L (55,8 mg/dL), independentemente dos sintomas

^D Estatisticamente significativo a favor de Fiasp®

Tabela 3. Resultados do estudo clínico de 18 semanas em basal-bolus vs. basal em pacientes com diabetes *mellitus* tipo 2

| | Fiasp® + insulina basal^B + metformina | insulina basal^B + metformina |
|---|---|--|
| N | 116 | 120 |
| HbA_{1c} (%) | | |
| Valor basal → Final do estudo | 7,9 → 6,8 | 7,9 → 7,7 |
| Alteração ajustada desde o valor basal | - 1,16 | -0,22 |
| <i>Diferença de tratamento estimada</i> | <i>-0,94 [-1,17; -0,72]^E</i> | |
| HbA_{1c} (mmol/mol) | | |
| Valor basal → Final do estudo | 63,2 → 50,7 | 63,1 → 60,7 |
| Alteração ajustada desde o valor basal | -12,72 | -2,43 |
| <i>Diferença de tratamento estimada</i> | <i>-10,29 [-12,75; -7,82]^E</i> | |
| Pacientes (%) atingindo HbA_{1c} < 7% | | |
| Todos os pacientes | 60,3 | 18,3 |
| <i>Razão de probabilidades estimada</i> | <i>9,31 [4,72;18,33]^E</i> | |
| Glicemia pós-prandial média (todas as refeições) (mmol/L) (mg/dL)^C | | |
| Valor basal → Final do estudo | 10,0 → 7,2 (180,0 → 129,6) | 10,3 → 9,6 (185,4 → 172,8) |
| <i>Diferença de tratamento estimada</i> | <i>-2,48 [-2,92;-2,03] (-44,64 [-52,56;-36,54])^E</i> | |
| Peso corporal (kg) | | |
| Valor basal → Final do estudo | 82,2 → 83,9 | 85,1 → 85,4 |
| Alteração ajustada desde o valor basal | 1,83 | 0,17 |
| <i>Diferença de tratamento estimada</i> | <i>1,66 [0,89;2,43]^E</i> | |
| Taxa observada de hipoglicemia grave ou confirmada por GP^D por paciente-ano de exposição (porcentagem de pacientes) | | |
| | 12,8 (58,3) | 2,0 (25,0) |
| <i>Razão da taxa estimada</i> | <i>8,24 [4,93;13,76]^E</i> | |
| Dose total de insulina bolus (unidade/kg/dia) | | |
| Valor basal → Final do estudo | 0,23 ^A → 0,48 ^A | |
| Dose total de insulina basal (unidade/kg/dia) | | |
| Valor basal → Final do estudo | 0,5 ^A → 0,5 ^A | 0,6 ^A → 0,6 ^A |

GP: glicose plasmática

Os valores basal e final do estudo são baseados na média (^A exceções que são valores medianos) dos últimos valores disponíveis observados. O intervalo de confiança de 95% está declarado em ‘[]’

^B Insulina basal: insulina glargina, insulina detemir ou NPH

^C Automonitoramento glicêmico (AMG) 2 horas após todas as refeições

^D Hipoglicemia grave (episódio que requer assistência de outra pessoa) ou hipoglicemia confirmada por GP definida como episódios confirmados por GP < 3,1 mmol/L (55,8 mg/dL), independentemente de sintomas

^E Estatisticamente significativo a favor de Fiasp®

Idosos:

Nos três estudos clínicos controlados, 192 de 1219 (16%) pacientes com diabetes *mellitus* tipo 1 ou diabetes *mellitus* tipo 2 tratados com Fiasp® tinham ≥ 65 anos de idade e 24 de 1219 (2%) tinham ≥ 75 anos de idade. Nenhuma diferença geral na segurança ou eficácia foi observada entre pacientes idosos e mais jovens.

Infusão subcutânea contínua de insulina (CSII) (do inglês, *Continuous Subcutaneous Insulin Infusion*)

Um estudo de 6 semanas, randomizado (2:1), duplo-cego, de grupos paralelos com controle ativo avaliou a compatibilidade de Fiasp® e NovoRapid® administrados por meio do sistema CSII em pacientes adultos com diabetes *mellitus* tipo 1. Não houve episódios microscopicamente confirmados de oclusões no equipo de infusão nos grupos Fiasp® (n=25) ou NovoRapid® (n=12). Houve dois pacientes do grupo Fiasp® que relataram, cada um, duas reações no local de infusão decorrentes do tratamento.

- População pediátrica

A eficácia e segurança de Fiasp® foram avaliadas em um estudo clínico 1:1:1, randomizado, ativo-controlado, em crianças e adolescentes com diabetes *mellitus* tipo 1, entre 1 e 18 anos de idade, por um período de 26 semanas (n=777). Neste estudo, foram avaliadas a eficácia e segurança de Fiasp® administrado pré-prandial (0-2 minutos antes da refeição) ou pós-prandial (20 minutos após o início da refeição) e de NovoRapid® administrado pré-prandial, ambos em combinação com insulina degludeca. O desfecho primário foi a avaliação da alteração de HbA_{1c} em relação ao valor basal 26 semanas após a randomização para todos os pacientes randomizados.

Este estudo clínico incluiu um período de triagem de 2 semanas, um período de “run-in” de 12 semanas (para otimização da insulina basal), um período de 26 semanas de tratamento e um período de 30 dias de acompanhamento. Durante o período de tratamento, a insulina em bolus foi titulada para o alvo glicêmico pré-prandial de 4,0-8,0 mmol/L (71-145 mg/dL) e alvo glicêmico na hora de dormir de 6,7-10,0 mmol/L (120-180 mg/dL), em uma abordagem de alvo de tratamento.

Os seguintes critérios de inclusão foram utilizados neste estudo clínico:

- Diagnóstico de DM1 (baseado em avaliação clínica e apoiado por análises laboratoriais de acordo com as diretrizes locais);
- Tratamento diário em andamento com um regime de insulina basal-bolus com uma insulina análoga basal ou NPH por pelo menos 90 dias antes da visita de triagem;
- HbA_{1c} ≤9.5% (80 mmol/mol) analisado pelo laboratório central na visita de triagem.

Os pacientes no braço de Fiasp® pré-prandial incluíram 16 crianças entre 2 e 5 anos, 100 crianças entre 6 e 11 anos e 144 adolescentes entre 12 e 17 anos de idade. Os pacientes no braço de Fiasp® pós-prandial incluíram 16 crianças entre 2 e 5 anos, 100 crianças entre 6 e 11 anos e 143 adolescentes entre 12 e 17 anos de idade.

Fiasp® administrado pré-prandial demonstrou superioridade quando comparado a NovoRapid® em relação à alteração do nível basal de HbA_{1c}, 26 semanas após a randomização (ETD: -0,17% [-0,30; -0,03] IC_{95%}). Fiasp® administrado pós-prandial demonstrou não inferioridade quando comparado a NovoRapid®, em relação à alteração do nível basal de HbA_{1c}, 26 semanas após a randomização (ETD: 0.13% [-0.01; 0.26] IC_{95%}).

Foi observada diferença estatisticamente significativa a favor de Fiasp® administrado pré-prandial, quando comparado a NovoRapid® pré-prandial após 26 semanas, em relação ao nível basal de glicemia pós-prandial, 1 hora após o almoço e jantar. Para Fiasp® pós-refeição, foi observada diferença estatisticamente significativa a favor de NovoRapid® pré-prandial em relação a este parâmetro.

Não foi observado aumento geral do risco de hipoglicemia grave ou confirmada em comparação a NovoRapid®.

Os efeitos observados e os perfis de segurança foram comparáveis entre todos os grupos etários.

Tabela 4. Resultados do estudo clínico de 26 semanas em basal-bolus em pacientes pediátricos entre 2 e 17 anos de idade com diabetes mellitus tipo 1

| Descrição da análise | Análise Primária | | | | |
|---|--|---|---|------------------------------------|---------------|
| População de análise e descrição do tempo | Análise completa realizada independentemente da adesão ao tratamento randomizado | | | | |
| Estatística descritiva e variabilidade estimada | | Fiasp® pré-prandial | Fiasp® pós-prandial | NovoRapid® pré-prandial | |
| | N | 260 | 259 | 258 | |
| | Mudança na HbA _{1c} a partir do valor basal, após 26 semanas de tratamento, % média (DP) | 0,06 (0,80) | 0,35 (0,83) | 0,22 (0,82) | |
| | Valor basal de HbA _{1c} , % média (DP) | 7,57 (0,80) | 7,58 (0,84) | 7,53 (0,83) | |
| | Mudança a partir do valor basal após 1h de incremento glicêmico pós-prandial em todas as refeições, mg/dL (DP) | -16,60 (52,62) | 10,01 (51,96) | 2,48 (49,49) | |
| | Valor basal após 1 hora de incremento glicêmico pós-prandial em todas as refeições, mg/dL (DP) | 21,64 (48,70) | 18,14 (44,73) | 17,40 (45,91) | |
| Efeitos estimados por comparação | Desfecho primário: Mudança na HbA _{1c} a partir do valor basal (%), após 26 semanas de tratamento | Grupos de comparação | Fiasp® (pré-prandial) - NovoRapid® (pré-prandial) | | |
| | | Diferença de tratamento | -0,17 | | |
| | | 95% IC | [-0,30; -0,03] | | |
| | Desfecho primário: Mudança na HbA _{1c} a partir do valor basal (%), após 26 semanas de tratamento | Grupos de comparação | Fiasp® (pós-prandial) - NovoRapid® (pré-prandial) | | |
| | | Diferença de tratamento | 0,13 | | |
| | | 95% IC | [-0,01; 0,26] | | |
| Observações | A margem de não-inferioridade foi de 0,4%. <i>P-values</i> foram unilaterais para não-inferioridade. | | | | |
| Descrição da análise | Análise secundária | | | | |
| Mudança a partir do valor basal após 1h de incremento glicêmico pós-prandial em todas as refeições, mg/dL | Grupos de comparação | Fiasp® (pré-prandial) - NovoRapid® (pré-prandial) | | | |
| | | Diferença de tratamento | | -16,79 | |
| | | 95% IC | | [-24,27; -9,30] | |
| | Mudança a partir do valor basal após 1h de incremento glicêmico pós-prandial em todas as refeições, mg/dL | Grupos de comparação | Fiasp® (pós-prandial) - NovoRapid® (pré-prandial) | | |
| | | | Diferença de tratamento | | 7,84 |
| | | | 95% IC | | [0,29; 15,38] |
| | | <i>P-value</i> | | 0,042 | |

