

INFORME ESTÀNDARD

INSULINA ASPART

Nom comercial: Novo Rapid [®] , Novo Rapid Penfill [®] , Novo Rapid Novolet [®] .	Laboratori fabricant: Novo Nordisk Pharma.
Composició: INSULINA ASPART 100 U/ml.	Forma farmacèutica: solució injectable en vial, solució injectable en cartutxos, solució injectable en xeringa precarregada.

INDICACIONS APROVADES:

Tractament de pacients amb diabetis *mellitus* (DM) tipus 1 i tipus 2.

MECANISME D'ACCIÓ:

La insulina aspart és un anàleg de la insulina humana d'acció ràpida. Té un efecte hipoglucemiant que facilita l'assimilació de la glucosa, lligant-se als receptors de la insulina en les cèl·lules dels músculs i del greix i inhibint, al mateix temps, la producció hepàtica de glucosa.

DADES FARMACOCINÈTIQUES:

La insulina aspart (IA) es caracteritza per un canvi de l'aminoàcid prolina en la posició B 28 per l'àcid aspàrtic, que redueix la tendència natural de la insulina humana soluble (IHS) a formar hexàmers i afavoreix una absorció molt més ràpida de l'IA des del teixit subcutani.

La seva acció, quan s'administra per via subcutània, s'inicia als 10-20 minuts. El seu efecte màxim s'assoleix a les 1-3 h i la durada d'acció és de 3-5 h¹.

En diferents assaigs clínics en voluntaris sans²⁻⁷ l'IA va presentar un inici d'acció més ràpid que la IHS assolint una $C_{m\grave{a}x}$ d'aproximadament el doble que la IHS en la meitat de temps i amb una durada d'acció més breu que la IHS.

La velocitat d'absorció és més lenta en els pacients DM tipus 2, i s'obté una $C_{m\grave{a}x}$ amb nivells més baixos, amb un $t_{m\grave{a}x}$ més llarg, d'aproximadament 60 minuts¹.

En un assaig clínic en nens de 6 a 12 anys (n=9) i adolescents de 13 a 17 anys (n=9), amb DM tipus 1, es va observar que l'IA diferia de la IHS en les seves propietats farmacocinètiques de forma similar a l'observada en els adults. L'IA s'absorbia ràpidament en tots dos grups d'edat amb un $t_{m\grave{a}x}$ de 40-50 min similar al dels adults i amb una $C_{m\grave{a}x}$ d'aproximadament el doble de l'obtinguda amb la IHS (881 vs 422 pmol/l ; $p < 0,001$). Es va observar una relació entre l'edat i la $C_{m\grave{a}x}$ d'insulina amb valors significativament superiors en els adolescents tant per a l'IA com per a la IHS⁹.

Fins ara no hi ha estudis que hagin investigat les propietats farmacocinètiques en persones grans, ni en pacients amb disfuncions renals o hepàtiques. Tampoc no se n'han fet en nens de menys de 6 anys ni en dones embarassades.

POSOLOGIA I FORMA D'ADMINISTRACIÓ:

Les dosis d'insulina han de ser individualitzades i s'han d'establir en cada cas, segons les necessitats de cada pacient. Normalment cal utilitzar-la en combinació amb insulina d'acció intermèdia o retardant, administrada almenys una vegada al dia.

Les necessitats individuals d'insulina solen ser de 0,5 a 1,0 U / kg de pes / dia. Si s'administra en relació amb els àpats, un 50-70% dels requeriments diaris poden procedir d'insulina d'acció ràpida com és l'IA i la resta d'insulina d'acció intermèdia o retardant.

També cal tenir en compte que caldrà ajustar la dosi si el pacient intensifica l'exercici físic o bé si canvia la dieta habitual.

S'administra en injecció subcutània immediatament abans dels àpats.

DADES D'EFICÀCIA:

Estudis en pacients diabètics tipus 1

En 2 assaigs clínics^{10,11} paral·lels oberts i multicèntrics, de 6 i 12 mesos de durada, que incloïen 1.070 i 882 pacients adults respectivament, l'IA administrada abans dels àpats es va comparar amb la IHS administrada 30 minuts abans dels àpats.

