

ALLEGATO I
RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

Agenzia Italiana del Farmaco

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Fiasp 100 unità/mL FlexTouch soluzione iniettabile in penna preriempita
Fiasp 100 unità/mL Penfill soluzione iniettabile in cartuccia
Fiasp 100 unità/mL soluzione iniettabile in flaconcino
Fiasp 100 unità/mL PumpCart soluzione iniettabile in cartuccia

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

1 mL della soluzione contiene 100 unità di insulina aspart* (equivalente a 3,5 mg).

Fiasp 100 unità/mL FlexTouch soluzione iniettabile in penna preriempita

Ogni penna preriempita contiene 300 unità di insulina aspart in 3 mL di soluzione.

Fiasp 100 unità/mL Penfill soluzione iniettabile in cartuccia

Ogni cartuccia contiene 300 unità di insulina aspart in 3 mL di soluzione.

Fiasp 100 unità/mL soluzione iniettabile in flaconcino

Ogni flaconcino contiene 1.000 unità di insulina aspart in 10 mL di soluzione.

Fiasp 100 unità/mL PumpCart soluzione iniettabile in cartuccia

Ogni cartuccia contiene 160 unità di insulina aspart in 1,6 mL di soluzione.

*L'insulina aspart è prodotta con la tecnologia del DNA ricombinante da *Saccharomyces cerevisiae*.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Fiasp 100 unità/mL FlexTouch soluzione iniettabile in penna preriempita

Soluzione iniettabile in penna preriempita (FlexTouch).

Fiasp 100 unità/mL Penfill soluzione iniettabile in cartuccia

Soluzione iniettabile in cartuccia (Penfill).

Fiasp 100 unità/mL soluzione iniettabile in flaconcino

Soluzione iniettabile in flaconcino.

Fiasp 100 unità/mL PumpCart soluzione iniettabile in cartuccia

Soluzione iniettabile in cartuccia (PumpCart).

Soluzione limpida, incolore, acquosa.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Trattamento del diabete mellito in adulti adolescenti e bambini di età pari o superiore a 1 anno.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

Fiasp è un'insulina prandiale da somministrare per via sottocutanea fino a 2 minuti prima dell'inizio del pasto, con la possibilità di somministrazione fino a 20 minuti dopo l'inizio del pasto (vedere paragrafo 5.1).

Il dosaggio di Fiasp è individuale e deve essere determinato sulla base delle necessità del paziente. Fiasp somministrato per iniezione sottocutanea deve essere usato in associazione con insulina ad azione intermedia o prolungata somministrata almeno una volta al giorno. In un regime terapeutico basal/bolus, circa il 50% del fabbisogno può essere fornito da Fiasp e il resto da insulina ad azione intermedia o prolungata.

Il fabbisogno individuale totale giornaliero di insulina negli adulti, adolescenti e bambini può variare ed è generalmente compreso tra 0,5 e 1 unità/kg/giorno.

Per raggiungere un controllo glicemico ottimale si raccomandano il monitoraggio della glicemia e gli aggiustamenti della dose di insulina.

Un aggiustamento della dose può rendersi necessario se i pazienti aumentano l'attività fisica, se modificano la dieta abituale o nel corso di una malattia concomitante. In presenza di queste condizioni, è necessario monitorare adeguatamente i livelli glicemici.

La durata d'azione varierà in funzione della dose, del sito di iniezione, del flusso ematico, della temperatura e del livello di attività fisica.

I pazienti in trattamento basal/bolus che dimenticano una dose prandiale devono monitorare il livello glicemico per decidere se è necessaria una dose di insulina, quindi, devono riprendere lo schema posologico abituale al pasto successivo.

La potenza degli analoghi dell'insulina, compreso Fiasp, è espressa in unità. Una (1) unità di Fiasp corrisponde a 1 unità internazionale di insulina umana o a 1 unità degli altri analoghi dell'insulina ad azione rapida.

La rapidità dell'insorgenza d'azione deve essere presa in considerazione quando si prescrive Fiasp (vedere paragrafo 5.1).

Inizio del trattamento

Pazienti con diabete mellito tipo 1

La dose iniziale raccomandata nei pazienti con diabete tipo 1 naïve all'insulina è circa il 50% della dose di insulina totale giornaliera e deve essere suddivisa tra i pasti in base all'entità e alla composizione dei pasti stessi. La dose restante di insulina totale giornaliera deve essere somministrata come insulina ad azione intermedia o prolungata. In generale, si possono usare da 0,2 a 0,4 unità di insulina per chilogrammo di peso corporeo per calcolare la dose iniziale totale giornaliera di insulina nei pazienti con diabete tipo 1 naïve all'insulina.

Pazienti con diabete mellito tipo 2

La dose iniziale suggerita è di 4 unità a uno o più pasti. Il numero di iniezioni e la successiva titolazione dipenderanno dal target glicemico individuale e dall'entità e composizione dei pasti.

L'aggiustamento della dose può essere preso in considerazione giornalmente in base al glucosio plasmatico auto-misurato (SMPG) nel giorno o nei giorni precedenti, secondo la Tabella 1.

- La dose prima di colazione deve essere aggiustata in funzione dell'SMPG precedente al pranzo del giorno prima

- La dose prima di pranzo deve essere aggiustata in funzione dell'SMPG precedente alla cena del giorno prima
- La dose prima di cena deve essere aggiustata in funzione dell'SMPG all'ora di coricarsi del giorno prima

Tabella 1 Aggiustamento della dose

SMPG (vedere sopra)		Aggiustamento della dose
mmol/L	mg/dL	Unità
< 4	< 71	-1
4-6	71-108	Nessun aggiustamento
> 6	> 108	+1

Popolazioni particolari

Pazienti anziani (≥ 65 anni)

La sicurezza e l'efficacia di Fiasp è stata stabilita nei pazienti anziani di età compresa tra 65 e 75 anni. Si raccomanda un monitoraggio costante della glicemia; occorre aggiustare la dose dell'insulina su base individuale (vedere paragrafi 5.1 e 5.2). L'esperienza terapeutica in pazienti di età ≥ 75 anni è limitata.

Compromissione della funzionalità renale

La compromissione della funzionalità renale può ridurre i fabbisogni insulinici del paziente. Nei pazienti con compromissione della funzionalità renale, occorre intensificare il monitoraggio della glicemia e aggiustare la dose su base individuale (vedere paragrafo 5.2).

Compromissione della funzionalità epatica

La compromissione della funzionalità epatica può ridurre i fabbisogni insulinici del paziente. Nei pazienti con compromissione della funzionalità epatica, occorre intensificare il monitoraggio della glicemia e aggiustare la dose su base individuale (vedere paragrafo 5.2).

Popolazione pediatrica

Fiasp può essere usato negli adolescenti e nei bambini dall'età di 1 anno in poi (vedere paragrafo 5.1). Non c'è esperienza clinica sull'uso di Fiasp nei bambini di età inferiore a 2 anni. Si raccomanda di somministrare Fiasp prima del pasto (0-2 minuti), con la flessibilità di somministrare fino a 20 minuti dopo l'inizio del pasto in situazioni in cui vi è incertezza sull'assunzione del pasto.

Trasferimento da altri medicinali insulinici

Si raccomanda un monitoraggio costante della glicemia durante il trasferimento da altri medicinali insulinici e nelle settimane iniziali seguenti. La conversione da un'altra insulina prandiale può essere effettuata su base unità per unità. Il trasferimento di un paziente da un altro tipo, marca o produttore di insulina a Fiasp deve essere effettuato sotto stretto controllo medico e può rendere necessario un aggiustamento posologico.

Dosi e tempi di somministrazione di medicinali insulinici concomitanti ad azione intermedia o prolungata o di altri trattamenti antidiabetici concomitanti possono necessitare di un aggiustamento.

Modo di somministrazione

Iniezione sottocutanea

Si raccomanda la somministrazione di Fiasp con iniezioni sottocutanee nella parete addominale o nella parte superiore del braccio (vedere paragrafo 5.2). I siti di iniezione devono essere sempre ruotati all'interno della stessa area per ridurre il rischio di lipodistrofia e amiloidosi cutanea (vedere paragrafi 4.4. e 4.8).