DP: desvio padrão

IC: intervalo de confiança

Referências:

1. Russell-Jones D, et al. Fast-Acting Insulin Aspart Improves Glycemic Control in Basal-Bolus Treatment for Type 1 Diabetes: Results of a 26-Week Multicenter, Active-Controlled, Treat-to-Target, Randomized, Parallel-Group Trial (onset 1). *Diabetes Care* 2017;40:943–950.
2. Bowering K, et al. Faster Aspart Versus Insulin Aspart as Part of a Basal-Bolus Regimen in Inadequately Controlled Type 2 Diabetes: The onset 2 Trial. *Diabetes Care* 2017;40:951–957.
3. Rodbard HW, et al. Adding fast-acting insulin aspart to basal insulin significantly improved glycaemic control in patients with type 2 diabetes: A randomized, 18-week, open-label, phase 3 trial (onset 3). *Diabetes Obes Metab* 2017;19:1389–1396.
4. Zijlstra E, et al. Investigation of Pump Compatibility of Fast-Acting Insulin Aspart in Subjects With Type 1 Diabetes. *J Diabetes Sci Technol* 2018;12(1):145–151.
5. Bode BW, et al. Efficacy and Safety of Fast-Acting Insulin Aspart Compared With Insulin Aspart, Both in Combination With Insulin Degludec, in Children and Adolescents With Type 1 Diabetes: The onset 7 Trial. *Diabetes Care* 2019;42(7):1255-1262.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Propriedades Farmacodinâmicas

Mecanismo de ação

A atividade primária de Fiasp® é a regulação do metabolismo da glicose.

As insulinas, incluindo insulina asparte, princípio ativo de Fiasp®, exercem a sua ação específica por meio da ligação aos receptores da insulina. A insulina ligada ao receptor reduz a glicemia facilitando a captação celular de glicose no músculo esquelético e no tecido adiposo, e inibindo a saída de glicose do fígado.

A insulina inibe a lipólise no adipócito, inibe a proteólise e aumenta a síntese de proteína.

Dados Farmacodinâmicos

Fiasp® é uma formulação de insulina asparte para uso na hora da refeição, cuja adição de nicotinamida (vitamina B3) resulta em uma absorção inicial mais rápida de insulina, levando a um início de ação mais rápido e maior efeito hipoglicemiante inicial em comparação com NovoRapid®. Isso deve ser considerado ao prescrever Fiasp®.

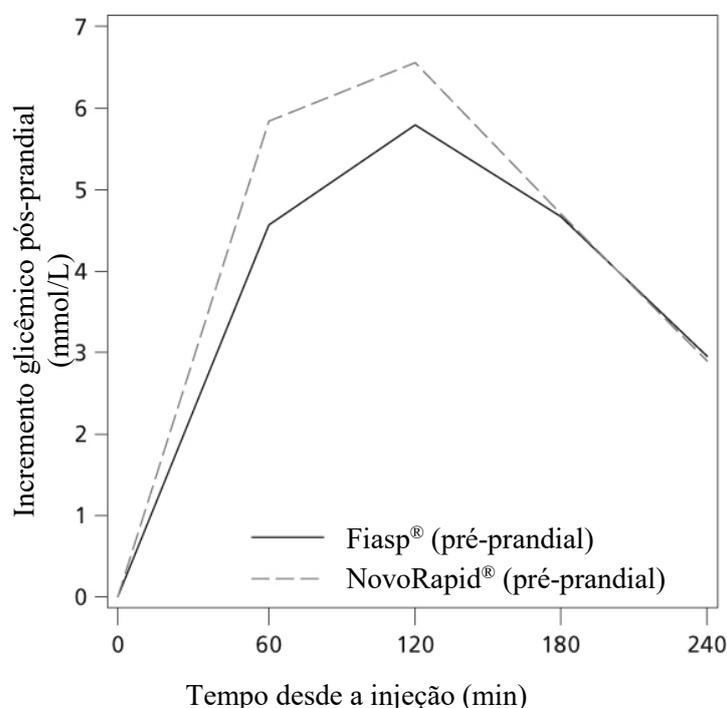
O início de ação foi 5 minutos mais rápido e o tempo para a taxa de infusão máxima de glicose foi 11 minutos mais curto com Fiasp® do que com NovoRapid®. O efeito hipoglicêmico (AUC_{GIR}) foi 74% maior durante os primeiros 30 minutos com Fiasp® do que com NovoRapid®.

O efeito hipoglicemiante total e o efeito hipoglicemiante máximo (GIR_{max}) foram comparáveis entre Fiasp® e NovoRapid®. O efeito hipoglicemiante total e o efeito hipoglicemiante máximo de Fiasp® aumentam linearmente com o aumento da dose dentro da faixa de dose terapêutica.

A duração de ação foi mais curta e o efeito hipoglicemiante tardio foi 10% menor para Fiasp® comparado com aquele de NovoRapid®.

Fiasp® injetado pré-prandial produziu um efeito hipoglicemiante pós-prandial significativamente maior após um teste prandial padronizado em comparação com NovoRapid®. A diferença de tratamento na redução do incremento glicêmico pós-prandial de 2 horas foi estatisticamente significativa em favor de Fiasp® (-0,67 mmol/L [-1,29; -0,04] $IC_{95\%}$) (-12,06 mg/dL [-23,22; -0,72] $IC_{95\%}$). A diferença de tratamento na redução do incremento glicêmico pós-prandial de 1 hora foi de -1,18 mmol/L [-1,65; -0,71] $IC_{95\%}$ (-21,24 mg/dL [-29,70; -12,78] $IC_{95\%}$), consistente com o perfil de absorção mais rápido (vide Tabela 1, na seção “2. Resultados de eficácia” e Figura 2).

Figura 2. Incremento glicêmico pós-prandial (teste prandial) após 26 semanas de tratamento em pacientes diabéticos tipo 1

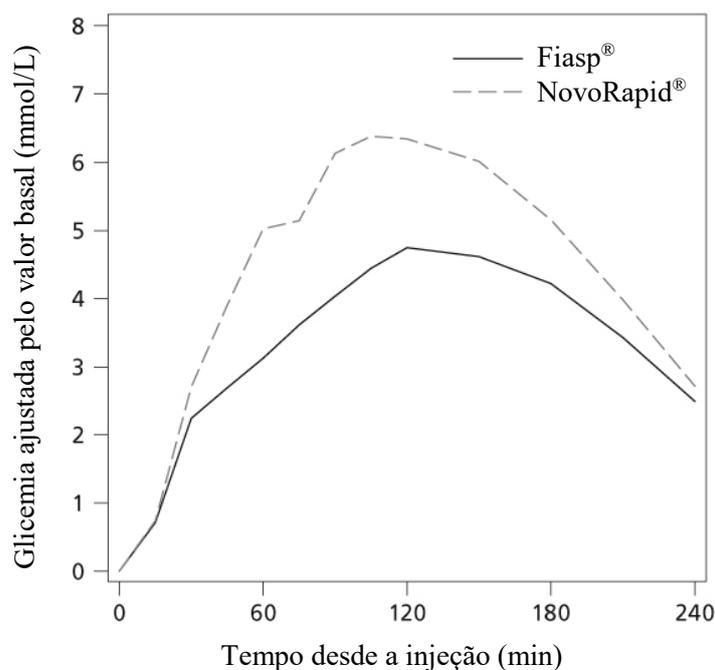


A variabilidade diária intraindividual no efeito hipoglicemiante foi baixa para Fiasp® para o efeito hipoglicemiante inicial ($AUC_{GIR, 0-1h}$, CV~26%), total ($AUC_{GIR, 0-12h}$, CV~18%) e máximo (GIR_{max} , CV 19%).

Infusão subcutânea contínua de insulina (CSII)

Fiasp® mostrou um efeito hipoglicemiante pós-prandial maior após um teste prandial padronizado com relação à resposta glicêmica pós-prandial (PPG, do inglês, *Post-Prandial blood Glucose*) de 1 hora e 2 horas (diferença de tratamento: -0,50 mmol/L [-1,07; 0,07] $IC_{95\%}$ (-9,00 mg/dL [-30,60; 1,26] $IC_{95\%}$) e -0,99 mmol/L [-1,95; -0,03] $IC_{95\%}$ (-17,82 mg/dL [-35,10; -0,54] $IC_{95\%}$), respectivamente em comparação com NovoRapid® (Figura 3) em um contexto de CSII.

Figura 3. Perfis do teste prandial – glicemia média ajustada pelo valor basal em pacientes com diabetes tipo 1 em um contexto de CSII



Idosos:

Em pacientes idosos com diabetes *mellitus* tipo 1, Fiasp® mostrou um início de ação mais rápido e um efeito hipoglicemiante inicial maior, mantendo um efeito hipoglicemiante total e máximo semelhante em comparação com NovoRapid®.

O efeito hipoglicemiante total e máximo com Fiasp® foi comparável entre idosos e mais jovens.

Obesidade:

O efeito do IMC na farmacodinâmica de Fiasp® foi explorado em uma análise transversal de estudos farmacodinâmicos. Fiasp® teve um efeito hipoglicemiante inicial maior, mantendo um efeito hipoglicemiante total e máximo comparável a NovoRapid® nos níveis de IMC em pacientes com diabetes *mellitus* tipo 1.

