INSULINA ASPART BIFASICA 70/30

(Informe para la Comisión de Farmacia y Terapéutica del Hospital de Cabueñes)
Fecha 13/07/2011

1.- IDENTIFICACIÓN DEL FÁRMACO Y AUTORES DEL INFORME

Fármaco: Insulina aspart bifásica 70/30 (Biasp 70)
Indicación clínica solicitada: Diabetes Mellitus (DM) tipo I y II
Autores / Revisores: Ana Lozano Blázquez
Tipo de informe: Original
Declaración Conflicto de Intereses de los autores: Ninguna. Ver declaración en anexo al final del informe.

2.- SOLICITUD Y DATOS DEL PROCESO DE EVALUACIÓN

Servicio: Servicio de Endocrinología
Justificación de la solicitud: Es la premezcla con mayor contenido de análogo rápido lo que la hace útil en situaciones donde los requerimientos insulínicos son elevados, como el caso de los pacientes en tratamiento esteroideo o severamente descompensados por otra causa. También tendría utilidad en el tratamiento bolo-basal ya que en ocasiones el análogo lento no cubre las 24 horas y si se añade esta insulina podría cubrirse mejor el horario.
Fecha recepción de la solicitud: 2-6-2010
Petición a título: Consenso

3.- AREA DESCRIPTIVA DEL MEDICAMENTO[1]

Nombre genérico: Insulina Aspart bifásica soluble (análogo de insulina de acción rápida al 70% y análogo de insulina de acción intermedia, insulina aspart cristalizada con protamina, al 30%).
Nombre comercial: Novomix 70 FlexPen®
Laboratorio: Novo Nordisk Pharma
Grupo terapéutico. Antidiabéticos: Insulinas y análogos para inyección, insulina de acción intermedia combinada con insulina de acción rápida.
Código ATC: A010AD

Presentaciones y precio				
Presentación	Forma farmacéutica y dosis	Envase de x unidades	Código	Coste por unidad PVP con IVA (1)
Novomix 70 Flexpen®	100U/ml pluma precargada 3 ml	5	661528	48,8 euros

(1)Apartado para cumplimentar sólo en medicamentos con posible impacto en el área de atención primaria.

Vía de administración: Subcutánea
Tipo de dispensación: Receta médica
Vía de registro: Centralizado

4.- AREA DE ACCIÓN FARMACOLÓGICA.

4.1 Mecanismo de acción.

Los análogos de insulina son moléculas similares a la insulina humana, modificadas por bioingeniería genética en las que se ha cambiado la secuencia de aminoácidos. Estas insulinas presentan características farmacocinéticas que potencialmente permiten mejorar el perfil de utilización de las insulinas convencionales.

La insulina aspart es un análogo de la insulina humana de acción rápida, que difiere estructuralmente de la insulina regular en el aa de la posición 28 de la cadena B. Este cambio estructural da lugar a un análogo de insulina que se disocia más rápidamente de la forma hexamérica a la monomérica, en la cual es absorbida la insulina desde su punto de inyección.
Es una insulina bifásica, que contiene un 70% de insulina aspart soluble. Tiene un rápido inicio de la acción, por lo que puede administrarse más próxima a una comida (0 - 10 minutos antes o después de comenzar la comida) que la insulina humana soluble. La fase cristalina (30%) consta de insulina aspart cristalizada con protamina, cuyo perfil de actividad es similar al de la insulina humana NPH.

4.2 Indicaciones clínicas formalmente aprobadas y fecha de aprobación
EMEA: Tratamiento de la Diabetes mellitus. (abril 2009).
FDA: No comercializada

4.3 Posología, forma de preparación y administración.
- Administración exclusiva subcutánea. Todos los dispositivos se presentan en bolígrafos precargados. Los lugares de inyección recomendados son el muslo, la pared abdominal, región deltoidea y glúteo. En la pared abdominal la absorción puede ser un poco más rápida.
- I.aspart/aspart protamina se debe administrar inmediatamente antes ó después de una comida.

