

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Fiasp 100 unități/ml FlexTouch soluție injectabilă în stilou injector preumplut
Fiasp 100 unități/ml Penfill soluție injectabilă în cartuș
Fiasp 100 unități/ml soluție injectabilă în flacon
Fiasp 100 unități/ml PumpCart soluție injectabilă în cartuș

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

1 ml soluție conține insulină aspart* (echivalent cu 3,5 mg) 100 unități.

Fiasp 100 unități/ml FlexTouch soluție injectabilă în stilou injector preumplut
Fiecare stilou injector preumplut conține insulină aspart 300 unități în 3 ml soluție.

Fiasp 100 unități/ml Penfill soluție injectabilă în cartuș
Fiecare cartuș conține insulină aspart 300 unități în 3 ml soluție.

Fiasp 100 unități/ml soluție injectabilă în flacon
Fiecare flacon conține insulină aspart 1000 unități în 10 ml soluție.

Fiasp 100 unități/ml PumpCart soluție injectabilă în cartuș
Fiecare cartuș conține insulină aspart 160 unități în 1,6 ml soluție.

*Insulina aspart este obținută pe *Saccharomyces cerevisiae* prin tehnologie ADN recombinant.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Fiasp 100 unități/ml FlexTouch soluție injectabilă în stilou injector preumplut
Soluție injectabilă (FlexTouch).

Fiasp 100 unități/ml Penfill soluție injectabilă în cartuș
Soluție injectabilă (Penfill).

Fiasp 100 unități/ml soluție injectabilă în flacon
Soluție injectabilă.

Fiasp 100 unități/ml PumpCart soluție injectabilă în cartuș
Soluție injectabilă (PumpCart).

Soluție limpede, incoloră, apoasă.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Tratamentul diabetului zaharat la adulți, adolescenți și copii cu vârsta de 1 an și peste.

4.2 Doze și mod de administrare

Doze

Fiasp este o insulină prandială pentru administrare subcutanată cu cel mult 2 minute înainte de începerea mesei, cu posibilitatea administrării în primele 20 de minute după începerea mesei (vezi pct. 5.1).

Dozarea cu Fiasp este individualizată și stabilită în funcție de necesarul pacientului. Fiasp administrat prin injecție subcutanată trebuie utilizat în asociere cu o insulină cu acțiune intermediară sau prelungită, administrată cel puțin o dată pe zi. În regimul de tratament bazal-bolus, aproximativ 50% din necesarul de insulină poate fi asigurat de Fiasp, iar restul de insulină cu acțiune intermediară sau cu prelungită.

Necesarul zilnic, total individual de insulină la adulți, adolescenți și copii poate varia și, de obicei, este cuprins între 0,5 și 1 unitate/kg/zi.

Monitorizarea glicemiei și ajustarea dozelor de insulină sunt recomandate pentru obținerea unui control glicemic optim.

Ajustarea dozei poate fi necesară dacă pacienții depun efort fizic crescut, își schimbă dieta obișnuită sau în timpul afecțiunilor concomitente. În aceste condiții, valorile glicemiei trebuie monitorizate în mod adecvat.

Durata acțiunii variază în funcție de doză, locul injectării, fluxul sanguin, temperatura și gradul de activitate fizică.

Pacienții cu un regim de tratament bazal-bolus care uită să își administreze o doză prandială sunt sfătuiți să își monitorizeze valorile glicemiei și să decidă dacă este necesară o doză de insulină. Pacienții trebuie apoi să revină la orarul obișnuit al dozei la masa următoare.

Potența analogilor de insulină, inclusiv a Fiasp, este exprimată în unități. O (1) unitate de Fiasp este corespunzătoare la 1 unitate internațională de insulină umană sau 1 unitate de alt analog de insulină cu acțiune rapidă.

Trebuie să fie luat în considerare debutul precoce al acțiunii atunci când se prescrie Fiasp (vezi pct 5.1).

Inițiere

Pacienți cu diabet zaharat de tip 1

Doza inițială recomandată la pacienți cu diabet zaharat tip 1, netratați anterior cu insulină este de aproximativ 50% din doza zilnică totală de insulină și trebuie fracționată între mese în funcție de cantitatea și compoziția meselor. Restul din doza zilnică totală de insulină trebuie administrată sub formă de insulină cu acțiune intermediară sau prelungită. Ca regulă generală, pot fi utilizate 0,2 până la 0,4 unități de insulină pe kilogram corp pentru a calcula doza inițială totală zilnică de insulină la pacienți cu diabet zaharat tip 1 netratați anterior cu insulină.

Pacienți cu diabet zaharat de tip 2

Doza inițială recomandată este de 4 unități la una sau mai multe mese. Numărul de injecții și dozarea ulterioară vor depinde de ținta glicemică individuală și de cantitatea și compoziția meselor.

Doza poate fi ajustată zilnic, în funcție de valoarea glucozei plasmatice auto-determinată (GPAD) în ziua (zilele) anterioară(e), în conformitate cu tabelul 1.

- Doza administrată înainte de micul dejun trebuie ajustată în funcție de GPAD înainte de prânz din ziua anterioară
- Doza administrată înainte de prânz trebuie ajustată în funcție de GPAD înainte de cină din ziua anterioară
- Doza administrată înainte de cină trebuie ajustată în funcție de GPAD înainte de culcare din ziua anterioară

Tabelul 1 Ajustarea dozei

GPAD (vezi mai sus)		Ajustarea dozei
mmol/l	mg/dl	Unitate
< 4	< 71	-1
4-6	71-108	Fără modificări
> 6	> 108	+1

*Grupe speciale de pacienți*Vârstnici (≥ 65 de ani)

Siguranța și eficacitatea Fiasp a fost stabilită la pacienții vârstnici cu vârste între 65-75 de ani. Se recomandă monitorizarea strictă a glicemiei și ajustarea dozei de insulină trebuie efectuată în funcție de necesitățile individuale (vezi pct. 5.1 și 5.2). Experiența terapeutică privind utilizarea la pacienții cu vârsta ≥ 75 de ani este limitată.

Insuficiență renală

Insuficiența renală poate reduce necesarul de insulină al pacientului. La pacienții cu insuficiență renală, monitorizarea glicemiei trebuie intensificată și doza trebuie ajustată în funcție de necesitățile individuale (vezi pct. 5.2).

Insuficiență hepatică

Insuficiența hepatică poate reduce necesarul de insulină al pacientului. La pacienții cu insuficiență hepatică, monitorizarea glicemiei trebuie intensificată și doza trebuie ajustată în funcție de necesitățile individuale (vezi pct. 5.2).

Copii și adolescenți

Fiasp poate fi utilizat la adolescenți și copii de la vârsta de 1 an (vezi pct. 5.1). Nu există experiență clinică privind utilizarea Fiasp la copii cu vârsta sub 2 ani.

Fiasp se recomandă a fi administrat înainte de masă (0-2 minute), cu flexibilitatea administrării în primele 20 de minute după începerea mesei, în situațiile în care există o incertitudine în ceea ce privește aportul de alimente.

Trecerea de la administrarea altor medicamente pe bază de insulină

Se recomandă monitorizarea strictă a glicemiei în timpul trecerii de la alte insuline prandiale și în primele săptămâni după aceea. Conversia de la alte insuline prandiale poate fi efectuată unitate cu unitate. Trecerea pacientului pe insulină Fiasp de la un alt tip, marcă sau fabricant de insulină trebuie efectuată numai sub supraveghere medicală strictă și poate necesita schimbarea dozei.

Dozele și momentul administrării concomitente a insulinelor cu acțiune intermediară sau prelungită, asociate sau ale altor tratamente antidiabetice concomitente poate necesita schimbarea dozei.

Mod de administrareInjectare subcutanată

Fiasp se recomandă să fie administrat subcutanat, prin injectare în peretele abdominal sau în partea superioară a brațului (vezi pct. 5.2). Locurile de injectare trebuie schimbate de fiecare dată în cadrul aceleiași regiuni anatomice pentru a reduce riscul de lipodistrofie și amiloidoză cutanată (vezi pct. 4.4 și 4.8).