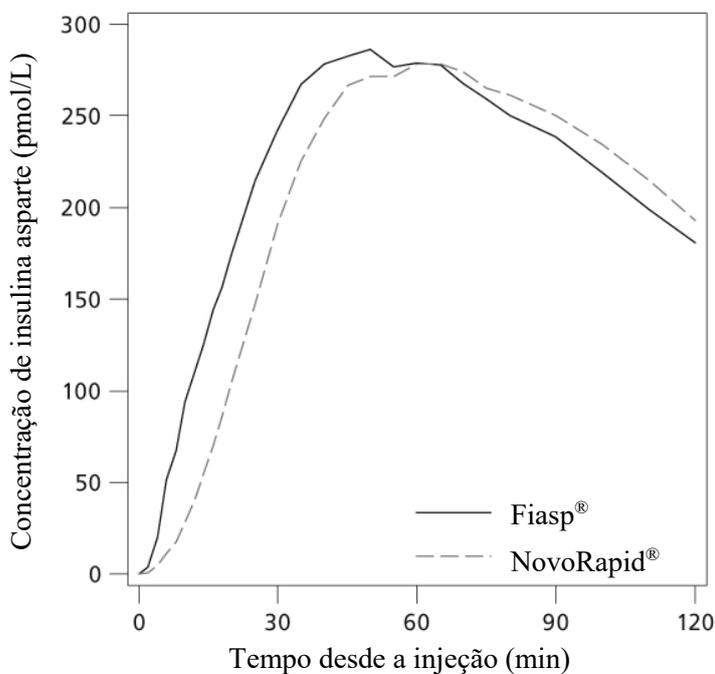
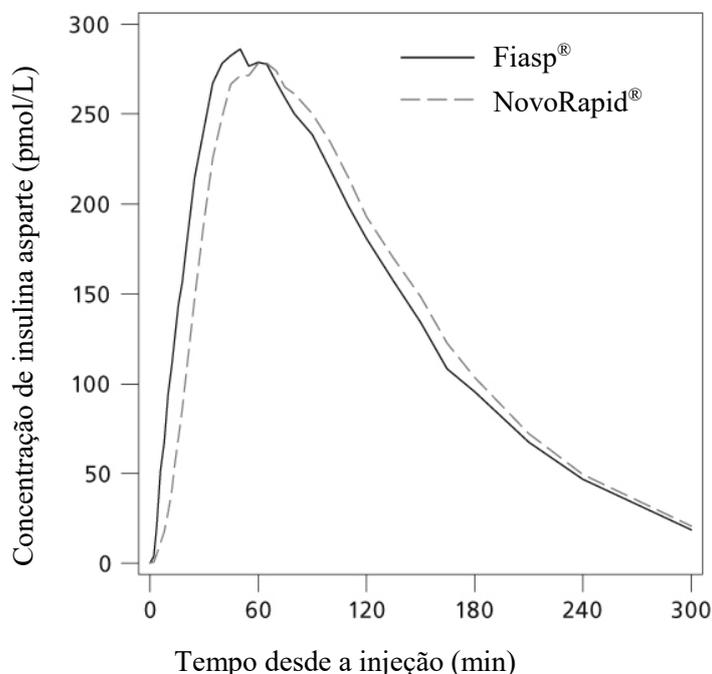
Uma tendência para redução no efeito hipoglicemiante de Fiasp® com o aumento no IMC foi observada em pacientes com diabetes *mellitus* tipo 1.

Propriedades Farmacocinéticas

Absorção:

Fiasp® é uma formulação de insulina asparte para uso na hora da refeição, cuja adição de nicotinamida (vitamina B3) resulta em uma absorção inicial mais rápida de insulina, levando a um início mais rápido de exposição e maior exposição inicial à insulina após a administração em bolus por meio da injeção subcutânea (Figura 4, Tabela 4) ou por meio de CSII em bombas (Figura 5) em comparação com NovoRapid®.

Figura 4. Perfil de insulina média em pacientes com diabetes *mellitus* tipo 1 após injeção subcutânea. Figura de cima: 0 –5 horas, Figura de baixo: 0-2 horas.



Após administração de Fiasp®, a insulina apareceu na circulação aproximadamente 4 minutos após a administração. O início do aparecimento foi duas vezes mais rápido (correspondendo a 5 minutos mais cedo), o tempo até 50% da concentração máxima foi 9 minutos mais curto com Fiasp® comparado a NovoRapid® com o dobro da insulina disponível durante os primeiros 30 minutos

(Tabela 5). A exposição total à insulina ($AUC_{\text{insulina asparte, 0-12horas}}$) e a concentração máxima de insulina (C_{max}) foram comparáveis entre Fiasp® e NovoRapid®. A exposição total e a concentração máxima de insulina aumentam de maneira proporcional com o aumento da dose subcutânea de Fiasp® dentro da faixa de dose terapêutica.

Tabela 5. Razão de tratamento (Fiasp®/NovoRapid®) da exposição de insulina

| | |
|--|-------------------|
| Exposição inicial à insulina* | |
| $AUC_{\text{insulina asparte, 0-15min}}$ | 3,83 [3,41; 4,29] |
| $AUC_{\text{insulina asparte, 0-30min}}$ | 2,01 [1,87; 2,17] |
| $AUC_{\text{insulina asparte, 0-1h}}$ | 1,32 [1,26; 1,39] |
| $AUC_{\text{insulina asparte, 0-1.5h}}$ | 1,16 [1,12; 1,21] |
| $AUC_{\text{insulina asparte, 0-2h}}$ | 1,10 [1,06; 1,14] |
| Exposição total à insulina* | |
| $AUC_{\text{insulina asparte, 0-12h}}$ | 1,01 [0,98; 1,04] |
| $C_{\text{max, insulina asparte}}$ | 1,04 [1,00; 1,08] |

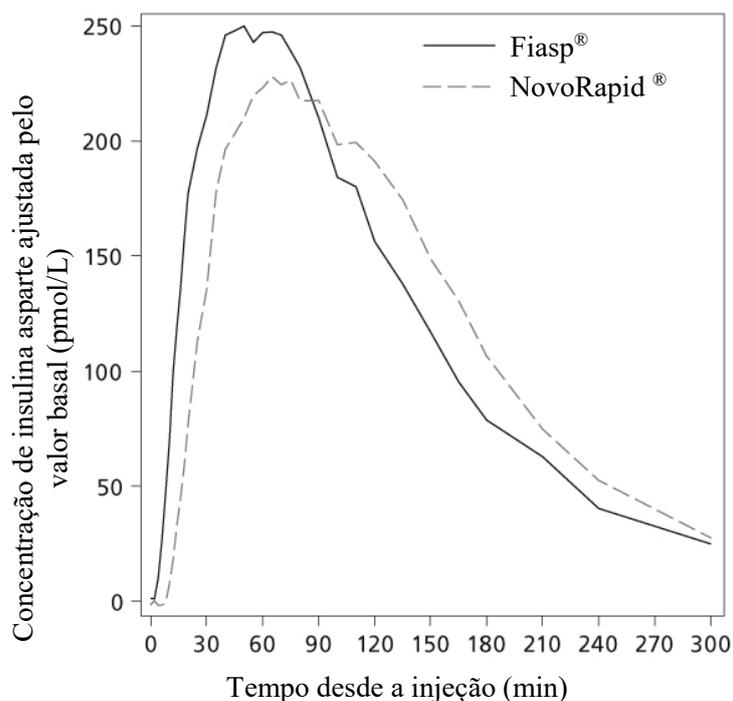
O intervalo de confiança de 95% está declarado em ‘[]’

*Baseado na insulina asparte livre sérica; AUC=área sob a curva; C_{max} =concentração máxima observada.

Infusão subcutânea contínua de insulina (CSII):

O início da exposição em um contexto de CSII (tempo até atingir a concentração máxima) foi 26 minutos mais curto com Fiasp® em comparação a NovoRapid®, resultando em aproximadamente três vezes mais insulina disponível durante os primeiros 30 minutos (Figura 5). A duração da exposição (tempo de atraso 50% C_{max}) foi 35 minutos mais curta com Fiasp® comparado a NovoRapid®.

Figura 5. Perfis de insulina média em pacientes com diabetes *mellitus* tipo 1 em um contexto de CSII (0–5 horas) corrigidos para infusão de insulina basal.



Distribuição:

A insulina asparte possui uma baixa afinidade de ligação a proteínas plasmáticas (<10%),

semelhante àquela observada com a insulina humana regular.

Biotransformação:

A degradação de insulina asparte é semelhante àquela da insulina humana.

Eliminação:

A meia-vida após a administração subcutânea de Fiasp® é de 57 minutos e comparável à de NovoRapid®.

Idosos:

Em pacientes idosos com diabetes *mellitus* tipo 1, Fiasp® mostrou um início de exposição mais rápido e uma exposição à insulina inicial maior, mantendo uma exposição total e uma concentração máxima semelhantes, comparada com NovoRapid®.

O efeito da idade na exposição total à insulina de Fiasp® foi baseado nos resultados de uma análise farmacocinética populacional em pacientes com diabetes *mellitus* tipo 1. Não foi observada relação entre exposição total à insulina de Fiasp® e idade (faixa etária entre 18-83 anos).

Sexo:

O efeito do sexo na farmacocinética de Fiasp® foi avaliado cruzando-se os dados de todos os estudos de farmacocinética. Fiasp® mostrou um início de exposição mais rápido comparável e uma exposição à insulina inicial mais alta, mantendo uma exposição total e concentração máxima semelhantes em comparação com NovoRapid® para pacientes do sexo feminino e masculino com diabetes *mellitus* tipo 1.

A exposição inicial e máxima à insulina de Fiasp® foi comparável entre pacientes do sexo feminino e masculino com diabetes *mellitus* tipo 1. No entanto, a exposição total à insulina foi maior em pacientes do sexo feminino em comparação à do sexo masculino com diabetes *mellitus* tipo 1.

Obesidade:

O efeito do IMC na farmacocinética de Fiasp® foi explorado em uma análise cruzada de estudos farmacocinéticos. Para pacientes com diabetes *mellitus* tipo 1, a maior exposição inicial à insulina para Fiasp® comparada a NovoRapid® foi conservada nos níveis de IMC e esta diferença de tratamento aumentou com o aumento do IMC. A exposição total e máxima à insulina foi comparável entre Fiasp® e NovoRapid® nos níveis de IMC.

O efeito do IMC na exposição total à insulina de Fiasp® foi baseado nos resultados de uma análise de farmacocinética populacional em pacientes com diabetes *mellitus* tipo 1. Nenhuma relação entre exposição total à insulina de Fiasp® e IMC foi observada.

Raça e Etnia:

O efeito da raça e etnia (negros *versus* brancos e hispânicos *versus* não hispânicos) na exposição total à insulina de Fiasp® foi baseado nos resultados de uma análise de farmacocinética populacional em pacientes com diabetes *mellitus* tipo 1. Para Fiasp®, nenhuma diferença em exposição foi encontrada entre os grupos raciais e étnicos investigados.