Fiasp 100 unità/mL FlexTouch soluzione iniettabile in penna preriempita

La penna preriempita (FlexTouch) eroga 1-80 unità con incrementi di 1 unità.

FlexTouch ha il codice-colore ed è fornito insieme a un foglio illustrativo con istruzioni dettagliate per l'uso. Per le istruzioni sulla somministrazione, vedere le "Istruzioni per l'uso" alla fine del foglio illustrativo.

La penna preriempita è adatta solo per iniezioni sottocutanee. Se è necessaria la somministrazione mediante siringa o iniezione endovenosa, deve essere utilizzato un flaconcino. Se è necessaria la somministrazione mediante pompa da infusione, deve essere utilizzato un flaconcino o una cartuccia PumpCart.

Fiasp 100 unità/mL Penfill soluzione iniettabile in cartuccia

Somministrazione con un dispositivo per il rilascio di insulina

Se è necessaria la somministrazione mediante siringa o iniezione endovenosa, deve essere utilizzato un flaconcino. Se è necessaria la somministrazione mediante pompa da infusione, deve essere utilizzato un flaconcino o una cartuccia PumpCart (vedere paragrafo 6.6.)

Fiasp 100 unità/mL soluzione iniettabile in flaconcino

Somministrazione con una siringa

Il flaconcino richiede l'uso di siringhe per l'insulina con corrispondente scala graduata (100 Unità o 100 unità/mL).

Infusione continua sottocutanea di insulina (CSII)

Fiasp soluzione iniettabile in flaconcino può essere usato per CSII con microinfusori adatti all'infusione di insulina che coprirà sia il fabbisogno di bolo (circa il 50%) che di insulina basale. Può essere somministrato secondo le istruzioni fornite dal produttore del microinfusore, preferibilmente nell'addome. Quando è usato con un microinfusore per l'insulina, non deve essere diluito o miscelato con nessun altro medicinale insulinico.

I pazienti che praticano CSII devono ricevere istruzioni complete sull'uso dei microinfusori e sull'uso corretto del serbatoio e del tubo per il microinfusore (vedere paragrafo 6.6). Il set di infusione (tubo e cannula) deve essere cambiato seguendo le istruzioni riportate nelle informazioni sul prodotto allegate al set stesso.

I pazienti che si somministrano Fiasp per CSII devono essere addestrati alla somministrazione dell'insulina mediante iniezione e devono avere a disposizione un altro metodo di somministrazione di insulina da usare nel caso di guasti al microinfusore.

Fiasp 100 unità/mL PumpCart soluzione iniettabile in cartuccia

Somministrazione tramite CSII

La cartuccia (PumCart) deve essere utilizzata esclusivamente con un microinfusore per insulina progettato per essere utilizzato con questa cartuccia (vedere paragrafo 6.6).

Fiasp coprirà sia il fabbisogno di insulina in bolo (circa il 50%) sia l'insulina basale. Può essere somministrata secondo le istruzioni fornite dal produttore del microinfusore, preferibilmente nell'addome. Il sito di infusione deve essere cambiato all'interno della stessa regione per ridurre il rischio di lipodistrofia. I pazienti che usano CSII devono essere istruiti sull'uso del microinfusore e usare in maniera corretta i tubi per la microinfusione (vedere paragrafo 6.6). Il set di infusione (tubo e cannula) deve essere sostituito conformemente alle istruzioni riportate nelle informazioni sul prodotto fornite con il set di infusione.

I pazienti che si somministrano Fiasp con CSII devono essere istruiti a somministrare insulina per iniezione e in caso di guasto al microinfusore, devono disporre di una terapia insulinica alternativa.

La cartuccia (PumpCart) è adatta solo per CSII nei microinfusori idonei all'infusione di insulina. Se è necessaria la somministrazione mediante siringa o iniezione endovenosa, deve essere utilizzato un flaconcino.

Uso endovenoso

Fiasp 100 unità/mL soluzione iniettabile in flaconcino

Se necessario, Fiasp può essere somministrato per via endovenosa dal personale sanitario.

Per l'uso endovenoso, deve essere somministrato a concentrazioni di insulina aspart da 0,5 unità/mL a 1,0 unità/mL in sistemi di infusione, utilizzando sacche per infusione in polipropilene.

Fiasp non deve essere miscelato con nessun'altra insulina o qualsiasi altro medicinale ad eccezione di quelli menzionati nel paragrafo 6.6. Per le istruzioni sulla diluizione del medicinale prima della somministrazione, vedere paragrafo 6.6

Durante l'infusione di insulina è necessario monitorare la glicemia. Prestare attenzione per assicurarsi che l'insulina venga iniettata nella sacca di infusione e non semplicemente nella porta di accesso.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Tracciabilità

Al fine di migliorare la tracciabilità dei medicinali biologici, il nome e il numero di lotto del prodotto somministrato devono essere chiaramente registrati

Ipoglicemia

La mancata assunzione di un pasto o un esercizio fisico faticoso e non programmato può indurre ipoglicemia.

L'ipoglicemia può verificarsi se la dose di insulina è troppo alta rispetto al fabbisogno insulinico del paziente (vedere paragrafi 4.8 e 4.9).

I pazienti che hanno avuto un sensibile miglioramento nel controllo della glicemia, ad esempio grazie ad una terapia insulinica intensificata, devono essere informati che possono andare incontro ad una modifica dei comuni sintomi iniziali della ipoglicemia. I comuni sintomi iniziali possono non comparire nei pazienti con diabete di lunga data.

I tempi di insorgenza dell'ipoglicemia riflettono in genere il profilo tempo-azione della formulazione di insulina somministrata. L'ipoglicemia può verificarsi più precocemente dopo un'iniezione/infusione rispetto ad altre insuline prandiali, in considerazione della rapida insorgenza d'azione di Fiasp (vedere paragrafo 5.1).

Poiché Fiasp deve essere somministrato fino a 2 minuti prima dell'inizio del pasto, con la possibilità di somministrazione fino a 20 minuti dopo l'inizio del pasto, bisogna tenere in considerazione la rapida insorgenza d'azione quando lo si prescrive a pazienti con malattie o trattamenti concomitanti con i quali ci si può attendere un ritardo nell'assorbimento del cibo.

Popolazione pediatrica

Si raccomanda un attento monitoraggio dei livelli di glicemia se si somministra questo medicinale dopo l'inizio dell'ultimo pasto della giornata, al fine di evitare ipoglicemie notturne.

Iperglicemia e chetoacidosi diabetica

Una posologia inadeguata o l'interruzione del trattamento, specialmente in pazienti che necessitano di insulina, può portare a iperglicemia e a chetoacidosi diabetica; queste condizioni sono potenzialmente letali.

Infusione continua sottocutanea di insulina (CSII)

I malfunzionamenti dei microinfusori o dei set di infusione possono portare a una rapida insorgenza di iperglicemia e chetosi. È necessario identificare ed eliminare tempestivamente la causa dell'iperglicemia o della chetosi. Può essere necessaria una terapia temporanea con iniezione sottocutanea.

Uso improprio della PumpCart

La cartuccia (PumCart) deve essere utilizzata esclusivamente con un microinfusore per insulina progettato per essere utilizzato con questa cartuccia. Non deve essere utilizzata con altri dispositivi non progettati per la cartuccia, poiché ciò potrebbe causare un dosaggio errato dell'insulina con conseguente iper- o ipoglicemia (vedere paragrafo 6.6.).

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo

Ai pazienti deve essere indicato di ruotare continuamente il sito di iniezione per ridurre il rischio di insorgenza di lipodistrofia e amiloidosi cutanea. Esiste un rischio potenziale di ritardato assorbimento di insulina e peggioramento del controllo della glicemia se le iniezioni di insulina vengono praticate nei siti che presentano queste condizioni. È stato segnalato che il cambiamento repentino del sito di iniezione in un'area non interessata determina ipoglicemia. Si consiglia di monitorare il glucosio ematico dopo avere cambiato sito di iniezione da un'area interessata ad un'area non interessata; si può inoltre prendere in considerazione l'aggiustamento della dose dei medicinali antidiabetici.