Fiasp 100 unități/ml FlexTouch soluție injectabilă în stilou injector preumplut

Stiloul injector preumplut (FlexTouch) eliberează între 1 și 80 de unități în trepte de 1 unitate. FlexTouch este însoțit de un prospect cu instrucțiuni detaliate privind utilizarea, instrucțiuni care trebuie urmate. Pentru instrucțiuni privind modul de administrare, consultați secțiunea „Instrucțiuni de utilizare” de la finalul prospectului.

Stiloul injector preumplut este indicat doar pentru injectare subcutanată. Dacă este necesară administrarea printr-o seringă sau injecție intravenoasă, trebuie utilizat un flacon. Dacă este necesară administrarea printr-o pompă de perfuzie, trebuie utilizat un flacon sau un cartuș PumpCart.

Fiasp 100 unități/ml Penfill soluție injectabilă în cartuș

Administrarea cu un stilou injector (pen) reutilizabil de administrare a insulinei

Dacă este necesară administrarea printr-o seringă sau injecție intravenoasă, trebuie utilizat un flacon.

Dacă este necesară administrarea printr-o pompă de perfuzie, trebuie utilizat un flacon sau un cartuș PumpCart (vezi pct. 6.6) .

Fiasp 100 unități/ml soluție injectabilă în flacon

Administrarea cu seringă

Flaconul trebuie utilizat cu seringi pentru insulină cu scala de unități corespunzătoare (unități-100 sau 100 unități/ml).

Perfuzie continuă subcutanată de insulină (PCSI)

Fiasp soluție injectabilă în flacon poate fi utilizat pentru PCSI în pompe adecvate pentru perfuzia cu insulină și va asigura necesarul de insulină bolus (aproximativ 50%) și insulină bazală. Poate fi administrat conform instrucțiunilor furnizate de fabricantul pompei, preferabil în abdomen. Atunci când este utilizat în pompele de insulină, nu trebuie diluat sau amestecat cu alt tip de insulină.

Pacienții care utilizează PCSI trebuie instruiți corespunzător privind utilizarea pompei și utilizarea corectă a rezervorului și tubulaturii pompei (vezi pct. 6.6). Setul de perfuzie (tuburi și canulă) trebuie schimbat în concordanță cu instrucțiunile din informațiile produsului, furnizate împreună cu setul de perfuzie.

Pacienții care își administrează Fiasp cu PCSI trebuie instruiți în administrarea insulinei prin injecție și trebuie să aibă un sistem alternativ de administrare a insulinei, în cazul unei eventuale defectări a pompei.

Fiasp 100 unități/ml PumpCart soluție injectabilă în cartuș

Administrare prin PCSI

Cartușul (PumpCart) poate fi folosit numai într-o pompă pentru perfuzie de insulină, concepută pentru a fi utilizată cu acest tip de cartuș (vezi pct. 6.6).

Fiasp va asigura atât necesarul de insulină bolus (aproximativ 50%) cât și pe cel de insulină bazală. Poate fi administrat conform instrucțiunilor furnizat de fabricantul pompei de insulină, preferabil în abdomen. Locul administrării perfuziei trebuie schimbat de fiecare dată în cadrul aceleiași regiuni anatomice pentru a reduce riscul de lipodistrofie. Pacienții care utilizează PCSI trebuie instruiți corespunzător privind utilizarea pompei și utilizarea corectă a tubulaturii pompei (vezi pct. 6.6). Setul de perfuzie (tuburi și canulă) trebuie schimbat în concordanță cu instrucțiunile din informațiile produsului, furnizate împreună cu setul de perfuzie.

Pacienții care își administrează Fiasp cu PCSI trebuie instruiți în administrarea insulinei prin injecție și trebuie să aibă un sistem alternativ de administrare a insulinei, în cazul unei eventuale defectări a pompei.

Cartușul (PumpCart) este potrivit numai pentru administrare PCSI în pompe corespunzătoare perfuziei cu insulină. Dacă este necesară administrarea printr-o seringă sau injecție intravenoasă, trebuie utilizat un flacon.

Administrare intravenoasă

Fiasp 100 unități/ml soluție injectabilă în flacon

Dacă este necesar, Fiasp poate fi administrat intravenos de către profesioniștii în domeniul sănătății.

Pentru administrarea intravenoasă, trebuie utilizate concentrații de insulină aspart între 0,5 unități/ml și 1 unitate/ml în sisteme de perfuzare - utilizând pungi de perfuzie din polipropilenă.

Fiasp nu trebuie amestecat cu nicio altă insulină sau cu niciun alt medicament, cu excepția celor menționate la pct. 6.6. Pentru instrucțiuni privind diluarea medicamentului înainte de administrare, vezi pct. 6.6.

Monitorizarea glicemiei este necesară în timpul perfuziei cu insulină. Trebuie luate măsuri de precauție pentru a se asigura că insulina este injectată în pungha de perfuzie și nu în portul de intrare.

4.3. Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct.6.1.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Trasabilitate

Pentru a avea sub control trasabilitatea medicamentelor biologice, numele și numărul lotului medicamentului administrat trebuie înregistrate cu atenție.

Hipoglicemia

Omiterea unei mese sau efectuarea unui efort fizic intens, neplanificat poate să ducă la hipoglicemie.

Hipoglicemia poate să apară dacă doza de insulină este prea mare față de necesarul de insulină (vezi pct. 4.8 și 4.9).

Pacienții la care controlul glicemiei este net îmbunătățit, de exemplu prin tratament intensiv cu insulină, pot prezenta o modificare a simptomelor obișnuite de avertizare ale hipoglicemiei și trebuie sfătuiți cu privire la acest lucru. La pacienții cu diabet care a debutat cu mult timp în urmă, simptomele obișnuite de avertizare pot să dispară.

Momentul hipoglicemiei reflectă, de obicei, profilul acțiunii în timp a formulei de insulină administrată. Hipoglicemia poate să apară mai devreme după o injecție/perfuzie, în comparație cu alte insuline prandiale, din cauza debutului precoce al acțiunii Fiasp (vezi pct. 5.1).

Deoarece Fiasp trebuie administrat cu cel mult 2 minute înainte de începerea mesei, cu posibilitatea administrării în primele 20 de minute după începerea mesei, trebuie să fie luat în considerare debutul acțiunii atunci când se prescrie la pacienții cu comorbidități sau aflați în tratament concomitent, în cazul în care ar fi de așteptat o absorbție mai lentă a alimentelor.

Copii și adolescenți

Se recomandă monitorizarea atentă a glicemiei, dacă se administrează acest medicament după începerea ultimei mese a zilei, pentru a se evita hipoglicemia nocturnă.

Hiperglicemia și cetoacidoza diabetică

Utilizare unor doze inadecvate sau întreruperea tratamentului, în special la pacienții care necesită administrarea de insulină, poate conduce la hiperglicemie și cetoacidoză diabetică, condiții care sunt potențial fatale.

Perfuzie continuă subcutanată de insulină (PCSI)

Defecțiunile pompei sau ale setului de perfuzie pot duce la o declanșare rapidă a hiperglicemiei și cetozei. Este necesară identificarea promptă și corectarea cauzei de hiperglicemie și cetoză. Poate fi necesar un tratament de salvare cu administrare injectabilă subcutanată.

Utilizarea greșită a PumpCart

Cartușul (PumpCart) este utilizat numai cu un sistem de pompe perfuzabile de insulină, concepute pentru utilizarea cu acest cartuș. Cartușul nu trebuie utilizat cu alte dispozitive care nu sunt concepute pentru acesta, deoarece aceasta poate duce la o administrare incorectă a insulinei și la apariția ulterioară a hiper- sau hipoglicemiei.

Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat

Pacienții trebuie instruiți să alterneze continuu locurile de injectare, pentru a reduce riscul de apariție a lipodistrofiei și amiloidozei cutanate. Există un posibil risc de absorbție întârziată a insulinei sau de reglare insuficientă a glicemiei în urma injectării insulinei în locuri unde au apărut aceste reacții. S-a raportat că schimbarea bruscă a locului de injectare cu o zonă neafectată duce la hipoglicemie. Se recomandă monitorizarea glicemiei după schimbarea locului de injectare dintr-o zonă afectată într-o zonă neafectată și se poate avea în vedere ajustarea dozei de medicament antidiabetic.