Insuficiência hepática:

Um estudo de farmacocinética de dose única de insulina asparte foi realizado em 24 indivíduos com função hepática variando de normal a gravemente comprometida. Em participantes do estudo com comprometimento hepático, a taxa de absorção foi reduzida e mais variável.

Insuficiência renal:

O efeito do comprometimento renal na exposição total à insulina de Fiasp® foi baseado nos resultados de uma análise de farmacocinética populacional em pacientes com diabetes *mellitus* tipo 1. A função renal foi definida usando *clearance* de creatinina (CLcr) como segue: ≥ 90 mL/min (normal)(N=546), 60-89 mL/min (leve)(N=115), 30-59 mL/min (moderado)(N=21). A exposição total mais alta foi observada com decréscimo na função renal para Fiasp®. No entanto, houve alguma variabilidade entre participantes do estudo na exposição total nos pacientes com diabetes *mellitus* tipo 1 com comprometimento renal leve ou moderado. Portanto, como com todas as

insulinas, o monitoramento glicêmico deve ser intensificado e a dose de Fiasp® ajustada individualmente em pacientes com insuficiência renal.

População pediátrica:

Em crianças (6-11 anos) e adolescentes (12-18 anos), Fiasp® mostrou um início mais rápido de exposição e uma exposição inicial mais alta à insulina, mantendo uma exposição total e concentração máxima semelhantes em comparação com NovoRapid®.

O início de ação e a exposição inicial a Fiasp® foram similares entre crianças, adolescentes e adultos. A exposição total a Fiasp® foi menor em crianças e adolescentes em comparação com adultos quando administradas 0,2 unidades/kg de peso corporal, enquanto a concentração plasmática máxima de insulina asparte foi similar entre todos os grupos etários.

Dados de segurança pré-clínico

Dados não clínicos não revelaram risco especial para seres humanos com base nos estudos convencionais de farmacologia de segurança, toxicidade de dose repetida, genotoxicidade e toxicidade de reprodução após a exposição à insulina asparte.

Em testes in vitro, incluindo ligação à insulina, sítios de receptor de IGF-1 e efeitos no crescimento celular, a insulina asparte se comportou de uma maneira semelhante à insulina humana. Estudos também demonstram que a dissociação da ligação da insulina asparte ao receptor de insulina é equivalente a da insulina humana.

4. CONTRAINDICAÇÕES

- Hipersensibilidade a substância ativa ou a qualquer um dos excipientes (vide seção “Composição”);
- Pacientes apresentando sintomas de hipoglicemia (vide seção “9. Reações Adversas”).

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Antes de viajar entre zonas de fuso horário diferente, o paciente deve procurar orientação médica, já que isso pode significar que o paciente deve usar a insulina e fazer as refeições em períodos diferentes.

Hipoglicemia:

A omissão de uma refeição ou exercício físico não planejado e extenuante pode levar à hipoglicemia.

A hipoglicemia pode ocorrer se a dose de insulina for muito alta em relação à necessidade de insulina (vide seção “9. Reações Adversas” e “10. Superdose”).

Os pacientes cujo controle glicêmico é amplamente melhorado, por exemplo, pela insulino terapia intensificada, podem apresentar uma alteração nos seus sintomas habituais de alerta da hipoglicemia, e devem ser aconselhados de acordo. Os sintomas habituais de alerta podem desaparecer em pacientes com diabetes *mellitus* de longa data.

O momento da hipoglicemia geralmente reflete o perfil de tempo-ação da formulação da insulina administrada. Fiasp® possui um perfil de tempo de ação distinto (vide seção “Mecanismo de ação”) o que impacta o momento da hipoglicemia. Uma consequência da farmacodinâmica do Fiasp® é que se ocorrer a hipoglicemia, ela pode ocorrer mais cedo após uma injeção/infusão quando comparado com outras insulinas prandiais.

Como Fiasp® deve ser administrado no início de uma refeição ou no pós-prandial (dentro de 20 minutos após iniciar uma refeição), o rápido início de ação deve, portanto, ser considerado em pacientes com esvaziamento gástrico atrasado.

Este medicamento não deve ser usado enquanto o paciente apresentar sintomas de hipoglicemia.

População pediátrica

O monitoramento rigoroso da glicemia é recomendado se este medicamento for administrado após o início da última refeição do dia, para evitar hipoglicemia noturna.

Hiperglicemia:

O uso de doses inadequadas ou a descontinuação do tratamento, especialmente em pacientes que necessitam de insulina, pode levar à hiperglicemia e à cetoacidose diabética, condições que são potencialmente letais.

Infusão subcutânea contínua de insulina (CSII):

Defeitos na bomba ou no equipamento de infusão podem levar a um início rápido de hiperglicemia e cetose. A identificação imediata e a correção da causa da hiperglicemia ou cetose são necessárias. Terapia interina com injeção subcutânea pode ser necessária.

Afecções dos tecidos cutâneos e subcutâneos:

Os pacientes devem ser orientados a realizar a rotação contínua do local da injeção para reduzir o risco de desenvolver lipodistrofia e amiloidose cutânea. Existe um risco potencial de absorção retardada de insulina e pior controle glicêmico após injeções de insulina nos locais com essas reações. Foi relatado que uma mudança repentina no local da injeção para uma área não afetada resulta em hipoglicemia. O monitoramento da glicemia é recomendado após a alteração no local de injeção de uma área afetada para uma não afetada, e o ajuste de dose de medicamentos antidiabéticos pode ser considerado.

Doenças concomitantes:

Doenças concomitantes renais, hepáticas ou que afetam as glândulas suprarrenais, hipófise ou tireoide podem exigir modificações na dose de insulina.

Transferência de outras insulinas:

Vide seção “8. Posologia e modo de usar”.

Em combinação com tiazolidinedionas e insulinas:

Casos de insuficiência cardíaca congestiva foram relatados quando as tiazolidinedionas foram usadas em combinação com insulina, especialmente em pacientes com fatores de risco para o desenvolvimento de insuficiência cardíaca congestiva. Isto deve ser considerado se o tratamento com a combinação de tiazolidinedionas e insulina for considerado. Se a combinação for usada, os pacientes devem ser observados para sinais e sintomas de insuficiência cardíaca congestiva, ganho de peso e edema. Tiazolidinedionas devem ser descontinuadas se ocorrer qualquer deterioração nos sintomas cardíacos.

Iniciação da insulina e intensificação do controle glicêmico:

A intensificação ou melhora rápida no controle glicêmico foi associada a um transtorno transitório e reversível de refração oftalmológica, piora da retinopatia diabética, neuropatia periférica aguda dolorosa e edema periférico. No entanto, o controle glicêmico de longo prazo reduz o risco de retinopatia e neuropatia diabética.

Anticorpos contra insulina:

A administração de insulina pode causar a formação de anticorpos contra insulina. Em casos raros, a presença de tais anticorpos contra insulina pode ocasionar a necessidade de ajuste da dose de insulina para corrigir uma tendência para hiper ou hipoglicemia.

Prevenção de misturas acidentais / erros de medicação:

Os pacientes devem ser instruídos a verificar sempre o rótulo da insulina antes de cada injeção, para evitar misturas acidentais entre Fiasp® e outras insulinas.

Os pacientes devem verificar visualmente as unidades da dose antes da administração de Fiasp®. Portanto, o requisito para a autoadministração por pacientes é que eles possam ler a escala de dose. Os pacientes que são cegos ou têm pouca visão devem ser instruídos a sempre obter assistência de outra pessoa que tenha boa visão e esteja treinada na administração de insulinas.

Efeitos na capacidade de dirigir e operar máquinas:

A capacidade do paciente de se concentrar e reagir pode ser prejudicada como resultado da hipoglicemia. Isto pode constituir um risco em situações em que essas habilidades sejam de importância especial (por exemplo, dirigir um carro ou operar máquinas).

Os pacientes devem ser aconselhados a tomar precauções para evitar a hipoglicemia ao dirigir. Isto é particularmente importante para aqueles que têm pouco ou nenhum conhecimento dos sinais de alerta para hipoglicemia ou que têm episódios frequentes de hipoglicemia. A conveniência de dirigir deve ser considerada nessas circunstâncias.

Informações referentes à fertilidade, gravidez e amamentação**Fertilidade:**

Estudos de reprodução em animais não revelaram diferenças entre a insulina asparte e a insulina humana em relação à fertilidade.

Gravidez:

Não há dados disponíveis com o uso de Fiasp® em mulheres grávidas para informar um risco associado ao medicamento para defeitos congênitos maiores e aborto. Informações disponíveis de estudos randomizados-controlados com o uso de insulina asparte durante o segundo trimestre de gravidez não demonstraram uma associação entre a insulina asparte e defeitos congênitos maiores, desfechos adversos materno ou desfechos adversos fetais. Existem riscos para a mãe e o feto associados ao diabetes mal controlado na gravidez.

O controle glicêmico intensificado e o monitoramento de mulheres grávidas com diabetes *mellitus* (diabetes *mellitus* tipo 1, diabetes *mellitus* tipo 2 ou diabetes *mellitus* gestacional) são recomendados durante toda a gravidez e quando pretende-se engravidar. As necessidades de insulina geralmente diminuem no primeiro trimestre e aumentam subsequentemente durante o segundo e terceiro trimestre. Após o parto, normalmente as necessidades de insulina retornam rapidamente aos valores pré-gestacionais.

Categoria de risco na gravidez: A

Este medicamento pode ser utilizado durante a gravidez desde que sob prescrição médica ou do cirurgião-dentista.

Amamentação:

Não existem restrições no tratamento com Fiasp® durante a amamentação. O tratamento da mãe lactante com insulina não apresenta risco ao bebê. No entanto, a dose de Fiasp® pode precisar ser ajustada.

Este medicamento pode causar doping.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Alguns medicamentos são conhecidos por interagir com o metabolismo da glicose.

As substâncias a seguir podem reduzir a necessidade de insulina:

Medicamentos antidiabéticos orais, inibidores da monoaminoxidase (IMAO), betabloqueadores, inibidores da enzima conversora da angiotensina (ECA), salicilatos, esteroides anabolizantes, sulfonamidas e agonista do receptor de GLP-1.