Trasferimento da altri medicinali insulinici

Il trasferimento di un paziente ad un altro tipo o marca di insulina deve essere effettuato sotto stretto controllo medico. I cambiamenti di dosaggio, marca (produttore), tipo, origine (animale, insulina umana o analogo dell'insulina umana) e/o metodo di produzione (DNA ricombinante oppure insulina di origine animale) possono rendere necessaria una modifica della dose. Nei pazienti trasferiti a Fiasp da un altro tipo di insulina può manifestarsi la necessità di una modifica della dose, rispetto a quella usuale utilizzata con le insuline usate in precedenza.

Malattie concomitanti

L'insorgenza di malattie concomitanti, in modo particolare di infezioni e stati febbrili, di solito aumenta il fabbisogno insulinico del paziente. Malattie concomitanti del rene, del fegato o che interessano la ghiandola surrenale, l'ipofisi o la tiroide possono richiedere una modifica della dose di insulina.

Associazione di pioglitazone e medicinali insulinici

Sono stati riportati casi di insufficienza cardiaca congestizia durante l'uso di pioglitazone in associazione con insulina, soprattutto in pazienti con fattori di rischio per lo sviluppo di insufficienza cardiaca congestizia. Questo deve essere tenuto presente quando si considera un trattamento con pioglitazone e medicinali insulinici in associazione. Se è utilizzata la terapia combinata, i pazienti devono essere monitorati per la comparsa di segni e sintomi di insufficienza cardiaca congestizia, aumento di peso ed edema. Il pioglitazone deve essere sospeso nel caso in cui si verifichi qualsiasi peggioramento dei sintomi cardiaci.

Inizio dell'insulina e intensificazione del controllo glicemico

L'intensificazione o il rapido miglioramento del controllo glicemico è stato associato a casi transitori e reversibili di disturbo della rifrazione, peggioramento della retinopatia diabetica, neuropatia periferica dolorosa acuta ed edema periferico. Tuttavia, il controllo glicemico a lungo termine diminuisce il rischio di retinopatia e neuropatia diabetiche.

Anticorpi anti-insulina

La somministrazione di insulina può determinare la formazione di anticorpi anti-insulina. In rari casi, la presenza di anticorpi anti-insulina può richiedere un aggiustamento della dose di insulina al fine di correggere una tendenza all'iperglicemia o all'ipoglicemia.

Prevenzione di associazioni accidentali/errori terapeutici

I pazienti devono essere istruiti a controllare sempre l'etichetta dell'insulina prima di ogni iniezione al fine di evitare associazioni accidentali di questo medicinale e altri medicinali insulinici.

I pazienti devono controllare visivamente le unità della dose prima della somministrazione. Pertanto, si richiede che i pazienti che si auto-somministrano possano leggere la scala della dose. I pazienti non vedenti o che hanno problemi di vista devono essere istruiti ad avere sempre l'aiuto/assistenza di un'altra persona con una buona vista e istruita nella somministrazione di insuline.

Viaggi in aree con diversi fusi orari

Prima di viaggiare in aree con diversi fusi orari, il paziente deve rivolgersi al medico per consigli.

Eccipienti

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol di sodio (23 mg) per dose, cioè è essenzialmente 'senza sodio'.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Numerosi farmaci interagiscono con il metabolismo del glucosio.

Le seguenti sostanze possono ridurre il fabbisogno insulinico:

Medicinali antidiabetici orali, inibitori delle monoamminossidasi (IMAO), beta-bloccanti, inibitori dell'enzima convertitore dell'angiotensina (ACE), salicilati, steroidi anabolizzanti, sulfonammidi e agonisti del recettore GLP-1.

Le seguenti sostanze possono aumentare il fabbisogno insulinico:

Contraccettivi orali, tiazidi, glucocorticoidi, ormoni tiroidei, simpaticomimetici, ormone della crescita e danazolo.

I beta-bloccanti possono mascherare i sintomi dell'ipoglicemia.

Octreotide e lanreotide possono aumentare o ridurre il fabbisogno insulinico.

L'alcool può intensificare o ridurre gli effetti ipoglicemici dell'insulina.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

Fiasp può essere usato in gravidanza.

I dati provenienti da due sperimentazioni cliniche controllate randomizzate condotte con insulina aspart (322 + 27 gravidanze esposte) non indicano effetti avversi dell'insulina aspart sulla gravidanza o sulla salute del feto/neonato rispetto all'insulina umana solubile.

Si raccomandano un controllo intensificato della glicemia ed il monitoraggio delle donne in gravidanza affette da diabete (diabete tipo 1, diabete tipo 2 o diabete gestazionale) sia durante la pianificazione della gravidanza che durante la gravidanza stessa. Il fabbisogno di insulina solitamente

diminuisce nel corso del primo trimestre ed aumenta nel secondo e terzo trimestre di gravidanza. Dopo il parto, il fabbisogno insulinico torna normalmente ai valori precedenti la gravidanza.

Allattamento

Non esistono limitazioni per la terapia con Fiasp durante l'allattamento. La terapia a base di insulina nella donna che allatta non implica rischi per il bambino. Tuttavia, può essere necessario modificare il dosaggio.

Fertilità

Studi sulla riproduzione animale non hanno rivelato alcuna differenza tra l'insulina aspart e l'insulina umana per quanto riguarda la fertilità.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

La capacità di concentrazione e di reazione del paziente possono ridursi a seguito di ipoglicemia. Questo fatto può costituire un rischio in situazioni in cui tali capacità sono di particolare importanza (ad esempio quando si guida un veicolo o si utilizzano macchinari).

I pazienti devono essere informati sulla necessità di prendere le necessarie precauzioni per evitare la comparsa di un episodio ipoglicemico mentre stanno guidando. Ciò è particolarmente importante per coloro i quali hanno una ridotta o assente consapevolezza dei sintomi premonitori dell'ipoglicemia o hanno frequenti episodi di ipoglicemia. In queste circostanze si deve considerare se sia opportuno guidare.

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

L'ipoglicemia è la reazione avversa osservata più di frequente durante il trattamento (vedere paragrafo 'Descrizione di reazioni avverse selezionate' sotto riportato).

Tabella delle reazioni avverse

Le reazioni avverse elencate di seguito (Tabella 2) sono basate su dati di 6 studi di conferma della terapia completati in pazienti adulti. Le categorie di frequenza sono definite secondo la seguente convenzione: molto comune ($\geq 1/10$); comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$); non comune ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); raro ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); molto raro ($< 1/10.000$); non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

Tabella 2 Reazioni avverse riferite nelle sperimentazioni cliniche

Classificazione per sistemi e organi secondo MedDRA	Molto comune	Comune	Non comune	Non Nota
Disturbi del sistema immunitario			Ipersensibilità	Reazioni anafilattiche
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	Ipoglicemia			
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo		Manifestazioni allergiche cutanee	Lipodistrofia	Amiloidosi cutanea†
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione		Reazioni nel sito di iniezione/infusione		

† ADR da fonti post-marketing.

Descrizione di reazioni avverse selezionate

Reazioni allergiche

Le manifestazioni allergiche cutanee riferite con Fiasp (1,8% vs. 1,5% con il prodotto di confronto) comprendono eczema, eruzione cutanea, eruzione cutanea pruriginosa, orticaria e dermatite.

Con Fiasp sono state osservate con frequenza non comune (0,2% vs. 0,3% con il prodotto di confronto) reazioni di ipersensibilità generalizzata (sotto forma di eruzione cutanea generalizzata ed edema facciale).

Ipoglicemia

L'ipoglicemia può manifestarsi se la dose di insulina è troppo alta in relazione alla richiesta insulinica. L'ipoglicemia severa può indurre incoscienza e/o convulsioni e può portare a un danno cerebrale temporaneo o permanente o anche al decesso. I sintomi dell'ipoglicemia si manifestano di solito all'improvviso. Possono comprendere sudorazione fredda, cute fredda e pallida, stanchezza, nervosismo o tremore, ansia, stanchezza o debolezza inusuali, confusione, difficoltà di concentrazione, sonnolenza, fame eccessiva, disturbi visivi, cefalea, nausea e palpitazioni (vedere paragrafi 4.4 e 5.1). L'ipoglicemia può manifestarsi più precocemente dopo un'iniezione/infusione di Fiasp rispetto ad altre insuline prandiali, dovuto alla rapida insorgenza d'azione di Fiasp.