Schimbarea de la alte medicamente pe bază de insulină

Transferarea unui pacient la un alt tip sau marcă de insulină trebuie făcută numai sub supraveghere medicală strictă. Schimbarea concentrației, mărcii (fabricantul), tipului, originii (animală, insulină umană sau analog de insulină umană) și/sau metodei de fabricație (tehnologie ADN recombinant față de insulina de origine animală) poate duce la necesitatea de a modifica doza. La pacienții care au fost transferați pe Fiasp, de la un alt tip de insulină, poate fi necesară o modificare de doză față de cea utilizată cu medicamentele pe bază de insulină utilizate uzual.

Afecțiuni concomitente

Afecțiunile concomitente, în special infecțiile și stările febrile cresc, de obicei, necesarul de insulină al pacienților. Afecțiunile concomitente renale, hepatice sau cele ale glandelor suprarenale, glandelor hipofiză sau tiroidă pot necesita modificări ale dozei de insulină.

Asocierea dintre pioglitazonă și medicamente pe bază de insulină

Au fost raportate cazuri de insuficiență cardiacă congestivă atunci când pioglitazona a fost utilizată în asociere cu insulina, în special la pacienții cu factori de risc de dezvoltare a insuficienței cardiace congestive. Acest fapt trebuie reținut dacă se ia în considerare asocierea pioglitazonei cu alte medicamente pe bază de insulină. În cazul în care această asociere este utilizată, pacienții trebuie monitorizați pentru semne și simptome de insuficiență cardiacă congestivă, surplus ponderal și edeme. Tratamentul cu pioglitazonă trebuie oprit dacă se manifestă o deteriorare a simptomelor de insuficiență cardiacă.

Inițierea tratamentului cu insulină și intensificarea controlului glicemiei

Intensificarea sau îmbunătățirea rapidă a controlului glicemiei au fost asociate cu tulburări oftalmologice de refracție tranzitorii, reversibile, agravarea retinopatiei diabetice, neuropatie periferică dureroasă acută și edem periferic. Cu toate acestea, controlul glicemic pe termen lung scade riscul de retinopatie diabetică și neuropatie.

Anticorpi anti-insulină

Administrarea insulinei poate determina formarea anticorpilor anti-insulină. În rare cazuri, prezența acestor anticorpi anti-insulină poate necesita ajustarea dozelor de insulină pentru a corecta tendința la hiperglicemie sau hipoglicemie.

Evitarea confuziilor accidentale/erorilor de medicație

Pacienții trebuie instruiți să verifice întotdeauna eticheta insulinei înainte de injectare pentru a evita confuziile accidentale între acest medicament și alte medicamente pe bază de insulină.

Pacienții trebuie să verifice vizual unitățile dozei înainte de administrare. De aceea, cerința pentru ca pacienții să își poată autoadministra este ca aceștia să poată citi scala dozei. Pacienții nevăzători sau cu probleme de vedere, trebuie să fie instruiți să solicite întotdeauna asistența unei alte persoane care are o vedere bună și este instruită în administrarea insulinelor.

Călătoria în zone cu alt fus orar

Înainte de a călători în zone cu fus orar diferit, pacientul trebuie să solicite sfatul medicului.

Excipienți

Acest medicament conține mai puțin de 1 mmol (23 mg) de sodiu per doză, adică practic „nu conține sodiu”.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Este cunoscut faptul că unele medicamente interacționează cu metabolismul glucozei.

Următoarele substanțe pot reduce necesarul de insulină:

Antidiabetice orale, inhibitori ai monoaminooxidazei (IMAO), beta-blocante, inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei (ECA), salicilați, steroizi anabolizanți, sulfonamide și agoniști ai receptorului GLP-1.

Următoarele substanțe pot crește necesarul de insulină:

Contraceptive orale, tiazide, glucocorticoizi, hormoni tiroidieni, simpatomimetice, hormon de creștere și danazol.

Beta-blocantele pot masca simptomele hipoglicemiei.

Octreotida/lanreotida pot fie să crească, fie să reducă necesarul de insulină.

Alcoolul etilic poate intensifica sau reduce efectul insulinei de scădere a glicemiei.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Fiasp poate fi utilizat în timpul sarcinii.

Datele obținute din două studii clinice controlate, randomizate realizate cu insulină aspart (322 + 27 de sarcini expuse) nu indică reacții adverse ale insulinei aspart asupra sarcinii sau sănătății fătului/nou născutului, comparativ cu insulina umană solubilă.

Atât în timpul sarcinii cât și în perioada de concepție, se recomandă controlul intensificat al glicemiei și monitorizarea gravidelor cu diabet zaharat (diabet de tip 1, diabet de tip 2 sau diabet gestațional). De regulă, necesarul de insulină scade în primul trimestru de sarcină și ulterior crește în al doilea și al treilea trimestru. După naștere, necesarul de insulină revine, în mod normal, rapid la valorile anterioare sarcinii.

Alăptarea

Nu există restricții privind tratamentul cu Fiasp în timpul alăptării. Tratamentul cu insulină al mamelor care alăptează nu prezintă risc pentru copil. Totuși, poate fi necesară ajustarea dozei.

Fertilitatea

Studiile privind reproducerea la animale nu au evidențiat diferențe între insulina aspart și insulina umană asupra fertilității.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Capacitatea de concentrare și capacitatea de reacție a pacientului pot fi afectate ca urmare a hipoglicemiei. Aceasta poate constitui un risc în situațiile în care aceste capacități sunt de importanță deosebită (de exemplu conducerea vehiculelor sau folosirea utilajelor).

Pacienții trebuie sfătuiți să ia măsuri de precauție pentru a evita hipoglicemia în timpul conducerii de vehicule. Acest lucru este important mai ales pentru cei care au simptome de avertizare a hipoglicemiei de intensitate mică sau absente sau care au episoade frecvente de hipoglicemie. În aceste circumstanțe, recomandarea privind conducerea vehiculelor trebuie reconsiderată.

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

Hipoglicemia este reacția adversă cel mai frecvent raportată în timpul tratamentului (vezi mai jos „Descrierea reacțiilor adverse selectate”).

Lista tabelară a reacțiilor adverse

Reacțiile adverse enumerate mai jos (Tabelul 2), se bazează pe datele din 6 studii de confirmare terapeutice finalizate la adulți. Categoriile de frecvență sunt definite după următoarea convenție: foarte frecvente ($\geq 1/10$); frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$); mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$); rare ($\geq 1/10000$ și $< 1/1000$); foarte rare ($< 1/10000$) și cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile).

Tabelul 2 Reacții adverse din studii clinice

Baza de date MedDRA pe aparate, sisteme și organe	Foarte frecvente	Frecvente	Mai puțin frecvente	Cu frecvență necunoscută
Tulburări ale sistemului imunitar			Hipersensibilitate	Reacții anafilactice
Tulburări metabolice și de nutriție	Hipoglicemia			
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat		Manifestări alergice cutanate	Lipodistrofie	Amiloidoză cutanată [†]
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare		Reacții adverse la nivelul locului de injectare/perfuzie		

[†] RA din datele obținute după punerea pe piață a medicamentului.

Descrierea reacțiilor adverse selectate

Reacții alergice

Manifestările alergice cutanate raportate asociate cu Fiasp (1,8% față de 1,5% pentru comparator) includ eczemă, erupție cutanată, erupție cutanată pruriginoasă, urticarie și dermatită.

Reacțiile de hipersensibilitate generalizate la Fiasp (manifestate prin erupție cutanată generalizată și edem facial) au fost raportate ca fiind mai puțin frecvente (0,2% față de 0,3% pentru comparator).