As substâncias a seguir podem aumentar a necessidade de insulina:

Contraceptivos orais, tiazidas, glicocorticoides, hormônios tireoidianos, simpatomiméticos, hormônio do crescimento e danazol.

Os agentes betabloqueadores podem mascarar os sintomas da hipoglicemia.

A octreotida/lanreotida podem aumentar ou diminuir as necessidades de insulina.

O álcool pode intensificar ou reduzir o efeito hipoglicêmico da insulina.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Antes do primeiro uso:

Armazenar sob refrigeração (entre 2°C e 8°C). Mantenha distante do compartimento do congelador. Não congelar. Mantenha o sistema de aplicação tampado para protegê-lo da luz. Este medicamento tem prazo de validade de 30 meses.

Após o primeiro uso ou carregado como reserva:

Válido por 4 semanas, quando armazenado em temperaturas de até 30°C ou sob refrigeração (entre 2°C e 8°C). Não congelar. Mantenha o sistema de aplicação tampado para protegê-lo da luz. Não armazene o produto sob temperaturas acima de 30°C.

Infusão subcutânea contínua de insulina (CSII):

Quando Fiasp® é transferido de um frasco para o reservatório de bombas de infusão, a insulina deve ser substituída pelo menos a cada 6 dias para evitar a sua degradação. Quando em uso com bombas de infusão, Fiasp® deve ser descartado se exposto à temperatura superior à 37 °C.

O equipo de infusão e o local de inserção devem ser trocados de acordo com as instruções do produto fornecidas com o equipo. Não troque o equipo de infusão antes de dormir, a não ser que você possa verificar sua glicemia 1-3 horas após a inserção.

Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.

Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.

A data de validade se refere ao último dia do mês indicado.

Fiasp® é uma solução aquosa injetável límpida e incolor.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

Transporte:

O transporte do medicamento deverá ser realizado através de uma embalagem que proporcione proteção térmica e evite alteração brusca de temperatura, incidência de luz direta e vibração excessiva. No caso de viagens aéreas, não despachar o produto dentro das malas. O compartimento de bagagem dos aviões atinge temperaturas muito baixas, podendo congelar o medicamento.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Método de administração:

Fiasp® FlexTouch® está disponível em um sistema de aplicação preenchido. Fiasp® FlexTouch® pode ser administrado com agulhas de até 8mm de comprimento. O sistema de aplicação foi desenvolvido para ser utilizado com agulhas descartáveis NovoFine®. Fiasp® FlexTouch® administra de 1-80 unidades em incrementos de 1 unidade. Fiasp® FlexTouch® é identificado por cores e vem acompanhado de uma bula contendo instruções detalhadas de uso que devem ser seguidas.

Injeção subcutânea:

Fiasp® é administrado através de injeção subcutânea na parede abdominal, na parte superior do braço ou na coxa. Os locais de injeção devem sempre ser alternados dentro da mesma região para reduzir o risco de lipodistrofia e amiloidose cutânea (vide seções “5. Advertências e Precauções” e “9. Reações Adversas”).

A duração da ação de Fiasp® pode variar de acordo com a dose, local da injeção, fluxo sanguíneo, temperatura e nível de atividade física.

Infusão subcutânea contínua de insulina (CSII):

Fiasp® pode ser usado para infusão subcutânea contínua de insulina (CSII) em bombas adequadas para infusão de insulina. Fiasp® pode ser administrado de acordo com as instruções fornecidas pelo fabricante da bomba, de preferência no abdômen. Os locais de infusão devem ser alternados dentro

da mesma região para reduzir o risco de lipodistrofia. Quando usado com uma bomba de infusão de insulina, Fiasp® não deve ser diluído ou misturado com outras insulinas.

Os pacientes que usam CSII devem ser orientados sobre o uso da bomba com o reservatório e tubo corretos. O equipo de infusão (tubo e cânula) deve ser trocado de acordo com as instruções do produto fornecidas com o equipo de infusão.

Pacientes que administram Fiasp® por CSII devem ser treinados para administrar insulina por injeção e ter a insulino terapia alternativa disponível em caso de falha da bomba.

Uso intravenoso:

Se necessário, Fiasp® pode ser administrado pela via intravenosa por profissionais de saúde.

Para uso intravenoso, Fiasp® deve ser usado em concentrações de 0,5 unidade/mL a 1,0 unidade/mL de insulina asparte em sistemas de infusão usando bolsas de infusão de polipropileno. Fiasp® demonstrou ser estável em temperatura ambiente por 24 horas nos líquidos de infusão, como cloreto de sódio 0,9% ou dextrose 5%. O monitoramento da glicemia é necessário durante a infusão de insulina. Deve-se tomar cuidado para assegurar que a insulina seja injetada na bolsa de infusão e não simplesmente no acesso de entrada da bomba.

Não há dados de segurança e eficácia da utilização intravenosa de Fiasp® em crianças.

Precauções especiais para manuseio e descarte:

As agulhas e Fiasp® FlexTouch® não devem ser compartilhados. O carpule não deve ser preenchido.

Fiasp® não deve ser usado se a solução não estiver límpida e incolor.

Fiasp® não deve ser usado se foi congelado.

O paciente deve descartar a agulha após cada aplicação.

Qualquer resíduo deve ser descartado de acordo com as exigências locais.

Para casos de emergência (hospitalização ou mal funcionamento do sistema de aplicação) em pacientes que utilizam Fiasp®, o medicamento pode ser extraído do sistema de aplicação com a ajuda de uma seringa de 100 U de insulina.

Descarte:

O descarte de agulhas deve ser realizado através de embalagens coletoras resistentes, como latas e plásticos, para eliminar o risco de acidentes e contaminação. Os medicamentos usados, vencidos ou fora de uso, assim como seu sistema de aplicação e as embalagens coletoras contendo as agulhas, devem ser descartados em Postos de Coleta localizados em Farmácias, Drogarias, Postos de Saúde ou Hospitais, que possuem coletores apropriados. O cartucho e a bula, que não possuem contato direto com o medicamento, podem ser descartados no lixo reciclável.

Não tente repor o conteúdo do sistema de aplicação ou reutilizá-lo. Uma vez vazio, ele deve ser descartado.

Incompatibilidades:

Substâncias adicionadas a Fiasp® podem causar a degradação da insulina asparte.

Fiasp® não deve ser diluído ou misturado com outros medicamentos, exceto em casos de fluidos para infusão, conforme descrito no item “Método de administração”.

Posologia:

Fiasp® é uma insulina para administração subcutânea pré-prandial ou pós-prandial (em até 20 minutos após iniciar uma refeição). Além disso, Fiasp® pode ser usado em infusão subcutânea contínua de insulina (CSII) em bombas de infusão ou ser administrado por via intravenosa por profissionais de saúde.

A potência dos análogos da insulina, incluindo Fiasp®, é expressa em unidades. Uma (1) unidade de Fiasp® corresponde a 1 unidade internacional de insulina humana ou 1 unidade de outros análogos da insulina de ação rápida.

A posologia de Fiasp® é individual e determinada de acordo com as necessidades do paciente.

- Terapia por injeção: Fiasp® deve ser usada em combinação com insulina de ação intermediária ou longa administrada pelo menos uma vez ao dia. Em um regime de tratamento basal-bolus,

aproximadamente 50% desta necessidade pode ser fornecida por Fiasp® e o restante pela insulina de ação intermediária ou longa.

- CSII: Fiasp® pode ser usado para infusão subcutânea contínua de insulina (CSII) em bombas. Neste caso, Fiasp® cobrirá a necessidade da insulina bolus (aproximadamente 50%) e da insulina basal.

O monitoramento da glicemia e o ajuste na dose de insulina são recomendados para atingir o controle glicêmico ideal.

A necessidade individual de insulina diária total em adultos, adolescentes e crianças pode variar e é geralmente entre 0,5 e 1,0 unidade/kg/dia.

O ajuste da dose pode ser necessário se os pacientes aumentarem a atividade física, modificarem a sua dieta habitual ou durante doença concomitante. Os níveis glicêmicos devem ser monitorados de modo adequado sob essas condições.

O início de ação mais rápido deve ser considerado ao prescrever Fiasp® (vide seção “3. Características farmacológicas”).

Iniciação

Pacientes com diabetes *mellitus* tipo 1:

A dose inicial recomendada de Fiasp® em pacientes com diabetes *mellitus* tipo 1 sem tratamento prévio com insulina é de aproximadamente 50% da dose total de insulina diária e deve ser dividida entre cada refeição diária. O restante da dose total de insulina diária deve ser administrado como insulina de ação intermediária ou longa. Como regra geral, 0,2 a 0,4 unidades de insulina por quilograma de peso corporal podem ser usadas para calcular a dose inicial de insulina diária total em pacientes com diabetes *mellitus* tipo 1 sem tratamento prévio com insulina.

Pacientes com diabetes *mellitus* tipo 2:

A dose inicial sugerida é de 4 unidades em uma ou mais refeições. O número de injeções e a titulação subsequente dependerão do alvo glicêmico individual.

Transferência de outra insulina

Recomenda-se o monitoramento glicêmico rigoroso durante a transferência de outras insulinas para uso na hora da refeição e nas semanas iniciais seguintes.

A conversão de outra insulina para uso na hora da refeição pode ser feita unidade por unidade. Devido ao início mais rápido de ação da insulina, Fiasp® deve ser injetado no início de uma refeição ou depois (em até 20 minutos após o início de uma refeição).

A transferência de um paciente de outro tipo, marca ou fabricante de insulina para Fiasp® deve ser feita sob supervisão médica e pode resultar na necessidade para uma modificação na dose.

Doses e horários das insulinas de ação intermediária ou longa concomitantes ou outro tratamento antidiabético concomitante podem precisar ser ajustados.

Pacientes com diabetes *mellitus* tipo 2

O ajuste de Fiasp® pode ser considerado diariamente com base no AMG (Automonitoramento Glicêmico) na hora da refeição e na hora de dormir do dia anterior de acordo com a Tabela 6.

- O Fiasp® pré-desjejum deve ser ajustado de acordo com o AMG pré-almoço do dia anterior.
- O Fiasp® pré-almoço deve ser ajustado de acordo com o AMG pré-jantar do dia anterior.
- O Fiasp® pré-jantar deve ser ajustado de acordo com o AMG na hora de dormir no dia anterior.