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo

Si possono verificare lipodistrofia (includendo lipoipertrofia, lipoatrofia) e amiloidosi cutanea nel sito di iniezione che rallentano l'assorbimento locale di insulina. È stata osservata lipodistrofia nel sito di iniezione/infusione in pazienti trattati con Fiasp (0,5% vs. 0,2% con il prodotto di confronto). La rotazione continua del sito di iniezione all'interno di una determinata area di iniezione può contribuire a ridurre o prevenire l'insorgenza di queste condizioni (vedere paragrafo 4.4).

Reazioni nel sito di iniezione/infusione

Si sono verificate reazioni nel sito di iniezione/infusione (compresi eruzione cutanea, arrossamento, infiammazione, dolore e lividi) in pazienti trattati con Fiasp (1,3% vs. 1,0% con il prodotto di confronto). In pazienti con sistema di CSII (N=261): sono state osservate reazioni nel sito di infusione (compresi arrossamento, infiammazione, irritazione, dolore, ematoma, lividi e prurito) nei pazienti trattati con Fiasp (10,0% vs. 8,3% con il prodotto di confronto). Queste reazioni di solito sono generalmente lievi e transitorie e normalmente scompaiono proseguendo il trattamento.

Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia sono state studiate in uno studio di conferma terapeutica nei bambini con diabete di tipo 1 di età dai 2 a meno di 18 anni d'età. Nello studio, 519 pazienti sono stati trattati con Fiasp. Complessivamente la frequenza, il tipo e la gravità delle reazioni avverse nella popolazione pediatrica non indicano differenze nell'esperienza nella popolazione adulta. La lipodistrofia (lipoipertrofia, lipoatrofia) nel sito di iniezione è stata riportata più spesso in questo studio con pazienti pediatrici rispetto agli studi negli adulti (vedere sopra). Nella popolazione pediatrica è stata segnalata una lipodistrofia con una frequenza del 2,1% per Fiasp rispetto all'1,6% per NovoRapid.

Altre popolazioni particolari

In base ai risultati delle sperimentazioni cliniche condotte con insulina aspart in generale, la frequenza, il tipo e la gravità delle reazioni avverse osservate nei pazienti anziani e in pazienti con insufficienza renale o epatica non indicano alcuna differenza rispetto alla più ampia esperienza nella popolazione generale. Il profilo di sicurezza nei pazienti molto anziani (≥ 75 anni) o nei pazienti con insufficienza renale o epatica da moderata a severa è limitato. Fiasp è stato somministrato a pazienti anziani per valutare le proprietà farmacocinetiche (vedere paragrafo 5.2).

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'[allegato V](#).

4.9 Sovradosaggio

Non è possibile definire uno specifico livello di sovradosaggio dell'insulina, tuttavia l'ipoglicemia si può sviluppare in fasi sequenziali se al paziente è somministrata più insulina del necessario:

- Gli episodi ipoglicemici severi possono essere trattati con la somministrazione orale di glucosio o di altri prodotti contenenti zucchero. Pertanto, si raccomanda ai pazienti diabetici di portare sempre con sé prodotti contenenti glucosio.
- Gli episodi ipoglicemici gravi, quando il paziente non è in grado di autosomministrarsi il trattamento, possono essere trattati con glucagone (da 0,5 a 1 mg) somministrato per via intramuscolare o sottocutanea da una persona che ha ricevuto una istruzione appropriata oppure con glucosio endovena somministrato da personale sanitario. Il glucosio deve essere somministrato endovena nel caso in cui il paziente non abbia risposto entro 10-15 minuti alla somministrazione di glucagone. Una volta recuperato lo stato di coscienza si consiglia la somministrazione di carboidrati per via orale al fine di prevenire una ricaduta.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: farmaci usati per il diabete. Insuline e analoghi per uso iniettabile, ad azione rapida. Codice ATC: A10AB05.

Meccanismo d'azione

Fiasp è una formulazione di insulina aspart ad azione rapida.

L'attività primaria di Fiasp è la regolazione del metabolismo del glucosio. Le insuline, compresa l'insulina aspart, il principio attivo di Fiasp, esercitano la loro azione specifica attraverso il legame ai recettori dell'insulina. L'insulina legata al recettore diminuisce la glicemia facilitando la captazione cellulare del glucosio nei muscoli scheletrici e nel tessuto adiposo e inibendo il rilascio di glucosio dal fegato. L'insulina inibisce la lipolisi nell'adipocita, inibisce la proteolisi e intensifica la sintesi delle proteine.

Effetti farmacodinamici

Fiasp è una formulazione di insulina aspart prandiale nella quale l'aggiunta di nicotinamide (vitamina B₃) determina un assorbimento iniziale più rapido dell'insulina rispetto a NovoRapid.

L'insorgenza di azione è risultata 5 minuti più rapida e il tempo alla velocità massima di infusione di glucosio è risultato 11 minuti inferiore con Fiasp rispetto a NovoRapid. L'effetto ipoglicemizzante massimo di Fiasp è stato ottenuto tra 1 e 3 ore dopo l'iniezione. L'effetto ipoglicemizzante ($AUC_{GIR, 0-30 \text{ min}}$) è risultato 51 mg/kg con Fiasp e 29 mg/kg con NovoRapid (rapporto Fiasp/NovoRapid: 1.74 [1.47;2.10]95% IC) durante i primi 30 minuti con Fiasp rispetto a NovoRapid. L'effetto ipoglicemizzante totale e massimo (GIR_{max}) sono risultati sovrapponibili tra Fiasp e NovoRapid. L'effetto ipoglicemizzante totale e massimo di Fiasp aumentano in modo lineare con l'incremento della dose nell'intervallo di dose terapeutico.

Fiasp ha un'insorgenza d'azione più rapida rispetto a NovoRapid (vedere paragrafo 5.2), portando ad un successivo aumento dell'effetto ipoglicemizzante precoce. Questo deve essere considerato quando si prescrive Fiasp.

La durata di azione è risultata più breve con Fiasp rispetto a NovoRapid ed è stata di 3-5 ore.

La variabilità intra-paziente da giorno a giorno in termini di effetto ipoglicemizzante è risultata bassa per Fiasp sia per l'effetto ipoglicemizzante iniziale ($AUC_{GIR, 0-1h}$, CV~26%), totale ($AUC_{GIR, 0-12h}$, CV~18%) e massimo (GIR_{max} , CV~19%).

Efficacia e sicurezza clinica

Fiasp è stato studiato in 2.068 pazienti adulti randomizzati con diabete di tipo 1 (1.143 pazienti) e con diabete di tipo 2 (925 pazienti) in 3 studi clinici randomizzati di efficacia e sicurezza (18-26 settimane di trattamento). Inoltre, Fiasp è stato studiato in 777 soggetti pediatrici con diabete di tipo 1 in uno studio randomizzato di efficacia e sicurezza (26 settimane di trattamento). Nessun bambino al di sotto dei 2 anni di età è stato randomizzato nello studio.

Pazienti con diabete mellito tipo 1

L'effetto del trattamento di Fiasp è stato valutato nel raggiungere il controllo glicemico quando somministrato ai pasti o dopo i pasti. Fiasp somministrato ai pasti è risultato non inferiore a NovoRapid nel ridurre l'HbA_{1c}, e il miglioramento dell'HbA_{1c} è risultato statisticamente significativo a favore di Fiasp. Fiasp somministrato dopo i pasti ha permesso di ottenere una riduzione dell'HbA_{1c} simile a quella di NovoRapid somministrato ai pasti (Tabella 3).