Hipoglicemia

Hipoglicemia poate să apară dacă doza de insulină este prea mare față de necesarul de insulină. Hipoglicemia severă poate determina pierderea conștienței și/sau convulsii și poate avea ca rezultat afectarea temporară sau permanentă a funcției cerebrale, sau chiar decesul. Simptomele hipoglicemiei apar, de regulă, brusc. Acestea pot să includă transpirații reci, tegumente palide și reci, fatigabilitate, nervozitate sau tremor, anxietate, senzație de oboseală sau slăbiciune neobișnuită, confuzie, dificultăți de concentrare, somnolență, senzație exagerată de foame, tulburări de vedere, cefalee, greață și palpitații (vezi pct. 4.4 și 5.1). Hipoglicemia poate apare mai devreme după o injecție/perfuzie de Fiasp în comparație cu alte insuline prandiale datorită debutului precoce al acțiunii.

Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat

Lipodistrofia (inclusiv lipohipertrofia, lipoatrofia) și amiloidoza cutanată pot apărea la nivelul locului de injectare și pot întârzia absorbția locală a insulinei. Lipodistrofia a fost raportată la nivelul locului de injectare/perfuzie la pacienții tratați cu Fiasp (0,5% față de 0,2% pentru comparator). Alternarea continuă a locurilor de injectare din cadrul unei anumite regiuni de injectare poate contribui la reducerea sau prevenirea acestor reacții (vezi pct. 4.4).

Reacții adverse la nivelul locului de injectare/perfuzie

Reacții adverse la nivelul locului de injectare (inclusiv urticarie, eritem, inflamație, durere și echimoze) au fost raportate la pacienții tratați cu Fiasp (1,3% față de 1,0% pentru comparator). La pacienții care utilizează PCSI (N=261): reacții adverse la nivelul locului de perfuzare (inclusiv eritem, inflamație, iritație, durere, echimoze și prurit) au fost raportate la pacienții tratați cu Fiasp (10,0% față de 8,3% pentru comparator). De obicei, aceste reacții sunt ușoare și tranzitorii și dispar în mod normal în timpul tratamentului care va fi continuat.

Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea au fost investigate într-un studiu terapeutic de confirmare la copii, cu diabet zaharat de tip 1, cu vârsta între 2 ani și sub 18 ani. În cadrul studiului, 519 pacienți au fost tratați cu Fiasp. În general, frecvența, tipul și severitatea reacțiilor adverse la copii și adolescenți nu indică diferențe comparativ cu experiența la populația adultă. Lipodistrofia (inclusiv lipohipertrofia, lipoatrofia) la nivelul locului de administrare a injecției a fost raportată mai des în acest studiu la copii și adolescenți comparativ cu studiile la adulți (vezi mai sus). La copii și adolescenți, lipodistrofia a fost raportată cu o frecvență de 2,1% pentru Fiasp față de 1,6% pentru NovoRapid.

Alte grupe speciale de pacienți

Pe baza rezultatelor din studiile clinice cu insulină aspart în general, frecvența, tipul și severitatea reacțiilor adverse observate la pacienții vârstnici și la pacienții cu insuficiență renală sau hepatică nu indică nicio diferență față de populația generală. Profilul de siguranță la pacienții foarte vârstnici (≥ 75 ani) sau la pacienții cu insuficiență renală sau insuficiență hepatică moderată până la severă este limitată. Fiasp a fost administrat la pacienții vârstnici pentru investigarea proprietăților farmacocinetice (vezi pct. 5.2).

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Este importantă raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul **sistemului național de raportare**, astfel cum este menționat în [Anexa V](#).

4.9 Supradozaj

Un supradozaj specific cu insulină nu poate fi definit, totuși, hipoglicemia se poate dezvolta pe parcursul unor etape succesive, dacă pacientul primește o doză mai mare de insulină decât cea necesară:

- Episoadele hipoglicemice ușoare pot fi tratate prin administrarea orală de glucoză sau alte produse care conțin zahăr. De aceea, se recomandă ca pacientul diabetic să aibă întotdeauna asupra sa produse care conțin glucoză.
- Episoadele hipoglicemice severe, atunci când pacientul nu se poate trata singur, pot fi tratate fie prin administrarea intramusculară sau subcutanată de glucagon (0,5 până la 1 mg) de către o persoană instruită, fie prin administrarea intravenoasă de glucoză de către personal medical. Glucoza trebuie administrată intravenos dacă pacientul nu răspunde la glucagon în decurs de 10 până la 15 minute. După recăpătarea conștienței, pentru a preveni recăderile, este recomandată administrarea orală de carbohidrați.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: Medicamente utilizate în diabetul zaharat. Insuline și analogi injectabili, cu acțiune rapidă.

Codul ATC A10AB05.

Mecanism de acțiune

Fiasp este o formulare de insulină aspart cu acțiune rapidă.

Activitatea principală a Fiasp este reglarea metabolismului glucozei. Insulinele, inclusiv insulina aspart, substanța activă din Fiasp, își exercită acțiunea specifică prin legarea la receptorii de insulină. Insulina legată de receptori scade glicemia prin facilitarea absorbției celulare a glucozei în mușchii scheletici și țesutul adipos și prin inhibarea eliberării de glucoză din ficat. Insulina inhibă lipoliza în adipocite, inhibă proteoliza și stimulează sinteza de proteine.

Efecte farmacodinamice

Fiasp este o formulare de insulină aspart prandială în care, adăugarea de nicotinamidă (vitamina B₃) determină o absorbție inițială mai rapidă de insulină comparativ cu NovoRapid.

Debutul acțiunii a fost cu 5 minute mai devreme și durata până la rata maximă de perfuzie a glucozei a fost cu 11 minute mai scurt pentru Fiasp în comparație cu NovoRapid. Efectul maxim de scădere a glicemiei al Fiasp a avut loc între 1 și 3 ore după injectare. Efectul de scădere a glicemiei în timpul primelor 30 de minute (ASC_{GIR}) a fost de 51 mg/kg cu Fiasp și de 29 mg/kg cu NovoRapid (raportul Fiasp/NovoRapid: 1,74 [1,47;2,10]_{95%il}). Efectul total de scădere a glicemiei și efectul maxim de scădere a glicemiei (GIR_{max}) au fost comparabile între Fiasp și NovoRapid. Efectele totale și maxime de scădere a glicemiei ale Fiasp cresc linear cu creșterea dozelor în intervalul terapeutic de doze.

Fiasp are un debut mai precoce al acțiunii comparativ cu NovoRapid (vezi pct. 5.2), ceea ce a condus la creșterea ulterioară precoce a efectului de scădere a glicemiei. Acest lucru trebuie luat în considerare atunci când se prescrie Fiasp.

Durata de acțiune a fost mai scurtă pentru Fiasp în comparație cu cea a NovoRapid, și a durat 3-5 ore.

Variabilitatea efectului de scădere a glicemiei între zile diferite la pacienți diferiți a fost redusă pentru Fiasp în ceea ce privește efectul de scădere rapidă a glicemiei, pentru efectul precoce ($ASC_{GIR, 0-1 \text{ oră}}$, $CV\sim 26\%$), total ($ASC_{GIR, 0-12 \text{ ore}}$, $CV\sim 18\%$) și maxim de scădere a glicemiei (GIR_{max} , $CV\sim 19\%$).

Eficacitate și siguranță clinică

Fiasp a fost studiat la 2 068 pacienți adulți cu diabet zaharat de tip 1 (1 143 pacienți) și diabet zaharat de tip 2 (925 de pacienți), în 3 studii privind eficacitatea și siguranța, randomizate, (18-26 săptămâni de tratament). În plus, Fiasp a fost studiat la 777 de pacienți, copii și adolescenți, cu diabet zaharat de tip 1, într-un studiu randomizat de eficacitate și siguranță (26 săptămâni de tratament). Niciunul dintre copiii cu vârsta sub 2 ani nu a fost randomizat în studiu.

Pacienți cu diabet zaharat de tip 1

Efectul tratamentului cu Fiasp în realizarea controlului glicemic a fost evaluat atunci când este administrat prandial sau postprandial. Fiasp administrat prandial a fost non-inferior față de NovoRapid în reducerea HbA_{1c} și îmbunătățirea HbA_{1c} a fost semnificativă statistic în favoarea Fiasp. Fiasp administrat postprandial a realizat o reducere a HbA_{1c} similară celei obținute cu NovoRapid administrat postprandial (tabelul 3).