Els valors de l'hemoglobina glicosilada (HbA_{1c}) als 6 i 12 mesos, respectivament, van ser lleugerament inferiors en els pacients tractats amb IA que en els tractats amb IHS (7,88% vs 8,00 % ; p<0,02 i 7,78% vs 7,91 % ; p=0,046).

Aquesta lleugera millora en l' HbA_{1c} en part podria ser atribuïda a l'increment de la dosi de la insulina NPH basal en els pacients en tractament amb IA (0,025 U/kg; 95% IC 0,017-0,033 ; p<0,0001 i 0,018 U/kg ; 95% IC 0,004-0,033 ; p<0,011).

L'IA va presentar una millora significativa en el control de la glucèmia postprandial amb diferències d'entre 0,6-1,2 mmol/l respecte a la IHS¹⁰.

En altres 3 estudis^{8,12,13} amb un disseny creuat en 148 pacients adults, l'IA administrada abans dels àpats (IA₀) i 15 minuts després dels àpats (IA₊₁₅) es va comparar amb la IHS administrada abans dels àpats (IHS₀), 15 (IHS₋₁₅) i 30 (IHS₋₃₀) minuts abans dels àpats.

Les fluctuacions de la glucèmia van ser significativament menors en els pacients tractats amb IA.

L'eficàcia de l'IA₀ va ser comparable a la de la IHS₋₃₀ en el control glucèmic⁸ i superior estadísticament respecte a la resta de tractaments^{8,12,13}.

En l'estudi de Home et al.¹² el control glucèmic diürn (8,30h-17h) va ser millor en els pacients tractats amb IA però els nivells de glucosa nocturns (23-8h) van ser superiors en els pacients tractats amb IHS.

L'IA administrada 15 minuts després dels àpats va presentar un control glucèmic comparable amb la IHS administrada 15 minuts abans dels àpats¹³.

Estudis en pacients diabètics tipus 2

En un estudi creuat en 22 pacients adults, l'IA va presentar un control glucèmic millor que la IHS administrada abans dels àpats (p<0,02) i un efecte equivalent al de la IHS administrada 30 minuts abans del àpat¹⁴.

En un altre assaig clínic, del qual només es disposa del resum, en 182, pacients de 6 mesos de durada, els valors de l'HbA_{1c} van ser similars entre IA i IHS (7,7% +/- 0,1 vs 7,8 % +/- 0,1; p =

0,368). Malgrat que les dues insulines van ser administrades abans dels àpats no s'especifica el temps en relació amb aquests, des de la seva administració¹⁵.

DADES DE SEGURETAT:

- Reaccions adverses

Hipoglucèmia

L'efecte advers més freqüent amb diferència és la hipoglucèmia. Les dades dels diferents assaigs clínics indiquen que la incidència d'hipoglucèmia de l'IA és comparable amb la de la IHS.

Només un 1% de les més de 1.400 persones que han participat en els diferents assaigs clínics van haver de retirar-se'n per aquesta complicació, sense que hi haguessin diferències entre IA i IHS¹⁵.

La informació més detallada sobre efectes adversos ha estat aportada per un assaig publicat per Home et al.¹⁰ en què van participar 1.070 pacients amb DM tipus 1.

La incidència d'hipoglucèmia va ser similar entre els pacients tractats amb IA (n=707) i els tractats amb IHS (n=358). Tampoc es van trobar diferències significatives entre els dos grups respecte a la incidència d'hipoglucèmia greu i no greu. La hipoglucèmia greu nocturna es va presentar en un 8% dels pacients tractats amb IA i la diürna en un 11%. Només en la hipoglucèmia greu nocturna es va ser necessària l'administració de glucosa parenteral o glucagó es van trobar diferències significatives entre IA i IHS.