4.4 Farmacocinética.
La insulina de acción rápida se utiliza para corregir la hiperglucemia postprandial. La insulina regular por vía subcutánea tiene un inicio de acción lento y la concentración máxima se alcanza 2-3 horas después de su administración; esto obliga a administrarla 30-45 minutos antes de las comidas, con el fin de que su nivel máximo coincida con el pico de glucemia postprandial.
Las insulinas de acción intermedia y prolongada se utilizan principalmente para proporcionar un suministro constante de cantidades pequeñas de insulina, independientemente de la ingesta de alimentos durante un período mayor de tiempo. La insulina NPH, actualmente la insulina basal más ampliamente utilizada, alcanza un punto máximo entre 4-12 horas con una duración de acción inferior a las 24 horas y picos séricos muy variables[2].
Cuando se inyecta Biasp 70 por vía subcutánea, la acción se inicia a los 10-20 minutos de la inyección. El efecto máximo se alcanza entre 1 y 4 horas después de la inyección. La duración máxima de la acción es de 14 a 24 horas.

4.5 Características comparadas con otros medicamentos con la misma indicación disponibles en el Hospital.

Nombre	**Mixtard 30® (regular/insulina isofánica: 30/70))**	**Mixtard 30 Innolet® (regular/insulina isofánica: 30/70)**	**Humalog Mix 25 pen ® (insulina lispro protamina)**	**Humalog Mix 50 pen ® (insulina lispro protamina)**	**Novomix 70 Flexpen ® (isulina aspart/apart protamina: 70/30)**
Presentación	Vial 100 UI/mL 10 mL	Jeringa precargada 100 UI/mL 3 mL	Jeringa precargada 100 UI/mL 3 mL	Jeringa precargada 100 UI/mL 3 mL	Vial 100 UI/mL 10 mL
Posología	Según indicación facultativa	Según indicación facultativa	Según indicación facultativa	Según indicación facultativa	Según indicación facultativa
Características diferenciales	Inicio de acción: 0,5 h Efecto máximo: 2-8 h Duración de acción: 12-16h	Inicio de acción: 0,5 h Efecto máximo: 2-8 h Duración de acción: 12-16h	Inicio de acción: 0,25 h Efecto máximo: 0,5-1,2 h Duración de acción: 12-16h	Inicio de acción: 0,25 h Efecto máximo: 0,5-1,2 h Duración de acción: 12-16 h	Inicio de acción: 0,15-0,3 h Efecto máximo: 1-4 h Duración de acción: 14-24 h
Sistema administración	Aguja y jeringa desechable graduada	Sistema graduado de dosificación incorporado al dispositivo	Sistema graduado de dosificación incorporado al dispositivo	Sistema graduado de dosificación incorporado al dispositivo	Sistema graduado de dosificación incorporado al dispositivo

5.- EVALUACIÓN DE LA EFICACIA.

Se dispone del EPAR[3] de la EMEA que consiste en una extensión del de Biasp 30. En Estados Unidos sólo están aprobadas las mezclas de Biasp 30 y Biasp50.
Se lleva a cabo una búsqueda Medline de ensayos clínicos que incluyan las palabres clave "aspart", "bifasic", "BIasp30", "Biasp 70"(los términos no se encuentran indexados en el MesH) en "Diabetes Mellitus, Type I"[MeSH] y "Diabetes Mellitus, Type II"[MeSH]. Se limita la búsqueda a artículos publicados en lengua inglesa y española.
La terminología americana difiere de la europea a la hora de nombrar estas insulinas bifásicas, Así la insulina bifásica aspart soluble 70%/aspart protamina 30% en América se denomina Insulina aspart 30/70 (Biasp 30) y en Europa 70/30 (Biasp 70), por lo que la búsqueda bibliográfica ha sido complicada ya que dependiendo de donde se haya publicado se denomina de una forma u otra indistintamente.
Se dispone del ensayo pivotal[4] en pacientes con diabetes tipo I y II y otro EC[5] en pacientes diabeticos tipo II en combinación con metformina, diseñado y patrocinado por Novo-Nordisk.