Tabella 3 Risultati di una sperimentazione clinica su 26 settimane di trattamento basal/bolus in pazienti con diabete tipo 1

	Fiasp prandiale + insulina detemir	Fiasp post- prandiale + insulina detemir	NovoRapid prandiale + insulina detemir
N	381	382	380
HbA_{1c} (%)			
Basale → Fine della sperimentazione	7,6 → 7,3	7,6 → 7,5	7,6 → 7,4
Variazione aggiustata dal basale	-0,32	-0,13	-0,17
Differenza stimata tra i trattamenti	-0,15 [-0,23; -0,07] ^{CE}	0,04 [-0,04; 0,12] ^D	
HbA_{1c} (mmol/mol)			
Basale → Fine della sperimentazione	59,7 → 56,4	59,9 → 58,6	59,3 → 57,6
Variazione aggiustata dal basale	-3,46	-1,37	-1,84
Differenza stimata tra i trattamenti	-1,62 [-2,50; -0,73] ^{CE}	0,47 [-0,41; 1,36] ^D	
Incremento del glucosio 2 ore dopo il pasto (mmol/L)^A			
Basale → Fine della sperimentazione	6,1 → 5,9	6,1 → 6,7	6,2 → 6,6
Variazione aggiustata dal basale	-0,29	0,67	0,38
Differenza stimata tra i trattamenti	-0,67 [-1,29; -0,04] ^{CE}	0,30 [-0,34; 0,93] ^D	
Incremento del glucosio 1 ora dopo il pasto (mmol/L)^A			
Basale → Fine della sperimentazione	5,4 → 4,7	5,4 → 6,6	5,7 → 5,9
Variazione aggiustata dal basale	-0,84	1,27	0,34
Differenza stimata tra i trattamenti	-1,18 [-1,65; -0,71] ^{CE}	0,93 [0,46; 1,40] ^D	
Peso corporeo (kg)			
Basale → Fine della sperimentazione	78,6 → 79,2	80,5 → 81,2	80,2 → 80,7
Variazione aggiustata dal basale	0,67	0,70	0,55
Differenza stimata tra i trattamenti	0,12 [-0,30; 0,55] ^C	0,16 [-0,27; 0,58] ^D	

Tasso osservato di ipoglicemia^B grave o confermata con GB per anno-paziente di esposizione (percentuale di pazienti)

	59,0 (92,7)	54,4 (95,0)	58,7 (97,4)
Rapporto stimato del tasso	1,01 [0,88; 1,15] ^C	0,92 [0,81; 1,06] ^D	

I valori basali e della fine della sperimentazione sono basati sulla media degli ultimi valori disponibili osservati. L'intervallo di confidenza al 95% è indicato in '[]'

^A Test del pasto

^B Ipoglicemia grave (episodio che necessita dell'assistenza di un'altra persona) o ipoglicemia confermata con il glucosio ematico (BG), definita come episodi confermati da un glucosio plasmatico < 3,1 mmol/L indipendentemente dai sintomi

^C La differenza è per Fiasp prandiale - NovoRapid prandiale

^D La differenza è per Fiasp post-prandiale - NovoRapid prandiale

^E Statisticamente significativo a favore di Fiasp prandiale

Il 33,3% dei pazienti trattati con Fiasp prandiale ha raggiunto una HbA_{1c} target < 7% rispetto al 23,3% dei pazienti trattati con Fiasp post-prandiale e al 28,2% dei pazienti trattati con NovoRapid prandiale. La probabilità stimata di raggiungere una HbA_{1c} < 7% era maggiore in modo statisticamente significativo con Fiasp prandiale rispetto a NovoRapid prandiale (odds ratio: 1,47 [1,02; 2,13]_{95% IC}). Non è stata osservata nessuna differenza statisticamente significativa tra Fiasp post-prandiale e NovoRapid prandiale.

Fiasp somministrato ai pasti ha fornito un aumento del glucosio post-prandiale significativamente inferiore a 1 ora e 2 ore rispetto a NovoRapid somministrato ai pasti. Fiasp somministrato dopo i pasti ha determinato un aumento del glucosio post-prandiale a 1 ora più elevato e un aumento del glucosio post prandiale a 2 ore sovrapponibile rispetto a NovoRapid somministrato ai pasti (Tabella 3).

La dose di insulina in bolo totale mediana alla fine della sperimentazione è risultata sovrapponibile per Fiasp prandiale, Fiasp post-prandiale e NovoRapid prandiale (variazione dal basale alla fine della sperimentazione: Fiasp prandiale: 0,33→0,39 unità/kg/giorno; Fiasp post-prandiale: 0,35→0,39 unità/kg/giorno; NovoRapid prandiale: 0,36→0,38 unità/kg/giorno). Le variazioni nella dose di insulina basale totale mediana dal basale alla fine della sperimentazione erano sovrapponibili per Fiasp prandiale (0,41→0,39 unità/kg/giorno), Fiasp post-prandiale (0,43→0,42 unità/kg/giorno) e NovoRapid prandiale (0,43→0,43 unità/kg/giorno).

Pazienti con diabete mellito tipo 2

La riduzione dell'HbA_{1c} dal basale alla fine della sperimentazione è stata confermata non inferiore a quella ottenuta con NovoRapid (Tabella 4).

Tabella 4 Risultati di una sperimentazione clinica su 26 settimane di trattamento basal/bolus in pazienti con diabete tipo 2

	Fiasp + insulina glargina	NovoRapid + insulina glargina
N	345	344
HbA_{1c} (%)		
Basale → Fine della sperimentazione	8,0 → 6,6	7,9 → 6,6
Variazione aggiustata dal basale	-1,38	-1,36
Differenza stimata tra i trattamenti	-0,02 [-0,15; 0,10]	
HbA_{1c} (mmol/mol)		
Basale → Fine della sperimentazione	63,5 → 49,0	62,7 → 48,6
Variazione aggiustata dal basale	-15,10	-14,86
Differenza stimata tra i trattamenti	-0,24 [-1,60; 1,11]	
Incremento del glucosio 2 ore dopo		

il pasto (mmol/L)^A		
Basale → Fine della sperimentazione	7,6 → 4,6	7,3 → 4,9
Variazione aggiustata dal basale	-3,24	-2,87
Differenza stimata tra i trattamenti	-0,36 [-0,81; 0,08]	
Incremento del glucosio 1 ora dopo il pasto (mmol/L)^A		
Basale → Fine della sperimentazione	6,0 → 4,1	5,9 → 4,6
Variazione aggiustata dal basale	-2,14	-1,55
Differenza stimata tra i trattamenti	-0,59 [-1,09; -0,09] ^C	
Peso corporeo (kg)		
Basale → Fine della sperimentazione	89,0 → 91,6	88,3 → 90,8
Variazione aggiustata dal basale	2,68	2,67
Differenza stimata tra i trattamenti	0,00 [-0,60; 0,61]	
Tasso osservato di ipoglicemia^B severa o confermata con GB per anno-paziente di esposizione (percentuale di pazienti)		
	17,9 (76,8)	16,6 (73,3)
Rapporto stimato del tasso	1,09 [0,88; 1,36]	

I valori basali e della fine della sperimentazione sono basati sulla media degli ultimi valori disponibili osservati. L'intervallo di confidenza al 95% è indicato in '[]'

^A Test del pasto

^B Ipoglicemia severa (episodio che necessita dell'assistenza di un'altra persona) o ipoglicemia confermata con il glucosio ematico (BG), definita come episodi confermati da un glucosio plasmatico < 3,1 mmol/L indipendentemente dai sintomi

^C Statisticamente significativo a favore di Fiasp

La somministrazione post-prandiale non è stata studiata in pazienti con diabete tipo 2.

Il 74,8% dei pazienti trattati con Fiasp ha raggiunto una HbA_{1c} target < 7% rispetto al 75,9% dei pazienti trattati con NovoRapid. Non è stata osservata nessuna differenza statisticamente significativa tra Fiasp e NovoRapid nella probabilità stimata di raggiungere una HbA_{1c} < 7%.

La dose di insulina in bolo totale mediana alla fine della sperimentazione era simile per Fiasp e NovoRapid (variazione dal basale alla fine della sperimentazione: Fiasp: 0,21→0,49 unità/kg/giorno e NovoRapid: 0,21→0,51 unità/kg/giorno). Le variazioni nella dose di insulina basale totale mediana dal basale alla fine della sperimentazione erano sovrapponibili per Fiasp (0,56→0,53 unità/kg/giorno) e NovoRapid (0,52→0,48 unità/kg/giorno).