Tabela 6. Ajuste de dose

| Glicemia na hora da refeição ou na hora de dormir | | Ajuste na dose |
|---|----------|----------------|
| mmol/L | mg/dL | Unidade |
| < 4,0 | < 71 | -1 |
| 4,0 – 6,0 | 71 - 108 | Sem ajuste |
| > 6,0 | > 108 | +1 |

Idosos (≥ 65 anos de idade)

A segurança e eficácia de Fiasp® foram estabelecidas em pacientes idosos. Recomenda-se o monitoramento rigoroso da glicemia, e a dose de insulina deve ser ajustada individualmente (vide seção “3. Características Farmacológicas” e seção “2. Resultados de Eficácia”).

Insuficiência renal e hepática

A insuficiência renal ou hepática pode reduzir as necessidades de insulina do paciente. Em pacientes com insuficiência renal ou hepática, o monitoramento glicêmico deve ser intensificado e a dose ajustada individualmente (vide seção “3. Características Farmacológicas”).

População pediátrica

Fiasp® pode ser usado por adolescentes e crianças a partir de 1 ano de idade (vide seção “2. Resultados de eficácia”), substituindo a insulina humana regular quando um início de ação rápido for necessário, por exemplo, nos horários de aplicação da insulina prandial (vide seção “3. Características farmacológicas”, itens “Propriedade farmacodinâmicas” e “Propriedades farmacocinéticas”). Fiasp® não foi avaliado para uso em crianças abaixo de 1 ano de idade e em crianças com diabetes *mellitus* tipo 2.

Não há experiência clínica com o uso de Fiasp® em crianças menores de 2 anos de idade.

Recomenda-se que Fiasp® seja administrado antes da refeição (0-2 minutos), com a flexibilidade de administrar em até 20 minutos após o início da refeição, quando existe incerteza sobre o consumo alimentar.

Dose esquecida

Pacientes em tratamento basal-bolus que esqueceram uma dose na hora da refeição devem ser aconselhados a monitorar o seu nível glicêmico para decidir se uma dose de insulina é necessária. Os pacientes devem retomar o seu esquema habitual de dose na próxima refeição.

Instruções de uso de Fiasp® FlexTouch® 100 U/mL

Para vídeos e esclarecimentos quanto ao uso correto, como complementação às instruções descritas abaixo, utilize o QR code disponibilizado no cartucho do medicamento ou visite a página: fiaspflextouch.novonordiskbrasil.com

Atenção: a versão de bula disponibilizada pelo QR code e endereço acima pode não ser a mesma versão desta bula, em razão de atualizações mais recentes. A bula disponível através do QR code corresponde à versão mais atual.

Leia estas instruções com atenção antes de utilizar seu sistema de aplicação FlexTouch®. Se você não seguir cuidadosamente as instruções, você pode receber muito pouco ou muita insulina, o que pode levar a um nível de açúcar no sangue muito alto ou muito baixo.

Não inicie o uso do sistema de aplicação sem antes ter recebido treinamento de seu médico ou enfermeiro. Comece verificando seu sistema de aplicação para **ter certeza que ele contém Fiasp® 100 U/mL** e então, veja as ilustrações a seguir para conhecer as diferentes partes de seu sistema de aplicação e agulha.

Se você for cego ou tiver visão reduzida e não puder ler o contador de dose do sistema de aplicação, não o utilize sem ajuda. Peça ajuda a uma pessoa com boa visão, que tenha sido treinada para utilizar o sistema de aplicação preenchido FlexTouch®.

Seu sistema de aplicação já vem preenchido com 300 unidades de insulina. Você pode selecionar até no **máximo 80 unidades por dose, em incrementos de 1 unidade.**

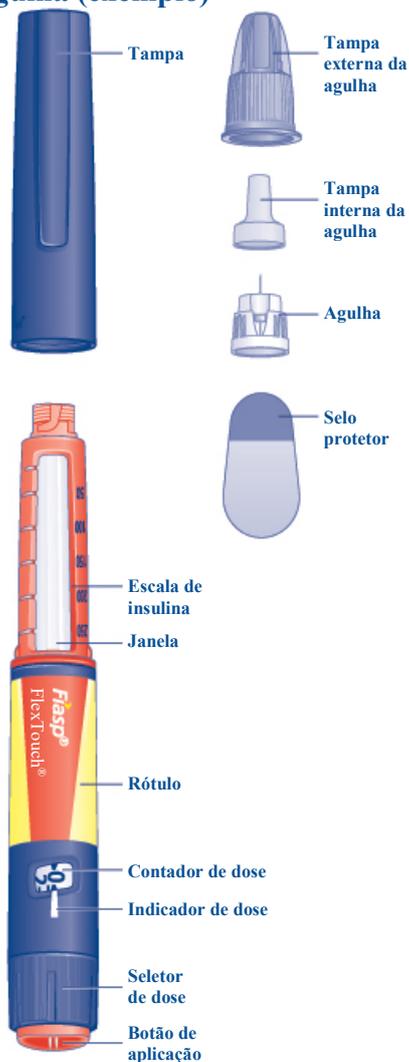
Fiasp® FlexTouch® pode ser administrado com agulhas de até 8 mm de comprimento. O seu sistema de aplicação foi desenvolvido para ser utilizado com agulhas descartáveis NovoFine®.

As agulhas não estão incluídas na embalagem de Fiasp® FlexTouch®.

 **Informação importante**

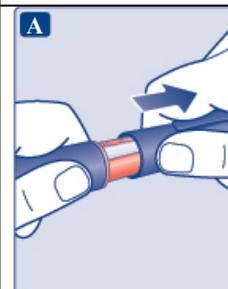
Preste atenção especial a estas observações, uma vez que são importantes para o uso seguro do sistema de aplicação.

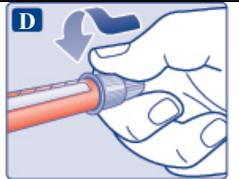
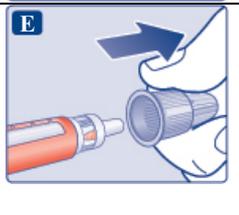
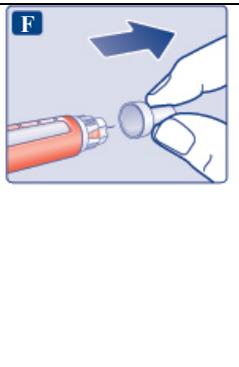
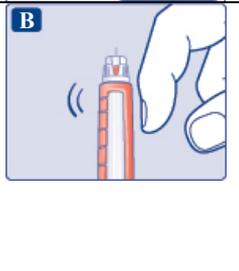
**Fiasp®
FlexTouch® (sistema de
aplicação preenchido) e
agulha (exemplo)**



1 Prepare seu sistema de aplicação com uma agulha nova

- **Verifique o nome e a concentração no rótulo** de seu sistema de aplicação, para ter certeza que ele contém Fiasp® 100U/mL. Isto é especialmente importante se você faz uso de mais de um tipo de insulina. Se você aplicar o tipo errado de insulina, seu nível de açúcar pode ficar muito alto ou baixo.
- **Retire a tampa do sistema de aplicação.**



| | |
|--|---|
| <ul style="list-style-type: none"> • Verifique se a insulina no seu sistema de aplicação está límpida e incolor. Observe através da janela do sistema de aplicação. Se a insulina estiver turva, não utilize o sistema de aplicação. |  |
| <ul style="list-style-type: none"> • Pegue uma agulha nova e retire o selo protetor. |  |
| <p>Certifique-se de colocar a agulha corretamente.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Rosqueie a agulha no sistema de aplicação. • Gire até que esteja firme. |  |
| <p>A agulha é coberta por duas tampas. Você deve remover ambas as tampas. Se você esquecer de remover ambas as tampas, você não injetará insulina.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Puxe a tampa externa da agulha e a guarde para ser usada depois. Você precisará dela após a injeção, para remover a agulha do sistema de aplicação com segurança. |  |
| <ul style="list-style-type: none"> • Puxe a tampa interna da agulha e jogue fora. Se você tentar colocá-la novamente, você poderá se ferir acidentalmente com a agulha. Uma gota de insulina poderá aparecer na ponta da agulha. Isto é normal, mesmo assim, você ainda deve verificar o fluxo de insulina. Não rosqueie uma agulha nova ao seu sistema de aplicação até que você esteja pronto para aplicar sua injeção. <p>⚠ Sempre utilize uma agulha nova para cada injeção. Isto reduz o risco de entupimento da agulha, vazamento de insulina, contaminação, infecção e dosagem imprecisa.</p> <p>⚠ Nunca utilize uma agulha entortada ou danificada.</p> |  |
| <p>2. Verifique o fluxo de insulina</p> <ul style="list-style-type: none"> • Verifique sempre o fluxo de insulina antes de iniciar. Isto te ajuda a ter certeza de que você receberá a dose completa de insulina. • Gire o seletor de dose para selecionar 2 unidades. Certifique-se de que o contador de dose esteja mostrando 2. |  |
| <ul style="list-style-type: none"> • Segure o sistema de aplicação com a agulha apontada para cima. Bata suavemente na parte superior do sistema de aplicação algumas vezes para permitir que as bolhas de ar subam para o topo. |  |

- **Pressione e segure o botão de aplicação** até que o contador de dose retorne para “0” (zero). O “0” (zero) deve estar alinhado com o indicador da dose. Uma gota de insulina deve aparecer na ponta da agulha.

Uma pequena bolha de ar poderá permanecer na ponta da agulha, mas esta não será injetada.

Se nenhuma gota aparecer, repita as etapas **2A** a **2C** por até 6 vezes. Se ainda não houver uma gota, troque a agulha e repita as etapas **2A** a **2C** mais uma vez.

Se mesmo assim uma gota de insulina ainda não aparecer, descarte o sistema de aplicação e utilize um novo.

- ⚠ **Sempre se certifique de que uma gota aparece** na ponta da agulha antes de utilizar um sistema de aplicação. Isto garante o fluxo correto de insulina.
Se nenhuma gota aparecer, você **não** injetará nenhuma insulina, mesmo que o contador de dose esteja se movendo. **Isto pode indicar que a agulha esteja entupida ou danificada.**
- ⚠ **Sempre verifique o fluxo antes da aplicação.** Se você não verificar o fluxo, você pode receber uma dose menor, ou até mesmo nenhuma dose de insulina. Isso pode levar a um alto nível de açúcar no sangue.