5.2.a Resultados de los ensayos clínicos

***Tabla 1.* Clements JT et al. Diabetes, Obesity and Metabolism 2008; 10: 229-37..**

-Nº de pacientes: 748 randomizados, 664 recibieron la medicación en estudio.
-Diseño: Ensayo fase III, multicéntrico, multinacional, controlado, abierto, randomizado 1:1:, paralelo, de 16 semanas de duración.
-Tratamientos: insulina aspart bifásica tres veces al día Biasp 50 si IMC>30 kg/m2 o Biasp 70 si IMC≤ 30 kg/m2. Si nivel de glucosa matinal >8 mmol/L, se cambiaba la Biasp de la cena a Biasp30. Grupo control: Insulina humana bifásica 30 (BHI) 2 veces al día.
-Criterios de inclusión: pacientes de ambos sexos de ≥ 18 años de edad con DM tipo 1 y 2 con tratamiento de insulina humana 2 veces al día durante 3 meses antes de entrar en el ensayo.
-Criterios de exclusión: IMC>40 kg/m2, dosis total diaria de insulina >1,80 U/kg, retinopatía diabética proliferativa, Hª de trastornos convulsivos no relacionados con hipoglucemia, disfunción hepática ó renal, enfermedad cardíaca historia de dependencia de alcohol o drogas, u otras patologías que pudieran impedir al paciente finalizar con seguridad el ensayo.
-Pérdidas: 60
-Tipo de análisis: ITT (variables de eficacia). PP (variables de seguridad)

Resultados

Variable evaluada en el estudio	***Biasp (n=331)***	***BHI (n=326)***	***Diferencia en la media ajustada (IC 95%)***	***P***
Media de cambio de HbA_{1c} ajustada (basal-final)			*-0,32*	*0,0001*
HbA_{1c}	*8,35±0,06*	*8,67±0,06*		
Variables secundarias				
- HbA1c al final del estudio			*-0,79(-1,17 –0,4)*	*0,0001*
-Tasa de hipoglucemias severas y no severas	*13,06*	*8,281*	*RR:1,58 (1,15-2,16)*	*0,0038*

Cuestionarios calida de vida: *no se vio diferencias entre ambos grupos en ninguno de los cuestionarios evaluados (WHO DSSQ Y DHP)*

El 71% de los pacientes con Biasp50 y el 77% de los de Biap70 tuvieron que cambiar a Biasp 30 en la dosis nocturna debido a que el nivel de glucosa de la mañana estaba por encima de 8 mmol/L .No se especifican los resultados en el grupo de pacientes con Biasp 50 y 70 por separado, sino que se dan en conjunto (el estudio no tenía suficiente poder para diferenciarlos). Las hipoglucemias eran más frecuentes con los regímenes con Biasp. Aunque las diferencias en la HbA1c eran estadísticamente significativas, su significación clínica se desconoce.

***Tabla 2.* Cuccinotta et al. Diabetes, Obesity and Metabolism 2009; 11: 700-8.**

-Nº de pacientes: 603 randomizados, 599 recibieron la medicación en estudio.
-Diseño: Ensayo Fase III multicéntrico, multinacional, controlado, abierto, randomizado 1:1:1, paralelo, de 36 semanas de duración.
-Tratamientos: insulina aspart bifásica Biasp 30 2 veces al día y tres veces al día con Biasp 50 y Biasp 70. en estos dos últimos si nivel de glucosa matinal >7 mmol/L, se cambiaba la Biasp de la cena a Biasp30. Todos los pacientes tomaban además metformina. La dosis previa de insullina que usaban antes de entrar en el ensayo se repartía en

Biasp 30 1:1 y en las otras dos 1:1:2.. Grupo control: Insulina humana bifásica 30 (BHI) 2 veces al día. Si nivel de glucosa >7 mmol/L, se cambiaba la Biasp de la cena a Biasp30.
-Criterios de inclusión: pacientes de ambos sexos de ≥ 18 años de edad con DM tipo 2 con tratamiento de insulina y metformina durante 3 meses antes de entrar en el ensayo y HbA1c entre 7 y 12%.
-Criterios de exclusión: Dosis total diaria de insulina >1,80 U/kg, retinopatía diabética proliferativa, disfunción hepática ó renal, enfermedad cardíaca, u otras patologías que pudieran impedir al paciente finalizar con seguridad el ensayo.
-Pérdidas: 92
-Tipo de análisis: ITT