	n(%)		RR (IA vs IHS)	Nre episodis (episodis-pacient/any)	
	IA	IHS		IA	IHS
Hipoglucèmia no greu	563(80%)	270(75%)	1,01 (95% IC 0,89-1,16) NS	10113(7,64)	4322(7,54)
Hipoglucèmia greu	111(16%)	65(18%)	0,83 (95% IC 0,59-1,18) NS	314(0,81)	152(0,97)
• Hipoglucèmia greu A	97 (14%)	51(14%)		272(0,83)	126(0,94)
• Hipoglucèmia greu B	22(3,1%)	17(4,7%)		42 (0,09)	26 (0,12)
Hipoglucèmia greu nocturna	54 (8%)	39(11%)	0,70 (95% IC 0,47-1,04) NS	116(0,34)	55(0,46)
• Hipoglucèmia greu nocturna A	46 (6,5%)	27(7,5%)		99(0,32)	40(0,38)
• Hipoglucèmia greu nocturna B	9 (1,3 %)	12(3,4%)	0,37 (95% IC 0,19-0,72) p<0,005	17(0,03)	15(0,05)

Grau A: hipoglucèmia que necessita assistència, però no l'administració de glucosa parenteral o glucagó.

Grau B: hipoglucèmia que necessita l'administració de glucosa parenteral o glucagó.

Al cap d'1 h de la ingesta de l'aliment la incidència d'**hipoglucèmia greu** va ser similar per als dos tractaments (IA : 1,1% vs IHS: 0,6%; NS) , mentre que al cap de 4-6 h va ser superior per a la IHS (IA: 1,8% vs IHS: 5%)(RR 0,37;95% IC 0,19-0,72 ; p<0,005).

En un altre estudi dels mateixos autors¹² en què van participar 104 pacients amb DM tipus 1, el nombre d'episodis d'hipoglucèmia entre l'IA i la IHS va ser similar (567 vs 615 ;NS) i la majoria de casos es van resoldre espontàniament. Va haver un nombre significativament menor d'episodis **d'hipoglucèmia greu** en el grup tractat amb IA que en el tractat amb IHS (20/16 vs 44/24 episodis/ pacient-mes; p<0,002).

Resultats similars es van obtenir en un altre assaig clínic¹¹ amb 882 pacients amb DM tipus 1 en què la incidència d'hipoglucèmia no greu va ser aproximadament del 90% , tant en IA com en IHS, i del 20% per a la hipoglucèmia greu. El nombre d'episodis per pacient i any va ser similar entre els pacients tractats amb IA i els tractats amb IHS (hipoglucèmies greus 0,62 vs 0,67 ; hipoglucèmies no greus 36,12 vs 36,60). El nombre de pacients que van experimentar una hipoglucèmia greu nocturna en els primers 6 mesos va ser inferior en el grup de l'IA que en el de la IHS (4% vs 8%; p<0,013). La incidència d'hipoglucèmia greu diürna va ser similar entre els dos grups.

La incidència d'hipoglucèmies, greus i no greus, en pacients amb DM tipus 2 també va ser similar entre els pacients tractats amb IA i els tractats amb IHS^{14,15}.

Altres efectes adversos

El nombre total d'efectes adversos, no relacionats amb la hipoglucèmia, va ser similar entre l'IA i la IHS en tots els estudis^{8-12,14}. En un d'ells, una persona amb tractament amb IA va ser exclosa de l'assaig per fatiga i anorèxia i altres dues van presentar vòmits més pirèxia i hipoglucèmia amb convulsions.

L'altre efecte advers més descrit va ser la cefalea amb una incidència similar per a l'IA i la IHS. Altres efectes adversos descrits han estat: augment de pes, lesions accidentals, pruija, hiperglucèmies de lleu severitat i cetoacidosi.

- Contraindicacions

- Hipoglucèmia.
- Hipersensibilitat a IA o a algun dels seus excipients.

- Precaucions

Una dosificació insuficient o l'abandonament del tractament pot produir hiperglucèmia i cetoacidosi diabètica, sobretot en pacients diabètics insulíndependents tipus 1.

Cal advertir als pacients amb un bon control de la glucèmia que poden presentar canvis en els símptomes usuals d'avís de la hipoglucèmia.

A causa del seu ràpid inici d'acció cal anar en compte en aquells pacients amb malalties concomitants o que prenen medicaments en què es pot esperar una absorció retardada de l'aliment pel risc d'hipoglucèmia que comporta.

Malalties concomitants, sobretot les infeccions, poden incrementar les necessitats d'insulina.

L'omissió d'un àpat o l'esport intensiu poden ser causa d'hipoglucèmia.

Els canvis d'insulina d'un tipus a un altre s'han de fer amb control mèdic estricte ja que les dosis necessàries poden variar.