3. Selecione sua dose

- **Assegure-se de que o contador de dose mostre “0” (zero) antes de iniciar.**
O “0” (zero) deve estar alinhado com o indicador de dose.
- **Gire o seletor de dose para selecionar a dose que você precisa**, como orientado pelo seu médico ou enfermeiro.

Se você selecionar uma dose errada, você pode girar o seletor de dose para frente ou para trás para corrigir a dose.

O sistema de aplicação pode selecionar doses de no máximo 80 unidades.

O seletor de dose altera o número de unidades selecionadas.

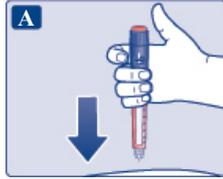
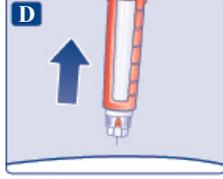
Apenas o contador e o indicador de dose mostrarão quantas unidades você selecionou por dose.

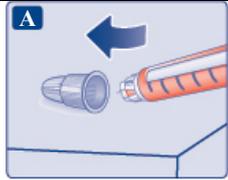
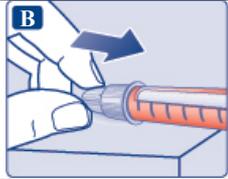
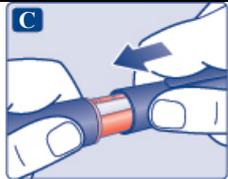
Você pode selecionar até 80 unidades por dose. No caso de seu sistema de aplicação conter menos que 80 unidades, o contador de dose para antes, no número de unidades que restam.

O seletor de dose faz um clique diferente quando girado para frente, para trás ou se passa o número de unidades restante. Não conte os cliques do sistema de aplicação.

- ⚠ **Sempre utilize o contador de dose e o indicador de dose para ver quantas unidades você selecionou antes de aplicar a insulina.** Não conte os cliques do sistema de aplicação. Se você selecionar e aplicar uma dose incorreta, seu nível de açúcar no sangue pode aumentar ou diminuir muito.



| | |
|--|---|
| <p>Não utilize a escala de insulina. Ela mostra apenas a quantidade aproximada de insulina que resta em seu sistema de aplicação.</p> | |
| <p>4. Injete sua dose</p> <ul style="list-style-type: none"> • Insira a agulha em sua pele conforme demonstrado por seu médico ou enfermeiro. • Certifique-se de que você pode ver o contador de dose. Não o cubra com seus dedos. Isto pode interromper a injeção. |  |
| <ul style="list-style-type: none"> • Pressione e segure o botão de aplicação. Observe o contador de dose retornar para o “0” (zero). O “0” (zero) deve estar alinhado ao indicador de dose. Você poderá então ouvir ou sentir um clique. • Continue pressionando o botão de aplicação enquanto mantém a agulha na sua pele. |  |
| <ul style="list-style-type: none"> • Conte lentamente até 6 enquanto mantém o botão de aplicação pressionado. • Se a agulha for removida antes, você poderá ver um fluxo de insulina saindo da ponta da agulha. Se isto ocorrer, significa que a dose completa não foi aplicada e você deverá aumentar a frequência da verificação do seu nível de açúcar no sangue. |  |
| <ul style="list-style-type: none"> • Retire a agulha de sua pele. Você pode então soltar o botão de aplicação. Se aparecer um pouco de sangue no local da injeção, pressione suavemente. Não esfregue a área. <p>Você poderá ver uma gota de insulina na ponta da agulha após a injeção. Isto é normal e não afeta sua dose.</p> <p>⚠ Sempre observe o contador de dose para saber quantas unidades está injetando. Segure o botão de aplicação até que o contador de dose mostre “0” (zero). Se o contador de dose não retornar ao zero, isso significa que a dose total selecionada não foi aplicada, o que pode levar a um aumento do nível de açúcar no sangue.</p> <p>Como identificar uma agulha entupida ou danificada?</p> <ul style="list-style-type: none"> • Se o “0” (zero) não aparecer no contador de dose após pressionar continuamente o botão de aplicação, você pode ter utilizado uma agulha entupida ou danificada. • Neste caso - você não recebeu o medicamento - mesmo que o contador de dose tenha se movido em relação à dose que você selecionou inicialmente. <p>O que fazer quando a agulha estiver entupida? Troque a agulha conforme descrito na seção 5 e repita todas as etapas a partir da seção “1: Prepare seu sistema de aplicação com uma agulha nova”. Certifique-se de selecionar a dose completa que você precisa.</p> <p>Nunca toque o contador de dose ao injetar. Isto pode interromper a injeção.</p> |  |

| | |
|---|--|
| <p>5. Após sua injeção</p> <ul style="list-style-type: none"> • Sempre descarte a agulha após cada injeção. Isso reduz o risco de contaminação, infecção, vazamento de insulina, dosagem imprecisa e entupimento da agulha. Se a agulha estiver entupida, você não injetará nenhuma insulina. • Direcione a ponta da agulha para a tampa externa da agulha sob uma superfície plana, sem tocar na agulha ou na tampa externa da agulha. |  |
| <ul style="list-style-type: none"> • Assim que a agulha estiver tampada, empurre cuidadosamente a tampa externa da agulha completamente. • Desrosque a agulha e descarte-a cuidadosamente. |  |
| <ul style="list-style-type: none"> • Coloque a tampa em seu sistema de aplicação após cada uso para proteger a insulina da luz. <p>Quando o sistema de aplicação estiver vazio, descarte-o sem a agulha rosqueada, conforme instruído por seu médico, enfermeiro, farmacêutico ou pela autoridade sanitária local.</p> <ul style="list-style-type: none"> ⚠ Nunca tente colocar a tampa interna da agulha novamente na agulha. Você poderá se ferir com a agulha. ⚠ Sempre retire a agulha de seu sistema de aplicação após cada injeção e armazene seu sistema de aplicação sem a agulha rosqueada. Isto reduz o risco de entupimento da agulha, contaminação, infecção, vazamento de insulina e dosagem imprecisa. |  |
| <p>6. Quanto resta de insulina?</p> <ul style="list-style-type: none"> • A escala do sistema de aplicação lhe mostra aproximadamente quanto de insulina resta no sistema. |  <p>Aproximadamente o quanto resta de insulina</p> |
| <ul style="list-style-type: none"> • Para verificar precisamente a quantidade de insulina que resta, utilize o contador de dose: <p>Gire o seletor de dose até que o contador de dose pare.</p> <p>Se o contador de dose exibir 80, isso significa que restam pelo menos 80 unidades em seu sistema de aplicação. Se o contador de dose mostrar menos que 80, o número mostrado é o número de unidades restantes no seu sistema de aplicação.</p> <p>Gire o seletor de dose de volta até o contador de dose mostrar “0” (zero).</p> <p>Se você precisar de mais insulina do que a quantidade restante em seu sistema de aplicação, você poderá dividir sua dose entre dois sistemas de aplicação.</p> <ul style="list-style-type: none"> ⚠ Tome muito cuidado para calcular corretamente se você estiver dividindo sua dose. Se você tiver dúvida para dividir sua dose, injete a dose completa com um sistema de aplicação novo. Se você dividir sua dose incorretamente, você injetará uma dose maior ou menor de insulina e isso pode aumentar ou diminuir seu nível de açúcar no sangue. |  <p>Exemplo</p> <p>Contador de dose parado: 16 unidades restantes</p> |

⚠ Informações importantes adicionais

- **Sempre mantenha o sistema de aplicação com você.**
- **Sempre carregue um sistema de aplicação extra e agulhas novas**, para usá-los em casos de perda ou danificação.
- Sempre mantenha seu sistema de aplicação e agulhas **fora da vista e alcance de outros**, principalmente crianças.
- **Nunca compartilhe** seu sistema de aplicação com outras pessoas. Seu medicamento pode ser prejudicial para a saúde delas.
- **Nunca compartilhe seu sistema de aplicação e suas agulhas** com outras pessoas. Isso poderá levar à infecção cruzada.
- Os cuidadores devem ser **muito cautelosos ao manusear agulhas usadas** - para reduzir o risco de lesões e infecção cruzada.

Cuidados com seu sistema de aplicação

Trate seu sistema de aplicação com cuidado. O manuseio descuidado ou uso indevido pode causar dosagem imprecisa, o que pode levar a um nível de açúcar no sangue muito alto ou muito baixo.

- **Nunca deixe o sistema de aplicação no carro** ou em outro lugar que possa ficar exposto a muito calor ou muito frio.
- **Não exponha seu sistema de aplicação à poeira, sujeira ou líquidos.**
- **Não lave, mergulhe ou lubrifique seu sistema de aplicação.** Se necessário, limpe-o com um detergente suave em um pano úmido.
- **Não derrube seu sistema de aplicação** ou bata contra superfícies duras. Se você derrubar ou suspeitar de algum problema, rosqueie uma agulha nova e verifique o fluxo de insulina antes de injetar.
- **Não tente preencher o conteúdo do sistema de aplicação.** Uma vez vazio, ele deve ser descartado.
- **Não tente consertar seu sistema de aplicação** ou desmontá-lo.

9. REAÇÕES ADVERSAS

As reações adversas listadas nesta seção são consideradas esperadas para este medicamento.

Resumo do perfil de segurança

A reação adversa relatada com mais frequência durante o tratamento foi a hipoglicemia (vide item “Descrição das reações adversas selecionadas”).

Reações adversas de estudos clínicos

As reações adversas listadas a seguir são baseadas em dados de seis estudos confirmatórios terapêuticos em adultos. Fiasp® foi comparado a NovoRapid® em cinco destes estudos, e comparado com insulina basal somente em um estudo. Nos seis estudos, 2163 pacientes foram tratados com Fiasp®; 1707 com diabetes *mellitus* tipo 1, dos quais 261 usando CSII, e 456 com diabetes *mellitus* tipo 2 (vide seção “2. Resultados de eficácia” para mais detalhes sobre os estudos). As reações adversas são classificadas de acordo com a Classe de Sistemas de Órgãos MedDRA. As categorias de frequência são definidas de acordo com a seguinte convenção: Muito comum ($\geq 1/10$); comum ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); incomum ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), rara ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$); muito rara ($< 1/10.000$) e frequência desconhecida (não pode ser estimada com os dados disponíveis).