Resultados

Variable evaluada en el estudio	***Biasp 30 (n=200)***	***Biasp 50 (n=201)***	***Biasp 70 (n=198)***	***Diferencia en la media ajustada (IC 95%)***	***P***
Media de cambio de HbA_{1c} ajustada (basal-final) entre Biasp 30 y sus comparadores		*-0,3(-0,47 a –0,14)*	*-0,07(-0,25 a 0,1)*	*-0,32*	*0,0004*
HbA_{1c} a las 36 semanas	*7,3*	*6,99*	*7,22*		*0,4040*
Variables secundarias					
-Tasa de hipoglucemias					
severas	*0*	*0*	*0,1*	*-*	
no severas	*7,9*	*9,3*	*13,3*		

El 43% de los pacientes con Biasp50 y el 54% de los de Biap70 tuvieron que cambiar a Biasp 30 en la dosis nocturna debido a que el nivel de glucosa de la mañana estaba por encima de 7 mmol/L. Tanto Biasp 50 como 70, 3 veces al día han demostrado ser no inferiores a Biasp30 en la variable principal evaluada, el cambio de HbA1c, siendo Biasp50 superior, mientras que Biasp70 no ha conseguido demostrar superioridad. Los episodios de hipoglucemia fueron significativamente mayores para Biasp70.

5.3 Evaluación de fuentes secundarias

No existe actualmente ninguna revisión publicada.
No se encuentra ningún estudio que evalúe el uso de Biasp70 en pacientes en el escenario solicitado (a tratamiento con corticoides o severamente descompensados).

6. EVALUACIÓN DE LA SEGURIDAD.

6.1. Descripción de los efectos adversos más significativos (por su frecuencia o gravedad)[1]

Las reacciones adversas observadas son generalmente dosis dependientes y se deben al efecto farmacológico de la insulina.
La hipoglucemia es la reacción adversa notificada más frecuentemente durante el tratamiento. La frecuencia de las hipoglucemias varía según el tipo de paciente, el régimen de dosis y el nivel de control glucémico, ver sección c más abajo.
Al iniciar el tratamiento con insulina pueden aparecer anomalías en la refracción, edema y reacciones de hipersensibilidad local (dolor, enrojecimiento, ronchas, inflamación, hinchazón y picor en el lugar de la inyección). Estas reacciones son generalmente de carácter transitorio. La rápida mejoría del control glucémico puede estar asociada a neuropatía dolorosa aguda, que generalmente es reversible. Una intensificación de la terapia insulínica que produzca una repentina mejoría del control glucémico puede estar asociada a un empeoramiento temporal de la retinopatía diabética, mientras que un buen control glucémico prolongado disminuye el riesgo de progresión de la retinopatía diabética.

Reacciones adversas atribuidas al tratamiento con picosulfato sódico en los ensayos clínicos.		
Clasificación órgano sistema	**Frecuencia**	**Reacción adversa**
Trastornos del sistema nervioso	Rara	Neuropatía periférica
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Poco frecuente	Edema
Trastornos de piel y tejido. subcutáneo	Poco frecuente	Lipodistrofia
	Poco frecuente	Hipersensibilidad local
Trastornos del sistema inmunológico	Poco frecuente	Urticaria, rash, erupciones
	Muy rara	Reacciones anafilácticas
Trastornos oculares	Poco frecuente	Trastornos de la refracción
	Poco frecuente	Retinopatía diabética
	Desconocida	Reacción anafilactoide, hipersensibilidad
Trastornos del metabolismo y nutrición	Muy frecuente	Hipoglucemia
Muy frecuentes (≥1/10), frecuentes (≥1/100, <1/10), poco frecuentes (≥1/1000, <1/100), rara (≥1/10.000 a <1/1.000); muy rara		