En situacions que requereixen especial alerta com són: el treball amb màquines perilloses o la conducció s'ha de tenir especial precaució amb els pacients amb dificultats per reconèixer els símptomes d'hipoglucèmia o els qui pateixen hipoglucèmies recurrents.

- Interaccions amb medicaments

Medicaments que disminueixen els requeriments d'insulina:

- Hipoglucemiant orals.
- Octreòtida.
- IMAO.
- Bloquejadors adrenèrgics no selectius.
- IECA.
- Salicilats.
- Alcohol.
- Esteroides anabolitzants.
- Sulfonamides.

Medicaments que augmenten els requeriments d'insulina:

- Anticonceptius orals.
- Tiazides.
- Glucocorticoides.
- Hormones tiroïdals.
- Simpaticomimètics.
- Danazol.

Els betabloquejadors poden emmascarar una hipoglucèmia.

L'alcohol pot intensificar i perllongar l'efecte hipoglucemiant de la insulina.

- Utilització en grups especials

- Embaràs: Hi ha experiència limitada. Els estudis de reproducció en animals no van evidenciar diferències entre IA i IHS en embriotoxicitat i teratogènesi. Es recomana intensificar el control mèdic de la gestant diabètica ja que les necessitats d'insulina generalment disminueixen en el primer trimestre i augmenten en el segon i el tercer trimestre.
- Lactància: No hi ha restriccions durant la lactància ja que el tractament de la mare amb insulina no representa un perill per al lactant. Sí que pot ser necessari ajustar les dosis d'insulina.
- Nens menors de 6 anys: No hi ha estudis sobre eficàcia i seguretat.
- Ancians: No hi ha estudis sobre eficàcia i seguretat.
- Insuficiència renal: No es disposa de dades.
- Insuficiència hepàtica: No es disposa de dades.

ANÀLISI COMPARATIVA:

L'IA només ha estat comparada amb la IHS i no hi ha estudis comparatius amb la insulina lispro.

- **EFICÀCIA**

L'eficàcia d'IA administrada immediatament abans dels àpats és similar o lleugerament millor en el control de les glucèmies postprandials a la d'IHS administrada 30 minuts abans de la ingesta en pacients DM tipus 1 i tipus 2. A llarg termini, el control glucèmic mesurat mitjançant l'HbA_{1c} va ser significativament millor. La petita diferència observada es va atribuir a l'increment en la insulina NPH basal dels pacients amb tractament amb IA. Es desconeix la rellevància clínica d'aquestes petites diferències i la repercussió que poden tenir en la prevenció de complicacions de la DM a llarg termini.

CONCLUSIÓ: EFICÀCIA SIMILAR A LA IHS.

- **SEGURETAT**

Tots els assaigs clínics disponibles coincideixen a no trobar diferències significatives de seguretat entre IA i IHS quant als efectes adversos que són diferents a la hipoglucèmia ni tampoc en aquesta, que és l'efecte advers més freqüent. Si atenem a la hipoglucèmia greu nocturna i a la postprandial, l'IA sembla caracteritzar-se per un menor risc d'induir-les. Atès el nombre reduït de pacients participants en els diferents estudis no hi ha prou evidència com per poder concloure que l'IA redueixi la incidència d'hipoglucèmia. A més a més, la seguretat a llarg termini tampoc ha estat establerta.

CONCLUSIÓ: SEGURETAT SIMILAR A LA IHS.

PAUTA

La pauta de tractament és la mateixa que amb la IHS amb la diferència que l'IA s'administra immediatament abans dels àpats i la IHS 30 minuts abans.

Alguns autors han publicat que l'administració immediatament abans dels àpats es tolera millor que 30 minuts abans, sobretot per la por que molts pacients tenen a la hipoglucèmia després de l'administració d'una injecció de insulina. En un dels estudis¹⁰ els resultats d'una enquesta de satisfacció indicaven que els pacients valoraven més positivament el tractament amb IA per la seva flexibilitat i comoditat.

CONCLUSIÓ: MILLOR ACCEPTADA PEL PACIENT.