Tabela 7. Reações adversas dos estudos clínicos

| Classe de Sistema de Órgãos MedDRA | Muito comum | Comum | Incomum |
|------------------------------------|-------------|-------|--------------------|
| Distúrbios do sistema imunológico | | | Hipersensibilidade |

| | | | |
|--|--------------|-------------------------------------|---------------|
| Distúrbios metabólicos e nutricionais | Hipoglicemia | | |
| Distúrbios cutâneos e subcutâneos | | Manifestações cutâneas alérgicas | Lipodistrofia |
| Distúrbios gerais e condições do local de aplicação | | Reações no local da injeção/infusão | |

Reações adversas de pós-comercialização

As reações adversas listadas a seguir são baseadas em dados de pós-comercialização e são classificadas de acordo com a Classe de Sistemas de Órgãos MedDRA.

Tabela 8. Reações adversas de pós-comercialização

| Classe de Sistema de Órgãos MedDRA | Muito comum | Comum | Incomum | Desconhecido |
|--|-------------|-------|---------|--------------------|
| Afecções dos tecidos cutâneos e subcutâneos | | | | Amiloidose cutânea |

Descrição das reações adversas selecionadas

Reações alérgicas

Manifestações cutâneas alérgicas relatadas com Fiasp® (1,8% vs. 1,5% para comparador) incluem eczema, erupção cutânea, erupção cutânea prurítica, urticária e dermatite.

Com Fiasp®, reações de hipersensibilidade generalizada (manifestadas por erupção cutânea generalizada e edema facial) foram relatadas como incomum (0,2% vs. 0,3% para comparador).

Com base nos dados obtidos após comercialização, formas graves de reações alérgicas sistêmicas podem ocorrer. Reações alérgicas do tipo imediato à insulina em si ou aos excipientes podem potencialmente ser de risco à vida.

Hipoglicemia

Hipoglicemia pode ocorrer se a dose de insulina for muito alta em relação à necessidade de insulina. Hipoglicemia grave pode levar à inconsciência e/ou convulsões e pode resultar em comprometimento temporário ou permanente da função cerebral ou até mesmo morte. Os sintomas de hipoglicemia geralmente ocorrem repentinamente. Eles podem incluir suores frios, pele pálida fria, fadiga, nervosismo ou tremor, ansiedade, cansaço ou fraqueza incomum, confusão, dificuldade de concentração, sonolência, fome excessiva, alterações de visão, cefaleia, náusea e palpitação. O tempo de hipoglicemia geralmente reflete o perfil tempo-ação da formulação de insulina administrada. Fiasp® possui um perfil de ação diferenciado (vide seção “Propriedades Farmacocinéticas/Propriedades Farmacodinâmicas”), que afeta o tempo de hipoglicemia. Uma consequência da farmacodinâmica do Fiasp® é que, se houver hipoglicemia, pode ocorrer mais cedo após uma injeção/infusão de Fiasp® em comparação com outras insulinas prandiais.

Tabela 9 - Proporção (%) de pacientes pediátricos que apresentaram hipoglicemia

| | Proporção (%) de pacientes pediátricos que apresentaram hipoglicemia | | |
|---------------------|--|--|--|
| | FIASP® pré-prandial + Insulina degludeca (N=261) | FIASP® pós-prandial + Insulina degludeca (N=258) | NovoRapid® pré-prandial + Insulina degludeca (N=258) |
| Hipoglicemia geral | 96,2 | 96,9 | 96,5 |
| Hipoglicemia grave* | 1,1 | 3,1 | 1,6 |

* Hipoglicemia grave de acordo com a classificação da ISPAD (do inglês *International Society for Pediatric and Adolescent Diabetes*): episódio hipoglicêmico associado a neuroglicopenia grave,

geralmente resultando em coma ou convulsão e necessitando de terapia parenteral (glucagon ou glicose intravenosa).

Afecções dos tecidos cutâneos e subcutâneos

Lipodistrofia (incluindo lipohipertrofia, lipoatrofia) e amiloidose cutânea pode ocorrer no local da injeção e retardar a absorção local de insulina. Lipodistrofia foi relatada no local da injeção/infusão em pacientes tratados com Fiasp® (0,5% vs. 0,2% no comparador). A rotação contínua do local da injeção dentro de uma determinada região pode ajudar a reduzir ou prevenir essas reações (vide seção “5. Advertências e Precauções”).

Reações no local da aplicação

Reações no local da injeção (incluindo erupção cutânea, rubor, inflamação, dor e hematoma) foram relatadas em pacientes tratados com Fiasp® (1,3% vs. 1,0% no comparador). Reações no local da infusão (incluindo rubor, inflamação, irritação, dor, hematoma e coceira) foram relatadas em pacientes tratados com Fiasp® (10,0% vs 8,3% no comparador). Essas reações são geralmente leves e transitórias e normalmente desaparecem durante o tratamento continuado.

População pediátrica

A eficácia e segurança foram investigadas em um estudo terapêutico confirmatório com crianças de 2 a 18 anos de idade, com diabetes *mellitus* tipo 1. No estudo, 519 pacientes foram tratados com Fiasp®. No geral, a frequência, o tipo e a gravidade das reações adversas na população pediátrica não indicaram diferenças quanto à experiência na população adulta. Lipodistrofia (incluindo lipohipertrofia, lipoatrofia) no local da injeção foi relatada mais frequentemente no estudo com pacientes pediátricos em comparação com os estudos com adultos (veja acima). Na população pediátrica, lipodistrofia foi relatado com frequência de 2,1% para pacientes em uso de Fiasp® *versus* 1,6% para pacientes em uso de NovoRapid®.

Outras populações especiais

Com base nos resultados de estudos clínicos, a frequência, tipo e gravidade das reações adversas observadas em pacientes idosos e em pacientes com comprometimento renal ou hepático não indicam diferenças na experiência mais ampla na população geral. Fiasp® foi administrado a pacientes idosos para investigação das propriedades farmacocinéticas (vide seção “3. Características Farmacológicas”).

Imunogenicidade

Como para todas as terapias derivadas de proteínas, existe um potencial de imunogenicidade. A detecção da formação de anticorpos é altamente dependente da sensibilidade e especificidade do teste e pode ser influenciada por diversos fatores, como: metodologia do teste, manuseio da amostra, tempo de coleta da amostra, medicação concomitante e doença pré-existente. Por estes motivos, a comparação da incidência de anticorpos contra Fiasp® nos estudos descritos abaixo com a incidência de anticorpos em outros estudos ou contra outros produtos pode ser enganosa.

Em um estudo de 26 semanas com pacientes adultos com diabetes tipo 1, entre os 763 pacientes que receberam Fiasp®, 97,2% resultaram positivos para anticorpos anti-insulina (IAA) de reação cruzada pelo menos uma vez durante o estudo, incluindo 90,3% que resultaram positivos no início do estudo. Um total de 24,8% dos pacientes que receberam Fiasp® resultaram positivo para anticorpos ADA (do inglês *anti-drugs antibodies*) de insulina asparte pelo menos uma vez durante o estudo, incluindo 17,3% que foram positivos no início do estudo.

Em um estudo de 26 semanas com pacientes pediátricos com diabetes tipo 1, entre os 519 pacientes que receberam Fiasp®, 97,1% resultaram positivos para anticorpos anti-insulina (IAA) de reação cruzada pelo menos uma vez durante o estudo, incluindo 94,6% que resultaram positivos no início do estudo. Um total de 19,1% dos pacientes que receberam Fiasp® resultaram positivo para anticorpos ADA (do inglês *anti-drugs antibodies*) de insulina asparte pelo menos uma vez durante o estudo, incluindo 16,0% que foram positivos no início do estudo.

Atenção: este produto é um medicamento novo e, embora as pesquisas tenham indicado eficácia e segurança aceitáveis, mesmo que indicado e utilizado corretamente, podem ocorrer eventos adversos imprevisíveis ou desconhecidos. Nesse caso, notifique os eventos adversos pelo Sistema VigiMed, disponível no Portal da Anvisa.

10. SUPERDOSE

As reações adversas listadas nesta seção são consideradas esperadas com o uso deste medicamento. Uma superdose específica para insulina não pode ser definida, no entanto, a hipoglicemia pode se desenvolver ao longo de estágios sequenciais se um paciente receber mais insulina do que o necessário:

Os episódios hipoglicêmicos leves podem ser tratados por administração oral de glicose ou outros produtos contendo açúcar. Recomenda-se, portanto, que o paciente com diabetes sempre carregue produtos contendo glicose.

Episódios hipoglicêmicos graves, em que o paciente não pode se tratar, podem ser tratados com glucagon (0,5 a 1 mg), administrado por via intramuscular ou subcutânea por uma pessoa treinada, ou com glicose administrada por via intravenosa por um profissional de saúde. A glicose deve ser administrada por via intravenosa se o paciente não responder ao glucagon dentro de 10 a 15 minutos. Após recobrar a consciência, recomenda-se a administração de carboidratos orais ao paciente para prevenir uma recidiva.

Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.

DIZERES LEGAIS

Registro MS 1.1766.0035

Farm. Resp.: Laura F. O. Azevedo

CRF/SP nº 100487

Fabricado por:

Novo Nordisk A/S

Bagsværd, Dinamarca

ou

Novo Nordisk Pharm. Industries, LP

Clayton, Estados Unidos da América

Importado por:

Novo Nordisk Farmacêutica do Brasil Ltda.

Rua Francisco Munõz Madrid, 625

São José dos Pinhais/PR

Registrado por:

Novo Nordisk Farmacêutica do Brasil Ltda.

Avenida Francisco Matarazzo, 1350

São Paulo/SP

CNPJ: 82.277.955/0001-55

SAC: 0800 0144488

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

Esta bula foi aprovada pela ANVISA em 27/09/2022.



Fiasp®, *FlexTouch®* e *NovoFine®* são marcas registradas de propriedade da Novo Nordisk A/S, Dinamarca.

© 2022
Novo Nordisk A/S