6.4. Precauciones de empleo en casos especiales[1]

Precauciones
-*Insuficiencia Renal*: el deterioro de la función renal podría llevar a una disminución de las necesidades de insulina.
-*Insuficiencia Hepática:* el deterioro de la función hepática podría llevar a una disminución de las necesidades de insulina.
- *Embarazo*: Los estudios de reproducción en animales no han revelado diferencias entre la insulina aspart y la insulina humana en cuanto a embriotoxicidad y teratogenicidad. En general, se recomienda intensificar el control de la glucemia y la monitorización de las mujeres diabéticas durante el embarazo y cuando se planifica el mismo. Normalmente, las necesidades de insulina disminuyen durante el primer trimestre y aumentan posteriormente durante el segundo y tercer trimestres. Después del parto, los requerimientos de insulina vuelven rápidamente a los niveles previos al embarazo.
- *Lactancia*: No hay restricciones en cuanto al tratamiento en mujeres en período de lactancia. La insulinoterapia de la madre en período de lactancia no presenta riesgos para el niño lactante. Sin embargo, puede resultar necesario ajustar la dosis.
-*Pediatría:* no hay información clínica suficiente sobre su uso en menores de 18 años.
-*Ancianos:* En mayores de 65 años puede producirse una disminución de las necesidades de insulina.
- *Hipoglucemia*: Puede producirse una hipoglucemia si la dosis de insulina es demasiado alta en comparación con el requerimiento de insulina. La omisión de una comida o el ejercicio físico intenso no previsto pueden producir una hipoglucemia.
Como debe administrarse en relación inmediata con una comida, debe tenerse en cuenta el rápido inicio de la acción en pacientes con enfermedades o medicación concomitantes, en los que puede esperarse una absorción retardada del alimento.
Cuando los pacientes cambian a un tipo de insulina diferente, los síntomas iniciales de aviso de hipoglucemia pueden cambiar o ser menos pronunciados que aquellos experimentados con su anterior insulina.
Contraindicaciones:
- Hipersensibilidad a cualquiera de los ingredientes del producto.
Interacciones:
- Medicamentos que pueden reducir los requerimientos de insulina: antidiabéticos orales, IMAO, beta-bloqueantes no selectivos, IECA, salicilatos y alcohol.
- Medicamentos que pueden aumentar los requerimientos de insulina: tiazidas, glucocorticoides, hormonas tiroideas, beta-simpaticomiméticos, hormona del crecimiento y danazol.
- Los beta-bloqueantes pueden enmascarar los síntomas de hipoglucemia y retrasar la recuperación.
- El alcohol puede intensificar y prolongar el efecto hipoglucemiante de la insulina.