- **COST**

<u>Insulina aspart</u>	<u>Insulina humana soluble</u>	<u>Insulina lispro</u>
1.379 ptes./xeringa precarregada	1.074 ptes./xeringa precarregada	1.422 ptes./ xeringa precarregada
1.260 ptes./ cartutx 3 ml	898 ptes. /cartutx 3 ml	1.299 ptes. /cartutx 3 ml

CONCLUSIÓ: SUPERIOR respecte a la insulina humana soluble i INFERIOR respecte a la insulina lispro.

DICTAMEN:

Continuar utilitzant el tractament considerat actualment d'elecció per la seva similitud en termes d'eficàcia i seguretat i cost menor respecte al nou medicament.

BIBLIOGRAFIA:

1. Anònim. Fitxa Tècnica del Producte. EMEA 2001.
2. Jacobsen LV, Sogaard B, Riis A. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of a premixed formulation of soluble and protamine-retarded insulin aspartat. *Eur J Pharmacol* 2000; 56:399-403.
3. Weyer C, Heise T, Heinemann L. Insulin Aspart in a 30/70 Premixed Formulation: Pharmacodynamic properties of a rapid-acting insulin analog in stable mixture. *Diabetes Care* 1997; 20:1612-1614.
4. Kaku K, Matsuda M, Urae A, Irie S. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of insulin aspart, a rapid-acting analog of human insulin, in healthy Japanese volunteers. *Diabetes Research and Clinical Practice* 2000; 49:119-126.
5. Mudaliar S, Lindberg FA, Joyce M, Beerdsen P, Strange P, Lin A, Henry R. Insulin Aspart (B28 ASP-Insulin): A Fast-Acting Analog of Human Insulin: Absorption Kinetics and action profile compared with regular human insulin in healthy nondiabetic subjects. *Diabetes Care* 1999; 22:1501-1506.
6. Home PD, Barriocanal L, Lindholm A. Comparative Pharmacokinetics and pharmacodynamics of the novel rapid-acting insulin analogue, insulin aspart, in healthy volunteers. *Eur J Clin Pharmacol* 1999; 55:199-203.
7. Heinemann L, Weyer C, Rave K, Stiefelhagen O, Rauhaus M, Heise T. Comparison of time-action profiles of U40- and U100-regular human insulin and the rapid-acting insulin analogue B28 Asp. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 1997; 105:140-144.
8. Lindholm A, McEwen J, Riis A. Improved Postprandial Glycemic Control With Insulin Aspart: A randomized double-blind cross-over trial in type 1 diabetes. *Diabetes Care* 1999; 22(5):801-805.
9. Mortensen HB, Lindholm A, Olsen BS, Hylleberg B. Rapid appearance and onset of action of insulin aspart in paediatric subjects with type 1 diabetes. *Eur J Pediatr* 2000; 159:483-488.
10. Home A, Lindholm A, Riis A. Insulin aspart vs human insulin in the management of long-term blood glucose control in Type 1 diabetes mellitus: a randomized controlled trial. *Diabetic Medicine* 2000; 17:762-770.
11. Raskin P, Guthrie R, Leiter L, Riis A, Jovanovic L. Use of insulin Aspart, a fast insulin analog, as the mealtime insulin in the management of patient with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2000; 23:583-588.
12. Home PD, Lindholm A, Hylleberg B, Round P. Improved glycemic control with insulin aspart: a multicenter randomized double-blind crossover trial in type 1 diabetic patients. *Diabetes Care* 1998; 21(11):1904-1909.
13. Brunner A, Hirschbergert S, Sendlhofer G, Wutte A, Ellmerer M, Balent B, Schaupp L, Krejs GJ, Pieber TR. Post-prandial administration of the insulin analogue insulin aspart in patients with type 1 diabetes mellitus. *Diabetic Medicine* 2000; 17:371-375.
14. Rosenflack AM, Thorsby P, Kjems L, Birkeland K, Dejgaard A, Hanssen KF, Madsbad S. Improved post-prandial glycaemic control with insulin aspart in type 2 diabetic patients treated with insulin. *Acta Diabetol* 2000; 37:41-46.
15. Setter SM, Corbett CF, Campbell RK, White JR. Insulin aspart: a new rapid-acting insulin analog. *Ann Pharmacother* 2000; 34:1423-31.