Tabelul 3 Rezultatele unui studiu clinic cu durata de 26 săptămâni cu tratament bazal/bolus la pacienții cu diabet zaharat de tip 1

	Fiasp prandial + insulină detemir	Fiasp postprandial + insulină detemir	NovoRapid prandial + insulină detemir
N	381	382	380
HbA_{1c} (%)			
Valoarea inițială → Sfârșitul studiului	7,6 → 7,3	7,6 → 7,5	7,6 → 7,4
Modificare față de valoarea inițială	-0,32	-0,13	-0,17
Diferență estimată de tratament	-0,15 [-0,23;-0,07] ^{CE}	0,04 [-0,04;0,12] ^D	
HbA_{1c} (mmol/mol)			
Valoarea inițială → Sfârșitul studiului	59,7 → 56,4	59,9 → 58,6	59,3 → 57,6
Modificare față de valoarea inițială	-3,46.	-1,37.	-1,84.
Diferență estimată de tratament	-1,62 [-2,50;-0,73] ^{CE}	0,47 [-0,41;1,36] ^D	
Creșterea glicemiei la 2 ore postprandial (mmol/l)^A			
Valoarea inițială → Sfârșitul studiului	6,1 → 5,9	6,1 → 6,7	6,2 → 6,6
Modificare față de valoarea inițială	-0,29	0,67	0,38.
Diferență estimată de tratament	-0,67 [-1,29;-0,04] ^{CE}	0,30 [-0,34;0,93] ^D	
Creșterea glicemiei la 1 oră postprandial (mmol/l)^A			
Valoarea inițială → Sfârșitul studiului	5,4 → 4,7	5,4 → 6,6	5,7 → 5,9
Modificare față de valoarea inițială	-0,84	1,27	0,34
Diferență estimată de tratament	-1,18 [-1,65;-0,71] ^{CE}	0,93 [-0,46;1,40] ^D	
Greutatea corporală (kg)			
Valoarea inițială → Sfârșitul studiului	78,6 → 79,2	80,5 → 81,2	80,2 → 80,7
Modificare față de valoarea inițială	0,67	0,70	0,55
Diferență estimată de tratament	0,12 [-0,30;0,55] ^C	0,16 [-0,27;0,58] ^D	
Rata observată a hipoglicemiei severe sau confirmate în GS^B pe pacient și an de expunere (procentajul pacienților)			
	59 (92,7)	54,4 (95)	58,7 (97,4)
Raport rată estimată	1,01 [-0,88;1,15] ^C	0,92 [-0,81;1,06] ^D	

Valorile inițială și cea de la sfârșitul studiului sunt bazate pe media ultimelor valori disponibile. Intervalul de încredere de 95% este menționat în „[]”

^ATest prandial

^BHipoglicemie severă (episod care necesită asistența altei persoane) sau hipoglicemie confirmată prin glucoza sanguină (GS) definită ca episoade confirmate prin valori ale glucozei plasmatice < 3,1 mmol/l indiferent de simptome)

^C Diferența este pentru Fiasp prandial – NovoRapid prandial

^C Diferența este pentru Fiasp postprandial – NovoRapid prandial

^E Semnificativ statistic în favoarea Fiasp prandial

33,3% dintre pacienții tratați cu Fiasp prandial au ajuns la o valoare țintă a HbA_{1c} de < 7% în comparație cu 23,3% dintre pacienții tratați cu Fiasp postprandial și 28,2% dintre pacienții tratați cu NovoRapid prandial. Probabilitatea estimată de obținere a HbA_{1c} < 7% a fost semnificativ statistic mai mare cu Fiasp prandial decât cu NovoRapid prandial (raport: 1,47 [1,02; 2,13]^{95% II}). Nu s-a demonstrat nicio diferență semnificativă statistic între Fiasp postprandial și NovoRapid prandial.

Sub tratament cu Fiasp administrat prandial s-au înregistrat creșteri semnificativ mai mici ale glicemiei la 1 oră și 2 ore postprandial în comparație cu NovoRapid administrat în timpul mesei. Fiasp administrat postprandial s-a asociat cu creșteri mai mari ale glicemiei la 1 oră postprandial și creșteri comparabile ale glicemiei la 2 ore postprandial față de NovoRapid administrat prandial (tabelul 3).

Doza totală mediană de insulină în bolus la sfârșitul studiului a fost similară pentru Fiasp prandial, Fiasp postprandial și NovoRapid prandial (modificarea de la momentul inițial până la sfârșitul studiului: Fiasp prandial: 0,33 → 0,39 unități/kg/zi; Fiasp postprandial: 0,35 → 0,39 unități/kg/zi; și NovoRapid prandial: 0,36→0,38 unități/kg/zi). Modificările dozei totale mediane de insulină bazală de la valoarea inițială la sfârșitul studiului au fost comparabile pentru Fiasp prandial (0,41→0,39 unități/kg/zi), Fiasp postprandial (0,43→0,42 unități/kg/zi) și NovoRapid prandial (0,43→0,43 unități/kg/zi).

Pacienți cu diabet zaharat de tip 2

Reducerea HbA_{1c} față de valoarea inițială până la sfârșitul studiului a fost confirmată ca non-inferioară celei obținute cu NovoRapid (tabelul 4).

Tabelul 4 Rezultatele unui studiu clinic cu durata de 26 de săptămâni cu tratament bazal/bolus la pacienții cu diabet zaharat de tip 2

	Fiasp + insulină glargin	NovoRapid + insulină glargin
N	345	344
HbA_{1c} (%)		
Valoarea inițială → Sfârșitul studiului	8,0 → 6,6	7,9 → 6,6
Modificare față de valoarea inițială	-1,38	-1,36
<i>Diferență estimată de tratament</i>	<i>-0,02[-0,15;0,10]</i>	
HbA_{1c} (mmol/mol)		
Valoarea inițială → Sfârșitul studiului	63,5 → 49,0	62,7 → 48,6
Modificare față de valoarea inițială	-15,10	-14,86
<i>Diferență estimată de tratament</i>	<i>-0,24 [-1,60;1,11]</i>	
Creșterea glicemiei la 2 ore postprandial (mmol/l)^A		
Valoarea inițială → Sfârșitul studiului	7,6 → 4,6	7,3 → 4,9
Modificare față de valoarea inițială	-3,24	-2,87
<i>Diferență estimată de tratament</i>	<i>-0,36 [-0,81;0,08]</i>	
Creșterea glicemiei la 1 oră postprandial (mmol/l)^A		
Valoarea inițială → Sfârșitul studiului	6,0 → 4,1	5,9 → 4,6
Modificare față de valoarea inițială	-2,14	-1,55
<i>Diferență estimată de tratament</i>	<i>-0,59 [-1,09;-0,09]^C</i>	
Greutatea corporală (kg)		
Valoarea inițială → Sfârșitul studiului	89 → 91,6	88,3 → 90,8
Modificare față de valoarea inițială	2,68	2,67
<i>Diferență estimată de tratament</i>	<i>0,00 [-0,60;0,61]</i>	
Rata observată a hipoglicemiei severe sau confirmate în GS^B pe		

pacient și an de expunere (procentajul pacienților)	17,9 (76,8)	16,6 (73,3)
<i>Raport rată estimată</i>	<i>1,09 [0,88; 1,36]</i>	

Valorile inițială și cea de la sfârșitul studiului sunt bazate pe media ultimelor valori disponibile. Intervalul de încredere de 95% este menționat în „[]”

^ATest prandial

^BHipoglicemie severă (episod care necesită asistența altei persoane) sau hipoglicemie confirmată prin glucoza sanguină (GS) definită ca episoade confirmate prin valori ale glucozei plasmatică < 3,1 mmol/l indiferent de simptome)

^CSemnificativ statistic în favoarea Fiasp

Administrarea postprandială nu a fost investigată la pacienții cu diabet zaharat de tip 2.