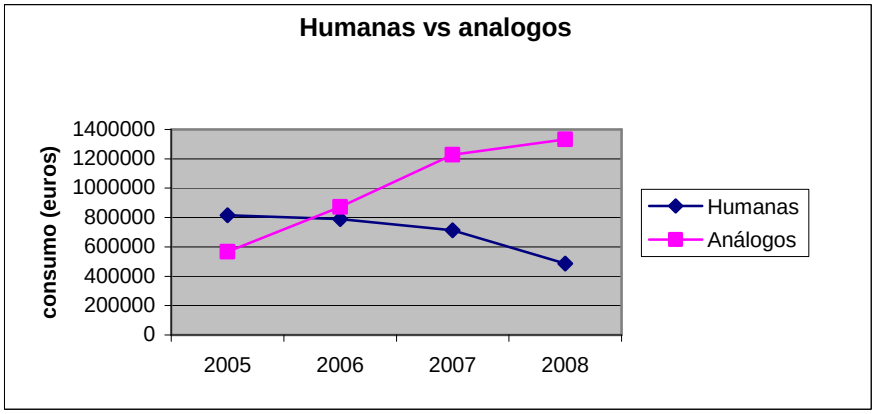
7. AREA ECONÓMICA

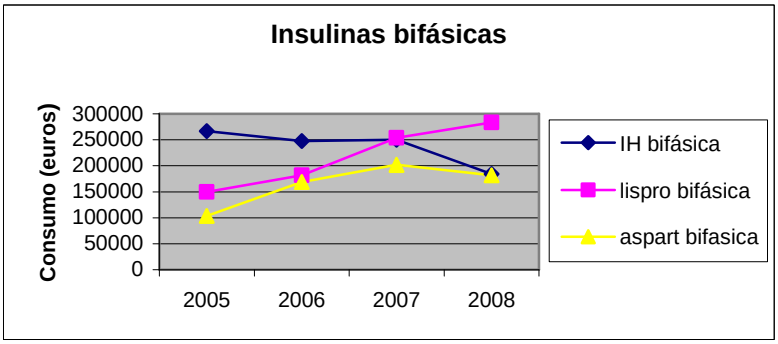
	Principio activo	Nombre comercial	PVP+IVA (€)	PVP/unidad (€)
Insulinas bifásicas	**Insulina/i. isofánica**	Mixtard 30® vial 10 mL	14,94	0,015
		Mixtard 30 Innolet® 5 plumas 3 mL	38,84	0,026
	Insulina lispro/I.lispro protamina	Humalog Mix 25® 5 plumas 3 mL	48,8	0,033
		Humalog Mix 50® 5 plumas 3 mL	48,8	0,033
	Insulina aspart/I. Aspart protamina	Novomix 30 Flexpen® 5 plumas 3 mL Novomix 50 Flexpen® 5 plumas 3 mL Novomix 70 Flexpen® 5 plumas 3 mL	48,8 48,8 48,8	48,8 48,8 48,8

La mayor repercusión económica de la inclusión de las insulinas en la Guía del Hospital se produciría en el presupuesto de atención primaria, de ahí que los cálculos se hayan hecho con PVP+ IVA.
El coste de los análogos de mezclas bifásicas son mayores que los de las insulinas humanas, además hay que tener en cuenta que las dosis necesarias de insulina Biasp 70 también son mayores, al necesitar la mayoría de las veces tres administraciones diarias.
En enero de 2009 se evaluó en la Comisión de Farmacia y Terapéutica la posible inclusión de Biasp30[6] concluyendo que se podía considerar similar a la mezcla bifásica de insulina lispro y por tanto, adoptando la decisión de no incluirla en la Guía del Hospital.

7.4.Estimación del impacto económico sobre la prescripción de Atención Primaria.

En nuestra Área Sanitaria, el consumo de insulinas humanas se ha ido reduciendo paulatinamente a la vez que aumentaba el de análogos, sobre todo a partir de 2006, año en el que se retiraron determinadas especialidades farmacéuticas de insulina humana y se produjo una enérgica promoción por parte de las compañías farmacéuticas.





Datos de APOTHECA cedidos por la Gerencia de Atención Primaria del Area V
Los datos de 2008 comprenden solo los meses de enero a octubre.

Entre los análogos de bifásicos destaca el consumo de insulina lispro.
En el año 2010 se hicieron en todo el Area Sanitaria V (Atención Primaria y Atención Especializada 93 recetas de Novomix® 70, frente a un total de de 5600 de todas las mezclas bifásicas de insulina aspart, por lo que se puede considerar un consumo "anecdótico".
La inclusión en Guía de los análogos solicitados podría producir un desplazamiento de estos consumos con el consiguiente aumento del gasto.

8.- AREA DE CONCLUSIONES.