Anziani

Nei tre studi clinici controllati, 192 di 1.219 (16%) pazienti con diabete di tipo 1 o tipo 2 trattati con Fiasp avevano ≥ 65 anni di età e 24 di 1.219 (2%) avevano ≥ 75 anni di età. Non si sono osservate differenze complessive nella sicurezza o nell'efficacia tra i pazienti anziani e giovani.

Infusione continua sottocutanea di insulina (CSII)

Una sperimentazione controllata con principio attivo, di 6 settimane, randomizzata (2:1), in doppio cieco, a gruppi paralleli ha valutato la compatibilità di Fiasp e NovoRapid somministrati mediante un sistema di CSII in pazienti adulti con diabete tipo 1. Non si sono verificati episodi confermati microscopicamente di occlusioni del set di infusione nei gruppi trattati con Fiasp (N=25) o NovoRapid (N=12). Due pazienti del gruppo Fiasp hanno segnalato ciascuno due reazioni emergenti dal trattamento nel sito di infusione.

In una sperimentazione cross-over di 2 settimane, Fiasp ha mostrato un effetto ipoglicemizzante post-prandiale maggiore dopo un test con pasto standard per quanto riguarda la risposta del glucosio post-

prandiale rispettivamente a 1 ora e a 2 ore (differenza tra i trattamenti: -0,50 mmol/L [-1,07; 0,07]_{95% IC} e -0,99 mmol/L [-1,95; -0,03]_{95% IC}), rispetto a NovoRapid in un contesto di CSII.

Popolazione pediatrica

L'efficacia e la sicurezza di Fiasp sono state studiate in uno studio clinico randomizzato attivo 1: 1: 1 in bambini e adolescenti con diabete tipo 1, di età compresa tra 1 e 18 anni, per un periodo di 26 settimane (N = 777). In questo studio sono stati confrontati l'efficacia e la sicurezza di Fiasp somministrato durante i pasti (0-2 minuti prima del pasto) o dopo i pasti (20 minuti dopo l'inizio del pasto) e NovoRapid somministrato durante i pasti, entrambi usati in combinazione con insulina degludec.

I pazienti nel braccio di Fiasp somministrato durante i pasti includevano 16 bambini di età compresa tra 2-5 anni, 100 bambini di età compresa tra 6-11 anni e 144 adolescenti di età compresa tra 12-17 anni. I pazienti di Fiasp nel braccio somministrato dopo i pasti includevano 16 bambini di età compresa tra 2 e 5 anni, 100 bambini di età compresa tra 6 e 11 anni e 143 adolescenti di età compresa tra 12 e 17 anni.

Fiasp somministrato durante i pasti ha mostrato un controllo glicemico superiore rispetto a NovoRapid somministrato durante i pasti in relazione al cambiamento di HbA_{1c} (ETD: -0,17% [-0,30; -0,03] 95% IC). Fiasp somministrato dopo i pasti ha mostrato un controllo glicemico non inferiore rispetto a NovoRapid somministrato durante i pasti (ETD: 0,13% [-0,01; 0,26] IC al 95%).

Fiasp somministrato durante i pasti ha mostrato un miglioramento statisticamente significativo nell'incremento della glicemia postprandiale di 1 ora su tutti e tre i pasti principali rispetto a NovoRapid (misurato attraverso automonitoraggio della glicemia (SMPG)). Per Fiasp somministrato dopo i pasti questo confronto ha favorito NovoRapid somministrato durante i pasti.

Non è stato osservato alcun incremento generale del rischio di ipoglicemia grave o di ipoglicemia confermata rispetto a NovoRapid.

Gli effetti osservati e i profili di sicurezza erano comparabili tra tutti i gruppi di età.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

Fiasp è una formulazione di insulina aspart prandiale nella quale l'aggiunta di nicotinamide (vitamina B₃) determina un assorbimento iniziale più rapido dell'insulina. L'insulina è comparsa nella circolazione circa 4 minuti dopo la somministrazione (Figura 1). La comparsa dell'insulina è stata due volte più rapida (corrispondente a 5 minuti prima), il tempo alla concentrazione massima del 50% è stato 9 minuti più breve con Fiasp rispetto a NovoRapid, con una quantità di insulina disponibile quattro volte superiore durante i primi 15 minuti e due volte superiore durante i primi 30 minuti.

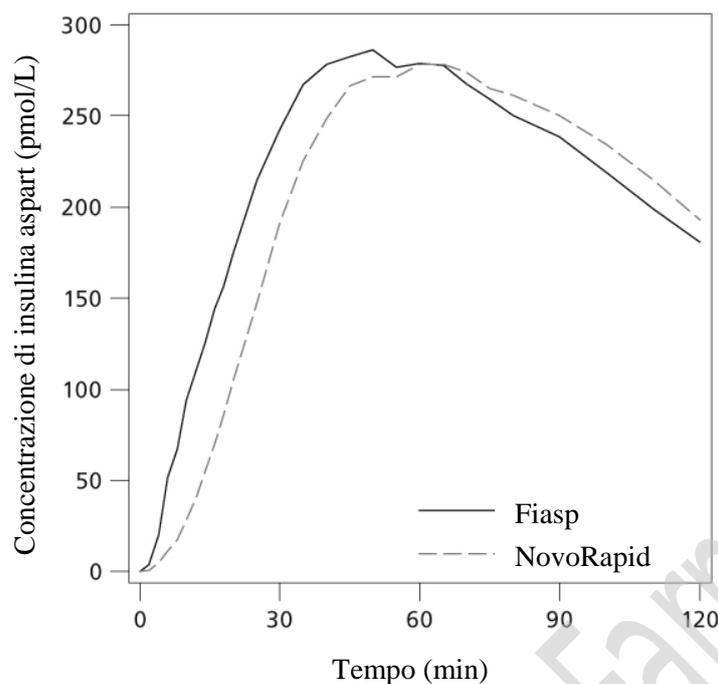


Figura 1 Profilo di insulina medio in pazienti con diabete mellito tipo 1 dopo l'iniezione sottocutanea

L'esposizione totale di insulina è stata sovrapponibile tra Fiasp e NovoRapid. La C_{max} media per una dose di 0,2 unità/kg di peso corporeo è 298 pmol/L, sovrapponibile a quella di NovoRapid.

L'esposizione totale e la concentrazione massima di insulina aumentano in modo proporzionale con l'incremento della dose sottocutanea di Fiasp nell'intervallo di dose terapeutico.

La biodisponibilità assoluta di insulina aspart dopo la somministrazione sottocutanea di Fiasp nell'addome, nel deltoide e nella coscia è stata di circa l'80%.

Dopo la somministrazione di Fiasp, la comparsa rapida dell'insulina viene mantenuta indipendentemente dal sito di iniezione. Il tempo alla concentrazione massima e l'esposizione totale di insulina aspart sono risultati sovrapponibili tra l'addome, la parte superiore del braccio e la coscia. L'esposizione iniziale e la concentrazione massima di insulina sono risultate sovrapponibili per l'addome e la parte superiore del braccio, ma inferiori per la coscia.

Infusione continua sottocutanea di insulina (CSII)

L'insorgenza dell'esposizione in un contesto di CSII (tempo per raggiungere la concentrazione massima) è stata 26 minuti più breve con Fiasp rispetto a NovoRapid e ha determinato una quantità circa tre volte superiore di insulina disponibile durante i primi 30 minuti (Figura 2).