74,8% dintre pacienții tratați cu Fiasp au ajuns la o valoare țintă a HbA_{1c} de < 7% în comparație cu 75,9% dintre pacienții tratați cu NovoRapid. Nu a existat nicio diferență statistic semnificativă între Fiasp și NovoRapid în ceea ce privește probabilitatea estimată de atingere a HbA_{1c} < 7%.

Doza totală mediană de insulină în bolus la sfârșitul studiului a fost similară pentru Fiasp și NovoRapid (modificarea de la momentul inițial până la sfârșitul studiului: Fiasp: 0,21→0,49 unități/kg/zi și NovoRapid: 0,21→0,51 unități/kg/zi). Modificările dozei totale mediane de insulină bazală de la valoarea inițială la sfârșitul studiului au fost comparabile pentru Fiasp (0,56→0,53 unități/kg/zi) și NovoRapid (0,52→0,48 unități/kg/zi).

Vârstnici

În cele trei studii clinice controlate, 192 din 1219 (16%) pacienți tratați cu Fiasp cu diabet zaharat de tip 1 sau diabet zaharat de tip 2 au avut vârsta ≥ 65 de ani și 24 din 1219 (2%) au avut vârsta ≥ 75 de ani. Nu au fost observate diferențe generale în ceea ce privește siguranța sau eficacitatea între pacienții vârstnici și pacienții mai tineri.

Perfuzie continuă subcutanată de insulină (PCSI)

Un studiu de 6 săptămâni, randomizat (2: 1), dublu-orb, cu grupuri paralele, controlat activ a evaluat compatibilitatea Fiasp și NovoRapid administrate prin intermediul sistemului PCSI la pacienții adulți cu diabet zaharat de tip 1. Nu au existat episoade confirmate microscopic de ocluzie ale setului de perfuzie, în niciunul dintre grupurile de tratament cu Fiasp (N = 25) sau NovoRapid (N = 12). Au existat doi pacienți din grupul Fiasp care au raportat fiecare câte două reacții la nivelul locului administrării perfuziei.

Într-un studiu încrucișat de 2 săptămâni, Fiasp a demonstrat un efect mai mare de reducere a glucozei postprandiale după un test alimentar standardizat, în privința răspunsului glicemiei la 1oră și respectiv, 2 ore postprandial (diferența de tratament: -0,50 mmol/l [-1,07; 0,07]_{if 95%} și -0,99 mmol/l [-1,95; -0,03]_{if 95%}) în comparație cu NovoRapid în cazul PCSI.

Copii și adolescenți

Eficacitatea și siguranța administrării Fiasp au fost studiate într-un studiu clinic controlat activ, randomizat, în proporție de 1:1:1, la copii și adolescenți, cu diabet zaharat de tip 1, cu vârsta cuprinsă între 1 și 18 ani, pentru o perioadă de 26 de săptămâni (N=777). În acest studiu s-au comparat eficacitatea și siguranța administrării prandial a Fiasp (0-2 minute înainte de masă) sau postprandial (20 de minute după începerea mesei) și NovoRapid administrat prandial, ambele utilizate în asociere cu insulina degludec.

Pacienții din brațul la care s-a administrat Fiasp prandial au inclus 16 copii cu vârsta cuprinsă între 2-5 ani, 100 copii cu vârsta cuprinsă între 6-11 ani și 144 de adolescenți cu vârsta cuprinsă între 12-17 ani. Pacienții din brațul la care s-a administrat Fiasp postprandial au inclus 16 copii cu vârsta cuprinsă între 2-5 ani, 100 copii cu vârsta cuprinsă între 6-11 ani și 143 adolescenți cu vârsta cuprinsă între 12-17 ani.

Fiasp administrat prandial a prezentat un control glicemic superior comparativ cu NovoRapid administrat prandial, în ceea ce privește modificarea HbA_{1c} (ETD: -0,17% [-0,30; -0,03]_{if 95%}). Fiasp

administrat postprandial a prezentat un control glicemic non-inferior comparativ cu NovoRapid administrat prandial (ETD: 0,13% [-0,01; 0,26]_{if 95%}).

Fiasp administrat prandial a arătat o îmbunătățire semnificativă statistic în creșterea glicemiei medii la 1 oră postprandial pentru toate cele trei mese principale, comparativ cu NovoRapid (măsurată prin GPAD). Pentru Fiasp administrat postprandial, această comparație a favorizat NovoRapid administrat prandial.

Nu a fost observat niciun risc crescut de hipoglicemie severă sau a hipoglicemiei confirmate în comparație cu NovoRapid.

Efectele observate și profilurile de siguranță au fost comparabile între toate grupele de vârstă.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Absorbție

Fiasp este o formulare de insulină aspart prandială în care adăugarea de nicotinamidă (vitamina B₃) determină o absorbție inițială mai rapidă a insulinei. Insulina a apărut în circulație la aproximativ 4 minute după administrare (figura 3). Debutul acțiunii a fost de două ori mai rapid (echivalent cu 5 minute mai devreme), timpul până la 50% din concentrația maximă a fost cu 9 minute mai scurt pentru Fiasp în comparație cu NovoRapid, cu de patru ori mai multă insulină disponibilă în timpul primelor 15 minute și cu de două ori mai multă insulină disponibilă în timpul primele 30 de minute.

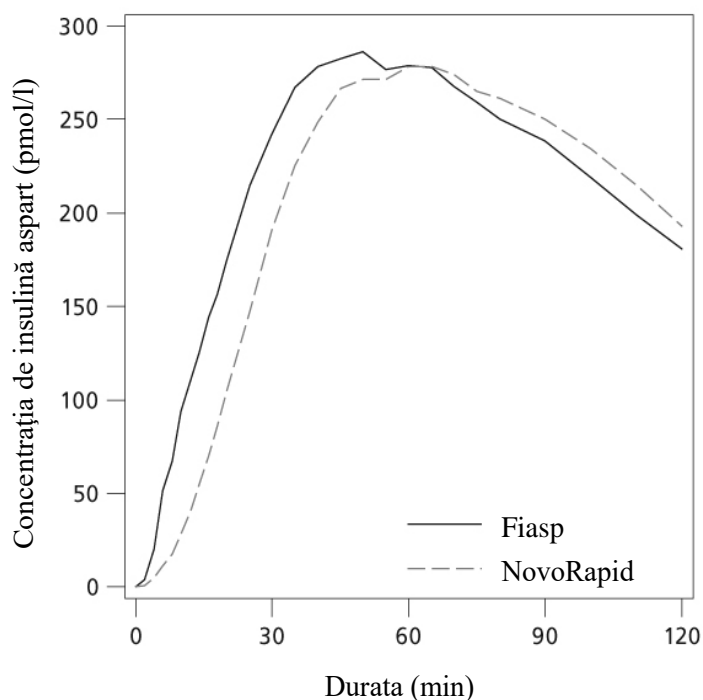


Figura 1 Profilul mediu al insulinei la pacienții cu diabet zaharat de tip 1 după injecția subcutanată.

Expunerea totală la insulină a fost comparabilă între Fiasp și NovoRapid. Valoarea medie a C_{max} pentru o doză de 0,2 unități/kg corp este de 298 pmol/l și este comparabilă cu NovoRapid.

Expunerea totală și concentrația maximă de insulină cresc proporțional cu creșterea dozei de Fiasp administrate subcutanat, în intervalul terapeutic de doze.

Biodisponibilitatea absolută de insulină aspart după administrarea subcutanată de Fiasp în abdomen, mușchiul deltoid și coapsă a fost de aproximativ 80%.

După administrarea Fiasp, debutul rapid al acțiunii este menținut indiferent de locul injectării. Timpul până la obținerea concentrației maxime și expunerea totală la insulină aspart au fost comparabile pentru administrările la nivelul abdomenului, părții superioare a brațului și coapsei. Expunerea inițială

la insulină și concentrația maximă au fost comparabile pentru administrările la nivelul abdomenului și părții superioare a brațului, dar mai mică în cazul administrării la nivelul coapsei.