8.1 Resumen de los aspectos más significativos y propuesta.

- La insulina bifásica aspart/aspart protamina es un análogo estructural de la insulina rápida regular y de la insulina de acción intermedia.
- En el ensayo pivotal resulta ligeramente superior a la mezcla de insulina humana, sin que se conozca la significación clínica de esto. En este ensayo no se presentan por separado los resultados del grupo de Biasp50.
- En otro ensayo donde se compara con Biasp30 no hubo diferencias entre ambas insulinas.
- La insulina bifásica aspart/aspart protamina en mezcla 70/30 no está avalada por estudios de un número suficiente de pacientes y a largo plazo que demuestren una mejora en el control de la diabetes.
- La Comisión considera equivalentes las mezclas bifásicas de insulina aspart e insulina lispro.
- En cuanto a seguridad, Biasp70 produce más hipoglucemias.
- En pacientes con requerimientos elevados de insulina y severamente descompensados a nivel hospitalario, no tiene mucho sentido usar una terapia con una insulina bifásica, a la que obligatoriamente tendrá que añadir otras insulinas.
- El consumo a nivel extrahospitalario de Biasp70 es muy bajo.
- El coste es superior al de la insulina humana, siendo la prescripción inducida en Atención Primaria un dato a tener en cuenta.
-En la Guía Farmacoterapéutica del Hospital ya se encuentran incluidas la insulina lispro, con su mezcla bifásica, por lo que en el contexto de un uso racional, y teniendo en cuenta que ya se están cubriendo el apartado de insulinas humanas como de análogos no tiene ningún sentido incluir todas las insulinas actualmente comercializadas para "tener todo el abanico".

EVALUACIÓN: Conclusiones finales	
Fecha de evaluación por la CFyT: 20/07/2011	Fecha de notificación: 18/08/2011
"Decisión adoptada por la CFyT" : NO INCLUIR	
En caso de condiciones de uso o restricciones, indicar:	

ANEXO

DECLARACIÓN DE CONFLICTO DE INTERESES DE LOS AUTORES/REVISORES DE LA EVALUACIÓN
Los autores/revisores de este informe, Ana Lozano Blázquez declaran:
-No tener ningún contrato con las compañías farmacéuticas que tienen registrado el medicamento que se evalúa, ni tampoco con los laboratorios que compiten comercialmente con el mismo.
-No beneficiarse de ninguna beca o ayuda por parte de dichas compañías.
-No tener ninguna otra relación personal, comercial o profesional que pueda influir en la valoración objetiva y científica del medicamento
Nombre, fecha y firma**:**

-Hacer constar en caso de no cumplir alguno de estos requisitos anteriores
-Hacer constar si se participa como investigador en un ensayo clínico cuyo promotor es el laboratorio cuyo medicamento se evalúa.

Instrucciones "Declaración de conflicto de intereses":

-Se consideran contrato, becas y ayudas:

-De importe superior a 2.000 € anuales
-Vigentes en la actualidad y en el periodo de un año anterior a la fecha de la declaración.
-Contratos para actividades promocionales de los laboratorios como por ejemplo participación como ponente en mesas redondas, simposiums y presentaciones de nuevos medicamentos organizadas por las compañías farmacéuticas
-Cualquier tipo de beca o ayuda financiada por el laboratorio de forma directa.
-Cualquier otra relación que los autores consideren de interés declarar

-No se consideran para la declaración de conflicto de intereses

-Ayudas puntuales para asistencia a cursos y congresos
-Participación como ponente en actividades docentes y científicas organizadas por sociedades científicas

9.- BIBLIOGRAFÍA.

[1] Fichas técnicas de la especialidad Novomix® 70. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000308/WC500029441.pdf
[2] Becerril F, Prats M, Pata C, Torres R. Insulinas: ¿Cuándo humanas, cuándo análogos?. El comprimido nº 14, Servei de Salut de les Illes Balears, 2008; 14.
[3] EPAR de la EMEA. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Scientific_Discussion_-_Variation/human/000308/WC500029444.pdf
[4] Clements MR, Tits J, Kinsley BT, Råstam J, Friberg HH, Ligthelm RJ. Improved glycaemic control of thrice-daily biphasic insulin aspart compared with twice-daily biphasic human insulin; a randomized, open-label trial in patients with type 1 or type 2 diabetes. Diabetes Obes Metab 2008;10(3):229-237.
[5] Cucinotta D, Smirnova O, Christiansen JS, Kanc K, le Devehat C, Wojciechowska M, et al. Three different premixed combinations of biphasic insulin aspart - comparison of the efficacy and safety in a randomized controlled clinical trial in subjects with type 2 diabetes. Diabetes Obes Metab. 2009 Jul;11(7):700-708.
[6] Lozano A, Mejuto B. Análogos de insulina (Aspart, Glulisina y Detemir). Hospital de Cabueñes. Diciembre 2008.