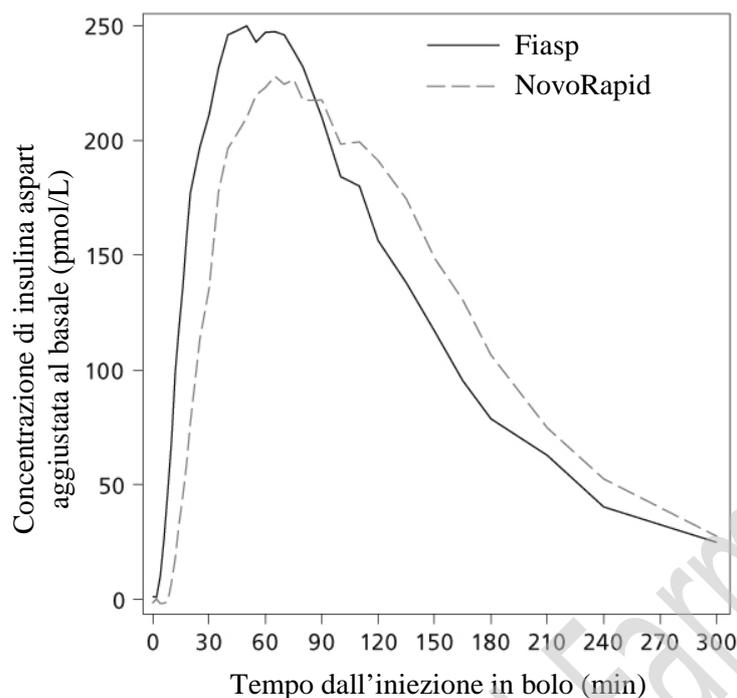


Figura 2 Profili di insulina medi in pazienti con diabete tipo 1 in un contesto di CSII (0-5 ore) corretti per l'infusione di insulina basale

Distribuzione

L'insulina aspart ha una bassa affinità di legame con le proteine plasmatiche (< 10%), simile a quella osservata con la normale insulina umana.

Il volume di distribuzione (V_d) dopo la somministrazione endovenosa è stato di 0,22 L/kg (ad esempio 15,4 L per un soggetto di 70 kg), corrispondente al volume di liquidi extracellulari nell'organismo.

Biotrasformazione

La degradazione dell'insulina aspart è simile a quella dell'insulina umana; tutti i metaboliti formati sono inattivi.

Eliminazione

L'emivita dopo somministrazione sottocutanea di Fiasp è di 57 minuti, sovrapponibile a quella di NovoRapid.

Dopo somministrazione endovenosa di Fiasp, la clearance è stata rapida (1 L/h/kg) e l'emivita di eliminazione è stata di 10 minuti.

Popolazioni particolari

Anziani

Nei pazienti anziani con diabete tipo 1, Fiasp ha mostrato un'insorgenza più precoce dell'esposizione e un'esposizione iniziale di insulina più elevata pur mantenendo un'esposizione totale e una concentrazione massima simili rispetto a NovoRapid.

L'esposizione totale e la concentrazione massima di insulina aspart dopo la somministrazione di Fiasp è stata maggiore del 30% nei soggetti anziani rispetto agli adulti più giovani.

Sesso

L'effetto del sesso sulla farmacocinetica di Fiasp è stato esaminato in un'analisi tra sperimentazioni degli studi di farmacocinetica. Fiasp ha mostrato un'insorgenza più precoce dell'esposizione sovrapponibile e un'esposizione iniziale di insulina più elevata pur mantenendo un'esposizione totale e una concentrazione massima simili rispetto a NovoRapid per i pazienti di sesso sia femminile sia maschile con diabete tipo 1.

L'esposizione iniziale e massima di insulina con Fiasp è stata sovrapponibile per i pazienti di sesso femminile e maschile con diabete tipo 1. Tuttavia, l'esposizione totale di insulina è stata maggiore nei pazienti di sesso femminile rispetto a quelli di sesso maschile con diabete tipo 1.

Obesità

La velocità di assorbimento iniziale è stata più lenta con l'incremento dell'IMC, mentre l'esposizione totale è risultata simile tra i diversi livelli di IMC. Rispetto a NovoRapid, l'influenza dell'IMC sull'assorbimento è risultata meno marcata per Fiasp, determinando un'esposizione iniziale relativamente maggiore.

Razza ed etnia

L'effetto della razza e dell'etnia (neri vs. caucasici e ispanici vs. non ispanici) sull'esposizione totale di insulina con Fiasp è basato sui risultati di un'analisi dei dati di farmacocinetica di popolazione in pazienti con diabete tipo 1. Per Fiasp non sono state rilevate differenze tra le diverse razze ed etnie valutate.

Compromissione epatica

Uno studio di farmacocinetica a dose singola di insulina aspart è stato condotto con NovoRapid in 24 soggetti con funzionalità epatica che variava da normale a gravemente compromessa. In soggetti con compromissione della funzionalità epatica, la velocità di assorbimento risultava diminuita e più variabile.

Compromissione della funzionalità renale

Uno studio di farmacocinetica a dose singola di insulina aspart è stato condotto con NovoRapid in 18 soggetti con funzionalità renale che variava da normale a gravemente compromessa. Non è stato rilevato alcun apparente effetto dei valori di clearance della creatinina su AUC, C_{max}, CL/F e T_{max} dell'insulina aspart. I dati nei pazienti con compromissione della funzionalità renale moderata e severa erano limitati. Non sono stati studiati pazienti con compromissione della funzionalità renale che necessitano di trattamento di dialisi.

Popolazione pediatrica

Nei bambini (6-11 anni) e negli adolescenti (12-18 anni), Fiasp ha mostrato un'insorgenza più precoce dell'esposizione e un'esposizione iniziale di insulina più elevata pur mantenendo un'esposizione totale e una concentrazione massima simili rispetto a NovoRapid.

L'insorgenza dell'esposizione e l'esposizione iniziale di insulina con Fiasp sono risultate sovrapponibili nei bambini, negli adolescenti e negli adulti. L'esposizione totale di Fiasp è risultata inferiore nei bambini e negli adolescenti rispetto agli adulti a una dose di 0,2 unità/kg peso corporeo, mentre la concentrazione sierica massima di insulina aspart è risultata sovrapponibile tra le diverse fasce di età.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

I dati preclinici non rivelano rischi particolari per l'uomo sulla base di studi convenzionali di sicurezza farmacologica, tossicità a dosi ripetute, genotossicità e tossicità della riproduzione dopo l'esposizione all'insulina aspart. Nei test *in vitro*, compresi il legame alle sedi dei recettori dell'insulina e IGF-1 e gli effetti sulla crescita delle cellule, il comportamento dell'insulina aspart è stato molto simile a quello dell'insulina umana. Gli studi dimostrano, inoltre, che la dissociazione del legame al recettore dell'insulina aspart è equivalente a quella dell'insulina umana.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Fenolo
Metacresolo
Glicerolo
Zinco Acetato
Sodio fosfato dibasico diidrato
Arginina cloridrato
Nicotinamide (vitamina B₃)
Acido cloridrico (per aggiustamento del pH)
Sodio idrossido (per aggiustamento del pH)
Acqua per preparazioni iniettabili

6.2 Incompatibilità

Questo medicinale non deve essere diluito o miscelato con altri medicinali ad eccezione dei liquidi di infusione menzionati nel paragrafo 6.6.

6.3 Periodo di validità

30 mesi.

Fiasp 100 unità/mL FlexTouch soluzione iniettabile in penna preriempita

Dopo la prima apertura o portata come scorta, il medicinale può essere conservato per un massimo di 4 settimane. Non conservare sopra 30°C. Può essere conservato in frigorifero (2°C – 8°C). Non congelare. Tenere il cappuccio sulla penna per proteggere il medicinale dalla luce.

Fiasp 100 unità/mL Penfill soluzione iniettabile in cartuccia

Dopo la prima apertura o portata come scorta, il medicinale può essere conservato per un massimo di 4 settimane. Non conservare sopra 30°C. Non refrigerare. Non congelare. Se la cartuccia è portata come scorta e non viene utilizzata, deve essere tenuta nell'imballaggio esterno per proteggere il medicinale dalla luce.

Fiasp 100 unità/mL soluzione iniettabile in flaconcino

Dopo la prima apertura, il medicinale può essere conservato per un massimo di 4 settimane (compreso il tempo all'interno del serbatoio della pompa da infusione, vedere la sezione 6.6.). Non conservare sopra 30°C. Può essere conservato in frigorifero (2°C – 8°C). Non congelare. Tenere il flaconcino nell'imballaggio esterno per proteggere il medicinale dalla luce.