Perfuzie continuă subcutanată de insulină (PCSI)

Debutul acțiunii în cazul PCSI (timpul până la atingerea concentrației maxime) a fost cu 26 de minute mai scurt în cazul Fiasp în comparație cu NovoRapid, determinând o cantitate de insulină de aproximativ de trei ori mai mare disponibilă în timpul primelor 30 de minute (figura 2).

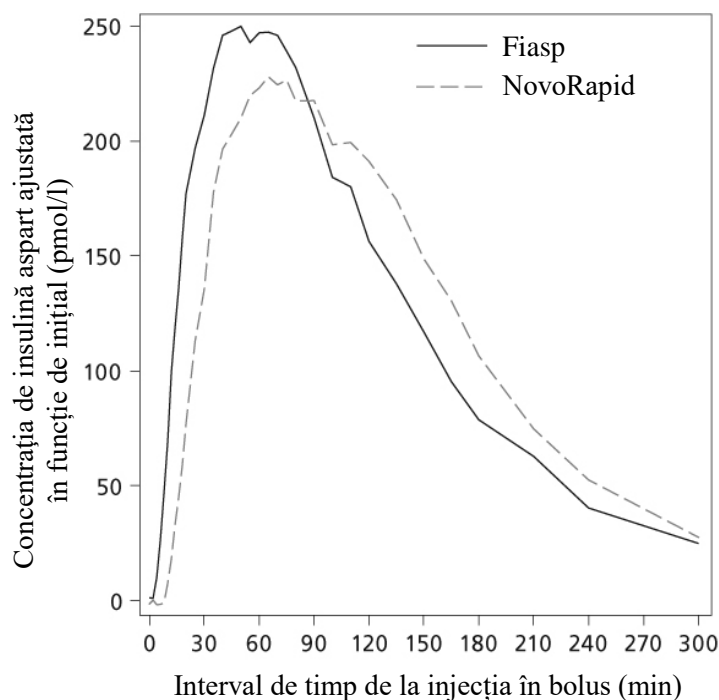


Figura 2 Profilul valorilor medii de insulină la pacienții cu diabet zaharat de tip 1 în cazul PCSI (0 – 5 ore) corectat cu perfuzia de insulină bazală

Distributie

Insulina aspart are o afinitate scăzută de legare de proteinele plasmatice (< 10%), având putere de legare similară cu cea a insulinei umane normale.

Volumul de distribuție (V_d) după administrarea intravenoasă a fost de 0,22 l/kg (de exemplu, 15,4 l la un subiect de 70 kg), corespunzătoare volumului de lichid extracelular din organism.

Metabolizare

Degradarea insulinei aspart este similară degradării insulinei umane; toți metaboliții formați sunt inactivi.

Eliminare

Timpul de înjumătățire plasmatică după administrarea subcutanată a Fiasp este de 57 de minute, comparabil cu NovoRapid.

După administrarea intravenoasă de Fiasp, clearance-ul a fost rapid (1 l/h/kg) și timpul de înjumătățire plasmatică a fost de 10 minute.

Grupe speciale de pacienți

Vârșnici

La pacienții vârstnici cu diabet zaharat de tip 1, Fiasp a demonstrat un debut mai rapid al expunerii și o expunere precoce mai mare la insulină, menținând în același timp o expunere totală și o concentrație maximă similare în comparație cu NovoRapid.

Expunerea totală la insulină aspart și concentrația maximă după administrarea de Fiasp au fost cu 30% mai mari la subiecții vârstnici, în comparație cu subiecții adulți mai tineri.

Sexul

Influența genului asupra farmacocineticii Fiasp a fost investigată într-o analiză a mai multor studii de farmacocinetică. Fiasp a demonstrat un debut rapid comparabil al expunerii și o expunere inițială mai mare la insulină, menținând în același timp o expunere totală și o concentrație maximă similare în comparație cu NovoRapid, pentru pacienții cu diabet zaharat de tip 1 de sex feminin și de sex masculin.

Expunerea precoce și maximă la insulină a Fiasp a fost comparabilă pentru pacienții cu diabet zaharat de tip 1 de sex feminin și de sex masculin. Cu toate acestea, expunerea totală de insulină a fost mai mare la femei, comparativ cu pacienții de sex masculin cu diabet zaharat de tip 1.

Obezitatea

Rata de absorbție inițială a fost mai lentă proporțional cu creșterea IMC, în timp ce expunerea totală a fost similară indiferent de valoarea IMC. În comparație cu NovoRapid, influența IMC asupra absorbției a fost mai puțin pronunțată pentru Fiasp, determinând o expunere inițială mai mare.

Rasă și originea etnică

Efectul rasei și etniei (subiecți de culoare comparativ cu caucazieni și hispanicii vs. non-hispanici) în ceea ce privește expunerea totală la insulină a Fiasp s-a bazat pe rezultatele unei analize farmacocinetice populaționale la pacienți cu diabet zaharat de tip 1. În cazul Fiasp nu s-a găsit nicio diferență în ceea ce privește expunerea între rasele și grupurile etnice investigate.

Insuficiența hepatică

Un studiu de farmacocinetică cu doză unică de insulină aspart a fost efectuat cu NovoRapid la 24 de subiecți cu funcție hepatică cuprinsă între normal și afectată sever. La pacienți cu insuficiență hepatică, viteza de absorbție a fost scăzută și mai variabilă.

Insuficienței renale

Un studiu de farmacocinetică cu doză unică de insulină aspart a fost efectuat cu NovoRapid la 18 subiecți cu funcție renală cuprinsă între normal și afectată sever. Nu s-a evidențiat un efect clar al valorilor clearance-ului creatininei asupra ASC, C_{max}, CL/F și T_{max} ale insulinei aspart. Datele privind pacienții cu insuficiență renală moderată și severă sunt limitate. Pacienții cu insuficiență renală necesitând dializă nu au fost investigați.

Copii și adolescenți

La copii (6-11 ani) și adolescenți (12-18 ani), Fiasp a demonstrat un debut mai rapid al expunerii și o expunere precoce mai mare la insulină, menținând în același timp o expunere totală și o concentrație maximă similare în comparație cu NovoRapid.

La copii și adolescenți, debutul expunerii și expunerea inițială la insulină corespunzătoare Fiasp au fost similare celor de la adulți. Expunerea totală a Fiasp a fost mai scăzută la copii și adolescenți comparativ cu adulții atunci când este administrat cu 0,2 unități/kg corp, în timp ce concentrația plasmatică maximă a insulinei aspart a fost similară între grupele de vârstă.

5.3 Date preclinice de siguranță

Datele non-clinice nu au evidențiat niciun risc special pentru om pe baza studiilor convenționale farmacologice privind evaluarea siguranței, toxicitatea după doze repetate, genotoxicitatea și toxicitatea asupra funcției de reproducere după expunerea la insulină aspart. Studii *in vitro* care includ legarea de receptorii insulinei și IGF-1 și efectele asupra creșterii celulare, au demonstrat că insulina

aspart se comportă foarte asemănător cu insulina umană. Studiile demonstrează, de asemenea, că disocierea insulinei aspart de pe receptorul insulinei este echivalentă cu cea a insulinei umane.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Fenol
Metacrezol
Glicerol
Acetat de zinc
Fosfat disodic dihidrat
Clorhidrat de arginină
Nicotinamidă (vitamina B₃)
Acid clorhidric (pentru ajustarea pH-ului)
Hidroxid de sodiu (pentru ajustarea pH-ului)
Apă pentru preparate injectabile

6.2 Incompatibilități

Acest medicament nu trebuie diluat sau amestecat cu alte medicamente, exceptând soluțiile perfuzabile așa cum este menționat la pct. 6.6.

6.3 Perioada de valabilitate

30 de luni.

Fiasp 100 unități/ml FlexTouch soluție injectabilă în stilou injector preumplut

După prima utilizare sau când este păstrat ca rezervă, medicamentul trebuie păstrat maximum 4 săptămâni. A nu se păstra la temperaturi peste 30°C. Poate fi păstrat la frigider (2°C–8°C). A nu se congela. A se păstra stiloul injector acoperit cu capacul pentru a fi protejat de lumină.

Fiasp 100 unități/ml Penfill soluție injectabilă în cartuș

După prima utilizare sau când este păstrat ca rezervă, medicamentul trebuie păstrat maximum 4 săptămâni. A nu se păstra la temperaturi peste 30°C. Nu păstrați în frigider. A nu se congela. În cazul în care cartușul este păstrat ca rezervă și nu este utilizat, cartușul trebuie păstrat în cutie pentru a fi protejat de lumină.

Fiasp 100 unități/ml soluție injectabilă în flacon

După prima utilizare, medicamentul poate fi păstrat timp de maximum 4 săptămâni (inclusiv timpul într-un rezervor de pompă, vezi pct. 6.6). A nu se păstra la temperaturi peste 30°C. Poate fi păstrat la frigider (2°C–8°C). A nu se congela. Păstrați flaconul în cutie pentru a fi protejat de lumină.

Fiasp 100 unități/ml PumpCart soluție injectabilă în cartuș

După prima utilizare sau când este păstrat ca rezervă, medicamentul trebuie păstrat maxim 2 săptămâni la temperaturi sub 30°C. După aceea, poate fi utilizat până la 7 zile la temperaturi sub 37°C într-un sistem de pompe perfuzabile de insulină recomandate pentru utilizarea cu acest cartuș, cum sunt pompele de administrare a insulinei Accu-Chek Insight și YpsoPump. Nu păstrați în frigider. A nu se congela. În cazul în care cartușul este păstrat ca rezervă și nu este utilizat, cartușul trebuie păstrat în cutie pentru a fi protejat de lumină.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

Fiasp 100 unități/ml FlexTouch soluție injectabilă în stilou injector preumplut

A se păstra la frigider (2°C–8°C). A nu se congela. A se păstra la distanță de elementul de răcire. A se păstra stiloul injector acoperit cu capacul pentru a fi protejat de lumină.

Fiasp 100 unități/ml Penfill soluție injectabilă în cartuș

A se păstra la frigider (2°C–8°C). A nu se congela. A se păstra la distanță de elementul de răcire. Păstrați cartușul în cutie pentru a fi protejat de lumină.

Fiasp 100 unități/ml soluție injectabilă în flacon

A se păstra la frigider (2°C–8°C). A nu se congela. A se păstra la distanță de elementul de răcire. Păstrați flaconul în cutie pentru a fi protejat de lumină.

Fiasp 100 unități/ml PumpCart soluție injectabilă în cartuș

A se păstra la frigider (2°C–8°C). A nu se congela. A se păstra la distanță de elementul de răcire. Păstrați cartușul în cutie pentru a fi protejat de lumină.

Pentru condiții de păstrare după prima deschidere a medicamentului sau când este păstrat ca rezervă, vezi pct. 6.3.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Fiasp 100 unități/ml FlexTouch soluție injectabilă în stilou injector preumplut

Cartuș (sticlă tip 1) cu piston (halobutil) și dop (halobutil/poliizopren) în stilou injector preumplut, multidoză, de unică folosință, confecționat din polipropilenă, polioximetilen, policarbonat și acrilonitril-butadien-stiren.

Fiecare stilou injector preumplut conține 3 ml de soluție.

Mărimi de ambalaj de 1 stilou injector preumplut (cu sau fără ace), 5 stilouri injectoare preumplute (fără ace) și ambalaj multiplu conținând 10 (2 ambalaje de câte 5) (fără ace) stilouri injectoare.

Fiasp 100 unități/ml Penfill soluție injectabilă în cartuș

Cartuș (sticlă tip 1) cu piston (halobutil) și dop (halobutil/poliizopren) în cutie.

Fiecare cartuș conține 3 ml soluție.

Mărimi de ambalaj cu 5 sau 10 cartușe.

Fiasp 100 unități/ml soluție injectabilă în flacon

Flacon (sticlă de tip 1) închis cu un disc de cauciuc din halobutil/poliizopren și un capac de plastic de protecție, în scopul de a obține un ambalaj care nu poate fi deschis în cutie.

Fiecare flacon conține 10 ml soluție.

Mărimi de ambalaje cu 1 flacon, 5 flacoane și pachet multiplu conținând 5 flacoane (5 ambalaje de 1).

Fiasp 100 unități/ml PumpCart soluție injectabilă în cartuș

Cartuș (sticlă tip 1) cu piston (halobutil) și dop de cauciuc (halobutil/poliizopren) în cutie.

Fiecare cartuș conține 1,6 ml soluție.

Mărimi de ambalaje cu 5 cartușe și un ambalaj multiplu conținând 25 cartușe (5 cutii de câte 5).

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

Fiasp nu trebuie utilizat dacă soluția nu este limpede și incoloră.

Dacă a fost congelat, Fiasp nu trebuie utilizat.

Fiasp 100 unități/ml FlexTouch soluție injectabilă în stilou injector preumplut

Stiloul injector preumplut (FlexTouch) a fost conceput pentru a fi folosit cu acele pentru injecții, fabricate conform standardului ISO pentru ace, cu o lungime de la 4 mm până la 8 mm și cu un calibru între 30G și 32G, numai pentru administrare subcutanată.

Acele și stilourile injectoare preumplute nu trebuie folosite la comun cu alte persoane. Cartușul nu trebuie reumplut.

Pacientul trebuie să arunce acele după fiecare injecție.

Fiasp 100 unități/ml Penfill soluție injectabilă în cartuș

Cartușul (Penfill) a fost conceput pentru a fi folosit cu stilourile injectoare reutilizabile Novo Nordisk și cu acele pentru injecții, fabricate conform standardului ISO pentru ace, cu o lungime de la 4 mm până la 8 mm și cu un calibru între 30G și 32G, numai pentru injecție subcutanată.

Acele și cartușele nu trebuie împărțite cu alte persoane. Cartușul nu trebuie reumplut.

Pacientul trebuie să arunce acele, după fiecare injecție.

Fiasp 100 unități/ml soluție injectabilă în flacon

Acele și seringile nu trebuie împărțite cu alte persoane.

Pacientul trebuie să arunce acele, după fiecare injecție.

Administrare prin PCSI

Când Fiasp este extras dintr-un flacon, poate fi utilizat într-o pompă pentru perfuzie (PCSI) timp de maximum 6 zile, așa cum este descris la pct. 4.2 și în prospect. Cateterile cu suprafața interioară confecționată din polietilenă sau poliolefină au fost evaluate și sunt considerate compatibile cu pompele de insulină.

Administrare intravenoasă

Fiasp este stabil la temperatura camerei, timp de 24 de ore în lichide de perfuzie cum sunt soluția injectabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%) sau soluția injectabilă de glucoză 5%.

Pentru administrarea intravenoasă, trebuie utilizate concentrații de insulină aspart între 0,5 unități/ml și 1 unitate/ml în sisteme de perfuzare - utilizând pungi de perfuzie din polipropilenă.

Fiasp 100 unități/ml PumpCart soluție injectabilă în cartuș

Cartușul nu trebuie împărțit cu alte persoane sau reumplut.

Cartușul (PumpCart) este numai pentru utilizarea cu următoarele sisteme de pompe perfuzabile de insulină: Accu-Chek Insight și YpsoPump. Tubulaturile cu suprafața interioară confecționată din polietilenă sau poliolefină au fost evaluate și sunt considerate compatibile cu pompele de insulină.

Eliminare

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie aruncat în conformitate cu reglementările locale privind eliminarea deșeurilor.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Novo Nordisk A/S
Novo Allé
DK-2880 Bagsværd
Danemarca

8. NUMERELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/16/1160/001
EU/1/16/1160/002
EU/1/16/1160/003
EU/1/16/1160/004
EU/1/16/1160/005
EU/1/16/1160/006
EU/1/16/1160/007
EU/1/16/1160/008
EU/1/16/1160/009
EU/1/16/1160/010
EU/1/16/1160/011
EU/1/16/1160/012
EU/1/16/1160/013

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: 09 Ianuarie 2017

Data ultimei reînnoiri a autorizației:

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <http://www.ema.europa.eu>