Fiasp 100 unità/mL PumpCart soluzione iniettabile in cartuccia

Dopo la prima apertura o portata come scorta, il medicinale può essere conservato per un massimo di 2 settimane a temperatura inferiore a 30°C. Successivamente può essere utilizzato entro 7 giorni se tenuto a temperatura inferiore a 37°C in un microinfusore progettato per essere utilizzato con questa cartuccia (vedere paragrafo 6.6.). Non refrigerare. Non congelare. Se la cartuccia è portata come scorta e non utilizzata, la cartuccia deve essere tenuta nell'imballaggio esterno per proteggere il medicinale dalla luce.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Fiasp 100 unità/mL FlexTouch soluzione iniettabile in penna preriempita

Conservare in frigorifero (2°C – 8°C). Non congelare. Tenere lontano dagli elementi refrigeranti. Tenere il cappuccio sulla penna per proteggere il medicinale dalla luce.

Fiasp 100 unità/mL Penfill soluzione iniettabile in cartuccia

Conservare in frigorifero (2°C – 8°C). Non congelare. Tenere lontano dagli elementi refrigeranti. Tenere la cartuccia nell'imballaggio esterno per proteggere il medicinale dalla luce.

Fiasp 100 unità/mL soluzione iniettabile in flaconcino

Conservare in frigorifero (2°C – 8°C). Non congelare. Tenere lontano dagli elementi refrigeranti. Tenere il flaconcino nell'imballaggio esterno per proteggere il medicinale dalla luce.

Fiasp 100 unità/mL PumpCart soluzione iniettabile in cartuccia

Conservare in frigorifero (2°C – 8°C). Non congelare. Tenere lontano dagli elementi refrigeranti. Tenere la cartuccia nell'imballaggio esterno per proteggere il medicinale dalla luce.

Per le condizioni di conservazione dopo la prima apertura del medicinale o nel trasporto come scorta, vedere paragrafo 6.3.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Fiasp 100 unità/mL FlexTouch soluzione iniettabile in penna preriempita

Cartuccia (vetro tipo 1) con uno stantuffo (alobutile) e un tappo (alobutile/poli-isoprene) contenuti in una penna preriempita monouso multidose in polipropilene, polioossimetilene, policarbonato e acrilonitrilbutadienstirene.

Ogni penna preriempita contiene 3 mL di soluzione.

Confezione da 1 (con e senza aghi) penna preriempita, 5 (senza aghi) penne preriempite e confezione multipla contenente 10 (2 confezioni x 5) (senza aghi) penne preriempite.

Fiasp 100 unità/mL Penfill soluzione iniettabile in cartuccia

Cartuccia (vetro tipo 1) con uno stantuffo (alobutile) e un tappo (alobutile/poli-isoprene) in una scatola.

Ogni cartuccia contiene 3 mL di soluzione.

Confezione da 5 o 10 cartucce.

Fiasp 100 unità/mL soluzione iniettabile in flaconcino

Flaconcino (vetro tipo 1) chiuso con un disco di gomma di alobutile/polisoprene ed un cappuccio di protezione in plastica per ottenere un contenitore anti-manomissione in una scatola.

Ogni flaconcino contiene 10 mL di soluzione.

Confezione da 1 e 5 flaconcini e una confezione multipla contenente 5 (5 confezioni x 1) flaconcini.

Fiasp 100 unità/mL PumpCart soluzione iniettabile in cartuccia

Cartuccia (vetro tipo 1) con uno stantuffo (alobutile) e una chiusura in gomma (alobutile/poli-isoprene) in una scatola di cartone.

Ogni cartuccia contiene 1,6 mL di soluzione.

Confezione da 5 cartucce e una confezione multipla contenente 25 (5 confezioni x 5) cartucce.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Fiasp non deve essere usato se la soluzione non appare limpida ed incolore.

Se Fiasp è stato congelato non deve essere utilizzato.

Fiasp 100 unità/mL FlexTouch soluzione iniettabile in penna preriempita

La penna preriempita (FlexTouch) è progettata per essere utilizzata con aghi per iniezione sviluppati secondo lo standard ISO dell'ago per penna di una lunghezza compresa tra 4 mm e 8 mm e un diametro compreso tra 30 G e 32 G solo per iniezione sottocutanea.

Gli aghi e le penne preriempite non devono essere condivisi. La cartuccia non deve essere riempita nuovamente. Il paziente deve gettare l'ago dopo ogni iniezione.

Fiasp 100 unità/mL Penfill soluzione iniettabile in cartuccia

La cartuccia (Penfill) è progettata per essere utilizzata con le penne per insulina riutilizzabili Novo Nordisk e gli aghi per iniezione sviluppati secondo lo standard ISO dell'ago della penna di una lunghezza compresa tra 4 mm e 8 mm e un diametro tra 30G e 32G solo per iniezione sottocutanea. Gli aghi e le cartucce non devono essere condivisi. La cartuccia non deve essere riempita nuovamente. Il paziente deve gettare l'ago dopo ogni iniezione.

Fiasp 100 unità/mL soluzione iniettabile in flaconcino

Gli aghi e le siringhe non devono essere condivisi.
Il paziente deve gettare l'ago dopo ogni iniezione.

Quando Fiasp viene estratto da un flaconcino, può essere utilizzato in microinfusori (CSII) per un massimo di 6 giorni, come descritto nel paragrafo 4.2 e nel foglio illustrativo. I tubi, la cui superficie interna è composta da polietilene o poliolefina, sono stati valutati e trovati compatibili con l'uso dei microinfusori.

Uso endovenoso

È stato dimostrato che Fiasp è stabile a temperatura ambiente per 24 ore nei liquidi di infusione come soluzione iniettabile di cloruro di sodio 9 mg/mL (0,9%) o soluzione iniettabile di glucosio al 5%. Per uso endovenoso, deve essere utilizzata a concentrazioni da 0,5 unità/mL a 1,0 unità/mL di insulina aspart nei sistemi di infusione, utilizzando sacche per infusione in polipropilene.

Fiasp 100 unità/mL PumpCart soluzione iniettabile in cartuccia

La cartuccia non deve essere condivisa o riempita nuovamente.

La cartuccia (PumCart) deve essere utilizzata esclusivamente con i seguenti microinfusori per insulina; Accu-Chek Insight e YpsoPum. I tubi in cui i materiali della superficie interna sono realizzati in polietilene o poliolefina sono stati valutati e trovati compatibili con l'uso del microinfusore.

Smaltimento

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

8. NUMERI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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 DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 09 Gennaio 2017

Data dell'ultimo rinnovo:

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali, <http://www.ema.europa.eu>

ALLEGATO II

- A. PRODUTTORI DEL PRINCIPIO ATTIVO BIOLOGICO E RESPONSABILI DEL RILASCIO DEI LOTTI**
- B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E DI UTILIZZO**
- C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**
- D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

A. PRODUTTORI DEL PRINCIPIO ATTIVO BIOLOGICO E RESPONSABILI DEL RILASCIO DEI LOTTI

Nome ed indirizzo dei produttori dei principi attivi biologici

Novo Nordisk A/S
Hallas Allé
4400 Kalundborg
Danimarca

Nome ed indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti

Novo Nordisk A/S
Novo Allé 1
2880 Bagsværd
Danimarca

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E DI UTILIZZO

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

- Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR)

I requisiti per la presentazione degli PSUR per questo medicinale sono definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107 quater, paragrafo 7 della Direttiva 2001/83CE e successive modifiche pubblicato sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali.

D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI RIGUARDO L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE

- Piano di Gestione del Rischio (RMP)

Il Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve effettuare le attività e le azioni di farmacovigilanza richieste e dettagliate nel RMP approvato e presentato nel modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio e in ogni successivo aggiornamento approvato del RMP.

Il RMP aggiornato deve essere presentato:

- su richiesta dell'Agenzia europea dei medicinali;
- ogni volta che il sistema di gestione del rischio è modificato, in particolare a seguito del ricevimento di nuove informazioni che possono portare a un cambiamento significativo del profilo beneficio/rischio o a seguito del raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio).