

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Les professionnels de la santé déclarent tout effet indésirable suspecté. Voir rubrique 4.8 pour les modalités de déclaration des effets indésirables.

## 1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Fiasp 100 unités/ml, solution injectable en stylo prérempli

Fiasp 100 unités/ml, solution injectable en cartouche

Fiasp 100 unités/ml, solution injectable en flacon

## 2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

1 ml de solution contient 100 unités d'insuline asparte\* (équivalent à 3,5 mg).

Fiasp 100 unités/ml, solution injectable en stylo prérempli

Un stylo prérempli contient 300 unités d'insuline asparte dans une solution de 3 ml.

Fiasp 100 unités/ml, solution injectable en cartouche

Une cartouche contient 300 unités d'insuline asparte dans une solution de 3 ml.

Fiasp 100 unités/ml, solution injectable en flacon

Un flacon contient 1 000 unités d'insuline asparte dans une solution de 10 ml.

\* L'insuline asparte est produite dans *Saccharomyces cerevisiae* par la technique de l'ADN recombinant.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

## 3. FORME PHARMACEUTIQUE

Fiasp 100 unités/ml, solution injectable en stylo prérempli

Solution injectable (FlexTouch).

Fiasp 100 unités/ml, solution injectable en cartouche

Solution injectable (Penfill).

Fiasp 100 unités/ml, solution injectable en flacon

Solution injectable.

Solution aqueuse, incolore et limpide.

## 4. INFORMATIONS CLINIQUES

### 4.1 Indications thérapeutiques

Traitement du diabète de l'adulte.

### 4.2 Posologie et mode d'administration

#### Posologie

Fiasp est une insuline prandiale à administrer par voie sous-cutanée dans les 2 minutes qui précèdent le début du repas, et éventuellement jusqu'à 20 minutes après le début du repas (voir rubrique 5.1).

La posologie de Fiasp dépend de chaque individu et est déterminée en fonction des besoins du patient. Fiasp, administré par injection sous-cutanée, doit être utilisé en association avec une insuline d'action intermédiaire ou prolongée administrée au moins une fois par jour. En cas d'administration dans un schéma de type basal-bolus, environ 50 % de ces besoins peuvent être couverts par Fiasp et le restant par de l'insuline à action intermédiaire ou prolongée.

Chez l'adulte, les besoins individuels quotidiens totaux en insuline peuvent varier et se situent généralement entre 0,5 et 1,0 unité/kg/jour.

Une surveillance glycémique et un ajustement de la dose de l'insuline sont recommandés afin d'obtenir un contrôle glycémique optimal.

Un ajustement de la dose peut être nécessaire si le patient augmente son activité physique, modifie son régime alimentaire habituel ou en cas de maladie concomitante. Dans ces conditions, la glycémie doit être surveillée de manière adéquate.

La durée d'action varie en fonction de la dose, du site d'injection, du débit sanguin, de la température et de l'intensité de l'activité physique.

Les patients avec un schéma de type basal-bolus qui oublient leur dose au moment du repas doivent être avertis qu'il est nécessaire de surveiller leur glycémie afin de déterminer s'ils ont besoin d'une dose d'insuline. Au repas suivant, les patients doivent reprendre leur horaire de dose habituel.

La teneur en insuline des analogues de l'insuline, y compris Fiasp, est exprimée en unités. Une (1) unité de Fiasp correspond à 1 unité internationale d'insuline humaine ou à 1 unité d'un autre analogue d'insuline à action rapide.

#### *Initiation*

##### *Patients diabétiques de type 1*

Chez les patients diabétiques de type 1 n'ayant jamais reçu d'insuline, la dose initiale recommandée est d'environ 50 % de la dose d'insuline quotidienne totale et doit être répartie entre les repas selon la quantité et la composition de ces derniers. Le restant de la dose d'insuline quotidienne totale doit être apporté par une insuline à durée d'action prolongée ou intermédiaire. En règle générale, pour calculer la dose d'insuline quotidienne totale initiale nécessaire chez les patients diabétiques de type 1 n'ayant jamais reçu d'insuline, il est possible d'utiliser le calcul de 0,2 à 0,4 unité d'insuline par kilogramme de poids corporel.

##### *Patients diabétiques de type 2*

La dose initiale proposée est de 4 unités lors d'un ou plusieurs repas. Le nombre d'injections et l'ajustement des doses dépendent des objectifs glycémiques individuels, ainsi que de la quantité et de la composition des repas.

Un ajustement de la dose peut être effectué quotidiennement en fonction de l'auto-contrôle glycémique du(des) jour(s) précédent(s), comme indiqué au Tableau 1.

- La dose avant le petit-déjeuner doit être ajustée selon l'auto-contrôle glycémique réalisé avant le repas du midi du jour précédent.
- La dose avant le repas du midi doit être ajustée selon l'auto-contrôle glycémique réalisé avant le repas du soir du jour précédent.
- La dose avant le repas du soir doit être ajustée selon l'auto-contrôle glycémique réalisé au coucher du jour précédent.

**Tableau 1 : Ajustement de la dose**

<b>Auto-contrôle glycémique (voir ci-dessus)</b>		<b>Ajustement de la dose</b>
mmol/l	mg/dl	unité
< 4,0	< 71	-1
4,0 à 6,0	71 à 108	Aucun ajustement
> 6,0	> 108	+1

### *Populations particulières*

#### *Sujets âgés (≥ 65 ans)*

La sécurité et l'efficacité de Fiasp chez les patients âgés de 65 à 75 ans ont été établies. Il est recommandé de surveiller attentivement la glycémie et d'ajuster la dose d'insuline de façon individuelle (voir rubriques 5.1 et 5.2). L'expérience clinique chez les patients de 75 ans et plus est limitée.

#### *Troubles rénaux ou hépatiques*

Les troubles rénaux ou hépatiques peuvent réduire les besoins en insuline du patient. Chez les patients présentant des troubles rénaux ou hépatiques, il est recommandé d'intensifier la surveillance glycémique et d'ajuster la dose de façon individuelle (voir rubrique 5.2).

#### *Population pédiatrique*

La sécurité et l'efficacité de Fiasp chez les enfants et les adolescents âgés de moins de 18 ans n'ont pas été établies. Les données actuellement disponibles sont décrites à la rubrique 5.2, mais aucune recommandation sur la posologie ne peut être donnée.

#### *En remplacement d'autres insulines*

Il est recommandé de surveiller attentivement la glycémie lors du remplacement d'une autre insuline prandiale et durant les premières semaines qui suivent. Le changement d'insuline prandiale peut être effectué dose pour dose. En cas de changement de type, de marque ou de fabricant d'insuline pour Fiasp, le patient devra faire l'objet d'un suivi médical, et un changement de posologie pourra être nécessaire.

Il pourra être nécessaire d'ajuster les doses et les horaires d'administration des insulines à action prolongée ou intermédiaire ou des autres traitements antidiabétiques concomitants.

### Mode d'administration

#### *Injection sous-cutanée.*

Il est recommandé d'administrer Fiasp par voie sous-cutanée dans la paroi abdominale ou le haut du bras (voir rubrique 5.2). Une rotation des sites d'injection devra être effectuée au sein d'une même région afin de diminuer le risque de développer une lipodystrophie.

#### Fiasp 100 unités/ml, solution injectable en stylo prérempli

##### *Administration avec le stylo prérempli (FlexTouch)*

Le stylo prérempli (FlexTouch) est conçu pour être utilisé avec les aiguilles NovoFine Plus, NovoFine ou NovoTwist. Le stylo prérempli permet d'injecter de 1 à 80 unités par paliers de 1 unité.

FlexTouch a un code couleur et est accompagné d'une notice comportant des instructions d'utilisation détaillées à suivre.

Le stylo prérempli ne convient que pour les injections sous-cutanées. Si une administration au moyen d'une seringue, une injection intraveineuse ou une pompe à perfusion, est nécessaire, il convient d'utiliser un flacon.

#### Fiasp 100 unités/ml, solution injectable en cartouche

##### *Administration avec un stylo d'insuline réutilisable*

La cartouche (Penfill) est conçue pour être utilisée avec les stylos d'insuline réutilisables Novo Nordisk et les aiguilles NovoFine Plus, NovoFine et NovoTwist pour injection sous-cutanée uniquement.

Si une administration au moyen d'une seringue, une injection intraveineuse ou une pompe à perfusion, est nécessaire, il convient d'utiliser un flacon.

#### Fiasp 100 unités/ml, solution injectable en flacon

##### *Administration avec une seringue*

Le flacon doit être utilisé avec des seringues à insuline comportant une graduation en unités (U-100 ou 100 U/ml).

### *Perfusion sous-cutanée continue d'insuline (PSCI)*

Fiasp peut être utilisé en PSCI dans une pompe à insuline et couvrira à la fois les besoins en insuline bolus (environ 50%) et en insuline basale. Fiasp peut être administré selon les instructions fournies par le fabricant de la pompe, de préférence dans l'abdomen. Une rotation des sites de perfusion devra être effectuée au sein d'une même région afin de diminuer le risque de développer une lipodystrophie. En cas d'utilisation dans une pompe à perfusion d'insuline, Fiasp ne doit pas être dilué ou mélangé à d'autres insulines.

Les patients traités par PSCI recevront des instructions sur l'utilisation de la pompe et utiliseront le réservoir et la tubulure adaptés à la pompe (voir rubrique 6.6). Le matériel de perfusion (tubulure et canule) doit être remplacé conformément aux instructions données dans la notice d'information jointe au matériel de perfusion.

Lorsque Fiasp est administré en PSCI, le patient doit avoir été formé à l'administration de l'insuline par injection et doit disposer d'un autre système d'administration d'insuline qu'il utilisera en cas de panne de la pompe.

### *Voie intraveineuse*

Si nécessaire, Fiasp peut être administré par voie intraveineuse par des professionnels de santé. Par voie intraveineuse, la concentration d'insuline aspartate dans le système de perfusion doit être de 0,5 unité/ml à 1,0 unité/ml, en utilisant des poches de perfusion en polypropylène. Il a été établi que Fiasp restait stable à température ambiante pendant 24 heures dans des solutés de perfusion tels qu'une solution de chlorure de sodium à 9 mg/ml (0,9 %) ou une solution de glucose à 5 %.

Le contrôle glycémique est nécessaire pendant la perfusion d'insuline. Il conviendra de veiller à ce que l'insuline soit injectée dans la poche de perfusion et pas seulement dans le port d'entrée.

## **4.3 Contre-indications**

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

## **4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi**

### Hypoglycémie

L'omission d'un repas ou un exercice physique important non prévu peut entraîner une hypoglycémie.

Une hypoglycémie peut survenir si la dose d'insuline est trop élevée pour les besoins en insuline du patient (voir rubriques 4.8 et 4.9).

Les patients dont le contrôle glycémique est nettement amélioré, par exemple dans le cadre d'une insulinothérapie intensifiée, peuvent constater un changement de leurs signes précurseurs habituels d'hypoglycémie et doivent donc être avertis de cette éventualité. Les signes précurseurs habituels peuvent disparaître chez les patients présentant un diabète ancien.

Le moment d'apparition de l'hypoglycémie reflète généralement le profil de durée d'action de la formulation d'insuline administrée. L'hypoglycémie peut survenir plus rapidement après une injection/perfusion de Fiasp par rapport à une autre insuline prandiale, en raison de son délai d'action plus rapide (voir rubrique 5.1).

Dans la mesure où Fiasp doit être administré dans les 2 minutes qui précèdent le début du repas, et éventuellement jusqu'à 20 minutes après le début du repas, il faudra tenir compte de son temps de délai d'action lors de la prescription chez les patients présentant des maladies concomitantes ou prenant d'autres traitements et chez lesquels l'absorption de nourriture est susceptible d'être retardée.

### Hyperglycémie

L'utilisation de doses inadaptées ou l'arrêt du traitement, en particulier chez les patients qui nécessitent de l'insuline, peut conduire à une hyperglycémie et à une acidocétose diabétique, situations qui sont potentiellement létales.

#### *Perfusion sous-cutanée continue d'insuline (PSCI)*

Le mauvais fonctionnement d'une pompe ou du matériel de perfusion peut entraîner l'apparition rapide d'une hyperglycémie et d'une cétose. Il est impératif d'identifier et de corriger rapidement la cause de l'hyperglycémie ou de la cétose. Un traitement provisoire par injection sous-cutanée pourra être nécessaire.

#### Maladies concomitantes

Les maladies concomitantes, en particulier les infections et les états fébriles, augmentent généralement les besoins en insuline du patient. Les maladies concomitantes au niveau des reins, du foie ou des glandes surrénales, hypophysaire ou thyroïdienne peuvent nécessiter un ajustement de la dose d'insuline.

#### Association de thiazolidinédione et d'insuline

Des cas d'insuffisance cardiaque congestive ont été rapportés lorsque la thiazolidinédione était utilisée avec de l'insuline, en particulier chez les patients présentant des facteurs de risque de survenue d'une insuffisance cardiaque congestive. Ceci doit être pris en compte si un traitement associant la thiazolidinédione et l'insuline est envisagé. Si une telle association est instaurée, il sera nécessaire de surveiller, chez ces patients, la survenue de signes et de symptômes d'insuffisance cardiaque congestive, de prise de poids et d'œdème. La thiazolidinédione devra être arrêtée si une aggravation des symptômes d'insuffisance cardiaque survient.

#### Initiation de l'insuline et intensification du contrôle glycémique

L'intensification ou une amélioration rapide du contrôle glycémique a été associée à un trouble de la réfraction oculaire réversible et transitoire, à une aggravation de la rétinopathie diabétique, à une neuropathie périphérique aiguë et douloureuse et à un œdème périphérique. Toutefois, un contrôle glycémique à long terme réduit le risque de rétinopathie diabétique et de neuropathie.

#### Anticorps anti-insuline

L'administration d'insuline peut induire la formation d'anticorps anti-insuline. Dans de rares cas, la présence d'anticorps anti-insuline peut nécessiter un ajustement de la dose d'insuline afin de corriger une tendance à l'hyperglycémie ou à l'hypoglycémie.

#### En prévention des confusions accidentelles/erreurs médicamenteuses

Les patients doivent avoir pour consigne de toujours vérifier l'étiquette de l'insuline avant chaque injection afin d'éviter les confusions accidentelles entre ce médicament et les autres insulines.

Les patients doivent contrôler visuellement le nombre d'unités de la dose avant l'administration. Pour pouvoir réaliser eux-mêmes leurs injections, les patients doivent donc être en mesure de lire le compteur de dose. Les patients aveugles ou malvoyants doivent avoir pour consigne de toujours demander l'aide d'une autre personne ayant une bonne vue et formée à l'administration des insulines.

#### Voyages avec changement de fuseau horaire

Avant d'effectuer un voyage avec un changement de fuseau horaire, les patients doivent demander l'avis d'un médecin.

#### Excipients

Ce médicament contient moins de 1 mmol de sodium (23 mg) par dose, c'est-à-dire qu'il est essentiellement « sans sodium ».

#### **4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions**

Un certain nombre de médicaments sont connus pour interagir avec le métabolisme du glucose.

Les substances suivantes peuvent réduire les besoins en insuline :

Antidiabétiques oraux, inhibiteurs de la monoamine-oxydase (IMAO), bêtabloquants, inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IEC), salicylés, stéroïdes anabolisants, sulfamides et agonistes des récepteurs du GLP-1.

Les substances suivantes peuvent augmenter les besoins en insuline :

Contraceptifs oraux, thiazidiques, glucocorticoïdes, hormones thyroïdiennes, sympathomimétiques, hormone de croissance et danazol.

Les bêtabloquants peuvent masquer les symptômes de l'hypoglycémie.

L'octréotide et le lanréotide peuvent accroître ou réduire les besoins en insuline.

L'alcool peut intensifier ou réduire l'effet hypoglycémiant de l'insuline.

#### **4.6 Fertilité, grossesse et allaitement**

##### Grossesse

Fiasp peut être utilisé pendant la grossesse.

Les données de deux essais cliniques randomisés contrôlés menés avec l'insuline asparte en comparaison à l'insuline humaine soluble (322 + 27 grossesses exposées) ne montrent pas d'effets délétères de l'insuline asparte sur la grossesse ou sur la santé du fœtus/nouveau-né.

Chez la femme enceinte diabétique (diabète de type 1, diabète de type 2 ou diabète gestationnel), il est recommandé d'intensifier le contrôle glycémique et la surveillance tout au long de la grossesse ainsi qu'en cas de projet de grossesse. Les besoins en insuline chutent habituellement au cours du premier trimestre, puis augmentent au cours des deuxième et troisième trimestres. Après l'accouchement, les besoins en insuline reviennent généralement rapidement au niveau antérieur à la grossesse.

##### Allaitement

L'administration de Fiasp pendant l'allaitement ne fait l'objet d'aucune restriction. L'insulinothérapie de la mère qui allaite ne présente aucun risque pour le bébé. Il peut cependant être nécessaire d'adapter la posologie de l'insuline.

##### Fertilité

Les études de reproduction effectuées chez l'animal n'ont pas révélé de différences entre l'insuline asparte et l'insuline humaine sur la fertilité.

#### **4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines**

Les capacités de concentration et les réflexes du patient peuvent être diminués en cas d'hypoglycémie. Ceci pourrait constituer un risque dans les situations où ces facultés sont indispensables (par exemple la conduite de véhicules ou l'utilisation de machines).

Les patients doivent être informés des précautions à prendre afin d'éviter toute hypoglycémie pendant la conduite de véhicules. Ceci est particulièrement important chez les patients peu ou mal familiarisés

avec les signes précurseurs d'hypoglycémie ou sujets à de fréquents épisodes hypoglycémiques. Dans de telles circonstances, l'aptitude à conduire des véhicules doit être évaluée.

#### 4.8 Effets indésirables

##### Résumé du profil de sécurité

L'effet indésirable le plus fréquemment rapporté lors du traitement est l'hypoglycémie (voir rubrique « Description de certains effets indésirables » ci-dessous).

##### Liste tabulée des effets indésirables

Les effets indésirables répertoriés ci-dessous (Tableau 2) sont issus des données d'essais cliniques de phase 3 comprenant quatre essais thérapeutiques confirmatoires terminés. Les catégories de fréquence sont définies selon les conventions suivantes : très fréquent ( $\geq 1/10$ ) ; fréquent ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ) ; peu fréquent ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ ) ; rare ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$ ) ; très rare ( $< 1/10\ 000$ ) et fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

**Tableau 2 : Effets indésirables issus des essais cliniques**

Classes de systèmes d'organes MedDRA	Très fréquent	Fréquent	Peu fréquent
Affections du système immunitaire			Hypersensibilité
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Hypoglycémie		
Affections de la peau et du tissu sous-cutané		Manifestations allergiques cutanées	Lipodystrophie
Troubles généraux et anomalies au site d'administration		Réactions au site d'injection/de perfusion	

##### Description de certains effets indésirables

###### *Réactions allergiques*

Les manifestations allergiques cutanées rapportées avec Fiasp (1,5 % vs. 1,4 % avec le comparateur) comprenaient de l'eczéma, un rash, un rash prurigineux, une urticaire et une dermatite.

Avec Fiasp, des réactions d'hypersensibilité généralisée (se manifestant par un rash cutané généralisé et un œdème facial) ont été rapportées de manière peu fréquente (0,2 % vs. 0,1 % avec le comparateur). Aucune réaction anaphylactique n'a été rapportée avec Fiasp. Des réactions anaphylactiques peuvent survenir avec les préparations d'insuline en général. Des réactions allergiques de type immédiat, soit à l'insuline elle-même soit aux excipients, peuvent potentiellement engager le pronostic vital.

###### *Hypoglycémie*

L'hypoglycémie peut survenir lorsque la dose d'insuline est trop importante par rapport aux besoins insuliniques. L'hypoglycémie sévère peut entraîner une perte de connaissance et/ou des convulsions et peut causer une altération transitoire ou définitive des fonctions cérébrales, voire le décès. Les symptômes de l'hypoglycémie surviennent habituellement de manière soudaine. Ils peuvent inclure : sueurs froides, pâleur et froideur cutanées, fatigue, nervosité ou tremblement, anxiété, asthénie ou faiblesse inhabituelles, confusion, difficulté de concentration, somnolence, sensation de faim excessive, troubles visuels, maux de tête, nausées et palpitations (voir rubriques 4.4 et 5.1).

L'hypoglycémie peut survenir plus rapidement après une injection/perfusion de Fiasp par rapport à une autre insuline prandiale, en raison de son délai d'action plus rapide.

###### *Lipodystrophie*

Des cas de lipodystrophie (notamment la lipohypertrophie, la lipoatrophie) ont été rapportés au site d'injection/de perfusion chez les patients traités par Fiasp (0,2 % vs. 0 % pour le comparateur). Une rotation continue des sites d'injection dans une même région peut aider à diminuer le risque de développer ces réactions.

#### *Réactions au site d'injection/de perfusion*

Des réactions au site d'injection/de perfusion (notamment rash, rougeur, inflammation, ecchymose et démangeaisons) ont été rapportées chez les patients traités avec Fiasp (1,0 % vs. 0,7 % pour le comparateur). Ces réactions sont habituellement légères et transitoires et disparaissent généralement lors de la poursuite du traitement.

#### Populations particulières

D'après les résultats des essais cliniques menés avec l'insuline asparte en général, la fréquence, le type et la sévérité des effets indésirables observés chez les patients âgés ou chez les patients présentant des troubles rénaux ou hépatiques ne montrent aucune différence avec l'expérience acquise plus largement dans la population générale. Le profil de sécurité chez les patients très âgés ( $\geq 75$  ans) ou chez ceux présentant des troubles rénaux ou hépatiques modérés à sévères est limité. Fiasp a été administré chez des patients âgés pour étudier ses propriétés pharmacocinétiques (voir rubrique 5.2).

#### Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration :

#### **Belgique**

Agence fédérale des médicaments et des produits de santé

Division Vigilance

EUROSTATION

II

Place Victor Horta, 40/ 40

B-1060 Bruxelles

Site internet: [www.afmps.be](http://www.afmps.be)

e-mail: [adversedrugreactions@fagg-afmps.be](mailto:adversedrugreactions@fagg-afmps.be)

#### **Luxembourg**

Direction de la Santé – Division de la Pharmacie et des Médicaments

Villa Louvigny – Allée Marconi

L-2120 Luxembourg

Site internet: <http://www.ms.public.lu/fr/activites/pharmacie-medicament/index.html>

#### **4.9 Surdosage**

Pour les insulines, il n'existe pas de définition spécifique du surdosage. Cependant, si le patient reçoit plus d'insuline que nécessaire, une hypoglycémie peut évoluer par étapes successives :

- Les épisodes d'hypoglycémie légère peuvent être traités par administration orale de glucose ou d'autres produits contenant du sucre. On conseille donc aux patients diabétiques d'avoir toujours sur eux des produits contenant du glucose.
- Les épisodes d'hypoglycémie sévère, au cours desquels le patient n'est pas capable de s'auto-traiter, peuvent être traités par administration intramusculaire ou sous-cutanée de glucagon (0,5 à 1 mg) par une personne formée à cet effet, ou par administration intraveineuse de glucose par un professionnel de santé. Si le patient ne répond pas au glucagon dans un délai de 10 à 15 minutes, du glucose devra être administré par voie intraveineuse. Dès que le patient a repris connaissance, une prise orale de glucides est recommandée afin de prévenir une rechute.



## 5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

### 5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : médicaments utilisés dans le diabète. Insulines et analogues pour injection, d'action rapide.

Code ATC : A10AB05.

#### Mécanisme d'action

Fiasp est une formulation d'insuline asparte d'action rapide.

L'activité principale de Fiasp est la régulation du métabolisme du glucose. Les insulines, y compris l'insuline asparte, la substance active de Fiasp, exercent leur action spécifique en se liant aux récepteurs de l'insuline. L'insuline liée aux récepteurs abaisse la glycémie en facilitant l'assimilation du glucose par les cellules des tissus musculo-squelettiques et adipeux et en inhibant la production hépatique de glucose. L'insuline inhibe la lipolyse dans les adipocytes, inhibe la protéolyse et améliore la synthèse des protéines.

#### Effets pharmacodynamiques

Fiasp est une formulation d'insuline asparte prandiale à laquelle l'ajout de nicotinamide (vitamine B<sub>3</sub>) permet d'accélérer l'absorption initiale de l'insuline en comparaison à NovoRapid.

En comparaison à NovoRapid, le délai d'action a été plus rapide de 5 minutes et le débit de perfusion maximal du glucose a été atteint 11 minutes plus tôt avec Fiasp. L'effet hypoglycémiant maximal de Fiasp s'est produit entre 1 et 3 heures après l'injection. L'effet hypoglycémiant durant les 30 premières minutes ( $ASC_{VPG, 0-30 \text{ min}}$ ) était de 51 mg/kg avec Fiasp et de 29 mg/kg avec NovoRapid (rapport Fiasp/NovoRapid : 1,74 [1,47 ; 2,10]<sub>IC à 95 %</sub>). L'effet hypoglycémiant total et l'effet hypoglycémiant maximal ( $VPG_{max}$ ) de Fiasp étaient comparables à ceux de NovoRapid. L'effet hypoglycémiant total et l'effet hypoglycémiant maximal de Fiasp augmentent de manière linéaire avec l'augmentation de la dose, dans l'intervalle de doses thérapeutiques.

La durée d'action de Fiasp était inférieure à celle de NovoRapid ; elle était comprise entre 3 et 5 heures.

La variabilité intra-individuelle d'un jour à l'autre de l'effet hypoglycémiant était faible avec Fiasp pour tous les effets hypoglycémians : précoce ( $ASC_{VPG, 0-1 \text{ h}}$ , CV ~26 %), total ( $ASC_{VPG, 0-12 \text{ h}}$ , CV ~18 %) et maximal ( $VPG_{max}$ , CV ~19 %).

#### Efficacité et sécurité cliniques

Fiasp a été étudié au cours de trois essais d'efficacité et de sécurité (de 18 à 26 semaines de traitement) chez 2 068 patients adultes randomisés, dont 1 143 diabétiques de type 1 et 925 diabétiques de type 2.

##### *Patients diabétiques de type 1*

L'effet du traitement de Fiasp sur le contrôle glycémique a été évalué lorsqu'il était administré au moment du repas ou après le repas. Fiasp administré au moment du repas était non inférieur à NovoRapid sur la réduction de l'HbA<sub>1c</sub> ; l'amélioration de l'HbA<sub>1c</sub> était statistiquement significative en faveur de Fiasp. Fiasp administré après le repas a atteint une réduction de l'HbA<sub>1c</sub> similaire à celle de NovoRapid administré au moment du repas (Tableau 3).

#### **Tableau 3 : Résultats d'un essai clinique sur un schéma de type basal-bolus de 26 semaines chez des patients diabétiques de type 1**

	Administration	Administration post-	Administration
--	----------------	----------------------	----------------

	<b>prandiale de Fiasp + insuline détémir</b>	<b>prandiale de Fiasp + insuline détémir</b>	<b>prandiale de NovoRapid + insuline détémir</b>
<b>n</b>	381	382	380
<b>HbA<sub>1c</sub> (%)</b>			
Inclusion → Fin de l'essai	7,6 → 7,3	7,6 → 7,5	7,6 → 7,4
Variation ajustée par rapport à l'inclusion	-0,32	-0,13	-0,17
<i>Différence estimée entre les traitements</i>	-0,15 [-0,23 ; -0,07] <sup>CE</sup>	0,04 [-0,04 ; 0,12] <sup>D</sup>	
<b>HbA<sub>1c</sub> (mmol/mol)</b>			
Inclusion → Fin de l'essai	59,7 → 56,4	59,9 → 58,6	59,3 → 57,6
Variation ajustée par rapport à l'inclusion	-3,46	-1,37	-1,84
<i>Différence estimée entre les traitements</i>	-1,62 [-2,50 ; -0,73] <sup>CE</sup>	0,47 [-0,41 ; 1,36] <sup>D</sup>	
<b>Excursion glycémique 2 heures après le repas (mmol/l)<sup>A</sup></b>			
Inclusion → Fin de l'essai	6,1 → 5,9	6,1 → 6,7	6,2 → 6,6
Variation ajustée par rapport à l'inclusion	-0,29	0,67	0,38
<i>Différence estimée entre les traitements</i>	-0,67 [-1,29 ; -0,04] <sup>CE</sup>	0,30 [-0,34 ; 0,93] <sup>D</sup>	
<b>Excursion glycémique 1 heure après le repas (mmol/l)<sup>A</sup></b>			
Inclusion → Fin de l'essai	5,4 → 4,7	5,4 → 6,6	5,7 → 5,9
Variation ajustée par rapport à l'inclusion	-0,84	1,27	0,34
<i>Différence estimée entre les traitements</i>	-1,18 [-1,65 ; -0,71] <sup>CE</sup>	0,93 [0,46 ; 1,40] <sup>D</sup>	
<b>Poids (kg)</b>			
Inclusion → Fin de l'essai	78,6 → 79,2	80,5 → 81,2	80,2 → 80,7
Variation ajustée par rapport à l'inclusion	0,67	0,70	0,55
<i>Différence estimée entre les traitements</i>	0,12 [-0,30 ; 0,55] <sup>C</sup>	0,16 [-0,27 ; 0,58] <sup>D</sup>	
<b>Taux observé d'hypoglycémies sévères ou confirmées par mesure glycémique<sup>B</sup> par patient-année d'exposition (pourcentage de patients)</b>			
	59,0 (92,7)	54,4 (95,0)	58,7 (97,4)
<i>Taux estimé</i>	1,01 [0,88 ; 1,15] <sup>C</sup>	0,92 [0,81 ; 1,06] <sup>D</sup>	

Les valeurs à l'inclusion et à la fin de l'essai correspondent à la moyenne des dernières valeurs disponibles observées. L'intervalle de confiance à 95 % est indiqué entre crochets [].

<sup>A</sup> Repas test

<sup>B</sup> Hypoglycémie sévère (épisode nécessitant l'intervention d'un tiers) ou hypoglycémie confirmée par mesure glycémique définie comme un épisode confirmé par une glycémie plasmatique < 3,1 mmol/l, indépendamment des symptômes.

<sup>C</sup> Différence entre Fiasp administré au moment du repas et NovoRapid administré au moment du repas

<sup>D</sup> Différence entre Fiasp administré après le repas et NovoRapid administré au moment du repas

<sup>E</sup> Valeurs statistiquement significatives en faveur de Fiasp administré au moment du repas

33,3 % des patients traités par Fiasp au moment du repas ont atteint une HbA<sub>1c</sub> cible < 7 %, contre 23,3 % des patients traités par Fiasp après le repas et 28,2 % des patients traités par NovoRapid au moment du repas. La probabilité estimée d'obtenir une HbA<sub>1c</sub> < 7 % était statistiquement significativement plus importante avec Fiasp au moment du repas par rapport à NovoRapid au moment du repas (rapport de probabilité : 1,47 [1,02 ; 2,13]<sub>IC à 95 %</sub>). Aucune différence statistiquement significative n'a été observée entre Fiasp après le repas et NovoRapid au moment du repas.

L'administration de Fiasp au moment du repas a permis d'obtenir une excursion glycémique 1 heure et 2 heures après le repas significativement plus basse par rapport à NovoRapid administré au moment du repas. Comparé à NovoRapid administré au moment du repas, Fiasp administré après le repas a permis d'obtenir une excursion glycémique plus élevée 1 heure après le repas, mais comparable 2 heures après le repas (Tableau 3).

À la fin de l'essai, la dose d'insuline médiane totale en bolus était similaire pour Fiasp au moment du repas, Fiasp après le repas et NovoRapid au moment du repas (variation entre l'inclusion et la fin de l'essai : Fiasp au moment du repas 0,33 → 0,39 unité/kg/jour ; Fiasp après le repas : 0,35 → 0,39 unité/kg/jour ; NovoRapid au moment du repas : 0,36 → 0,38 unité/kg/jour). Les variations de la dose d'insuline basale médiane totale entre l'inclusion et la fin de l'essai étaient comparables pour Fiasp au moment du repas (0,41 → 0,39 unité/kg/jour), Fiasp après le repas (0,43 → 0,42 unité/kg/jour) et NovoRapid au moment du repas (0,43 → 0,43 unité/kg/jour).

*Patients diabétiques de type 2*

La réduction de l'HbA<sub>1c</sub> entre l'inclusion et la fin de l'essai était non-inférieure à celle obtenue avec NovoRapid (Tableau 4).

**Tableau 4 : Résultats d'un essai clinique sur un schéma de type basal-bolus de 26 semaines chez des patients diabétiques de type 2**

	Fiasp + insuline glargine	NovoRapid + insuline glargine
<b>n</b>	345	344
<b>HbA<sub>1c</sub> (%)</b>		
Inclusion → Fin de l'essai	8,0 → 6,6	7,9 → 6,6
Variation ajustée par rapport à l'inclusion	-1,38	-1,36
<i>Différence estimée entre les traitements</i>		-0,02 [-0,15 ; 0,10]
<b>HbA<sub>1c</sub> (mmol/mol)</b>		
Inclusion → Fin de l'essai	63,5 → 49,0	62,7 → 48,6
Variation ajustée par rapport à l'inclusion	-15,10	-14,86
<i>Différence estimée entre les traitements</i>		-0,24 [-1,60 ; 1,11]
<b>Excursion glycémique 2 heures après le repas (mmol/l)<sup>A</sup></b>		
Inclusion → Fin de l'essai	7,6 → 4,6	7,3 → 4,9
Variation ajustée par rapport à l'inclusion	-3,24	-2,87
<i>Différence estimée entre les traitements</i>		-0,36 [-0,81 ; 0,08]
<b>Excursion glycémique 1 heure après le repas (mmol/l)<sup>A</sup></b>		
Inclusion → Fin de l'essai	6,0 → 4,1	5,9 → 4,6
Variation ajustée par rapport à l'inclusion	-2,14	-1,55
<i>Différence estimée entre les traitements</i>		-0,59 [-1,09 ; -0,09] <sup>C</sup>
<b>Poids (kg)</b>		
Inclusion → Fin de l'essai	89,0 → 91,6	88,3 → 90,8
Variation ajustée par rapport à l'inclusion	2,68	2,67
<i>Différence estimée entre les traitements</i>		0,00 [-0,60 ; 0,61]
<b>Taux observé d'hypoglycémies sévères ou confirmées par mesure glycémique<sup>B</sup> par patient-année d'exposition (pourcentage de patients)</b>		
	17,9 (76,8)	16,6 (73,3)
<i>Taux estimé</i>		1,09 [0,88 ; 1,36]

Les valeurs à l'inclusion et à la fin de l'essai correspondent à la moyenne des dernières valeurs disponibles observées. L'intervalle de confiance à 95 % est indiqué entre crochets [].

<sup>A</sup> Repas test

<sup>B</sup> Hypoglycémie sévère (épisode nécessitant l'intervention d'un tiers) ou hypoglycémie confirmée par mesure glycémique définie comme un épisode confirmé par une glycémie plasmatique < 3,1 mmol/l, indépendamment des symptômes.

<sup>C</sup> Valeurs statistiquement significatives en faveur de Fiasp

L'administration post-prandiale n'a pas été étudiée chez les patients diabétiques de type 2.

74,8 % des patients traités par Fiasp ont atteint une HbA<sub>1c</sub> cible < 7 %, contre 75,9 % des patients traités par NovoRapid. Il n'y a pas eu de différence statistiquement significative entre Fiasp et NovoRapid sur l'atteinte de l'HbA<sub>1c</sub> < 7 % d'après la probabilité estimée.

À la fin de l'essai, la dose d'insuline médiane totale en bolus avec Fiasp et NovoRapid était similaire (variation entre l'inclusion et la fin de l'essai : Fiasp : 0,21 → 0,49 unité/kg/jour et NovoRapid : 0,21 → 0,51 unité/kg/jour). Les variations de la dose d'insuline basale médiane totale entre l'inclusion et la fin de l'essai étaient comparables avec Fiasp (0,56 → 0,53 unité/kg/jour) et NovoRapid (0,52 → 0,48 unité/kg/jour).

#### *Sujets âgés*

Dans les trois études cliniques contrôlées, parmi les 1 219 patients diabétiques de type 1 ou de type 2 traités avec Fiasp, 192 (16 %) étaient âgés de 65 ans ou plus et 24 (2 %) étaient âgés de 75 ans ou plus. Aucune différence globale de sécurité ou d'efficacité n'a été observée entre les patients âgés et ceux plus jeunes.

### *Perfusion sous-cutanée continue d'insuline (PSCI)*

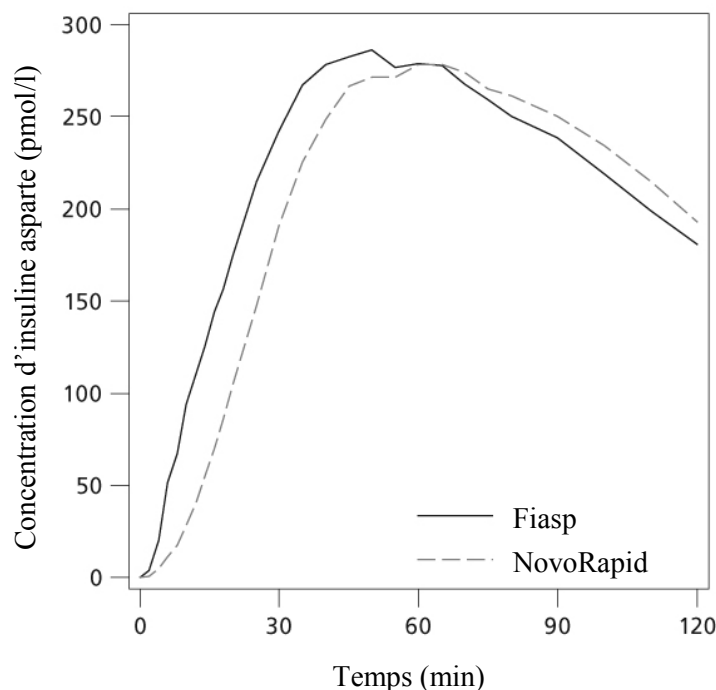
Un essai randomisé (2 : 1), en double aveugle, avec groupe parallèle et contrôlé versus comparateur actif a été mené durant 6 semaines pour évaluer la compatibilité de l'administration de Fiasp et NovoRapid par PSCI chez des patients adultes diabétiques de type 1. Aucun événement d'occlusion confirmé au microscope n'a été observé au niveau du matériel de perfusion dans les groupes Fiasp (n = 25) ou NovoRapid (n = 12). Dans le groupe traité par Fiasp, deux patients ont signalé chacun deux réactions au site de perfusion survenues au cours du traitement.

Dans un essai croisé de deux semaines par PSCI, Fiasp a montré un meilleur effet hypoglycémiant post-prandial par rapport à NovoRapid, après un repas test standard en ce qui concerne la glycémie post-prandiale à 1 heure et 2 heures (différence entre les traitements : -0,50 mmol/l [-1,07 ; 0,07]<sub>IC à 95 %</sub> et -0,99 mmol/l [-1,95 ; -0,03]<sub>IC à 95 %</sub>, respectivement).

## **5.2 Propriétés pharmacocinétiques**

### Absorption

Fiasp est une formulation d'insuline aspartate prandiale à laquelle l'ajout de nicotinamide (vitamine B<sub>3</sub>) induit une absorption initiale plus rapide de l'insuline. L'insuline apparaît dans la circulation environ 4 minutes après son administration (Figure 1). Comparé à NovoRapid, le délai d'apparition de Fiasp était deux fois plus rapide (soit 5 minutes plus tôt) et le temps nécessaire pour atteindre 50 % de sa concentration maximale était diminué de 9 minutes, avec quatre fois plus d'insuline disponible durant les 15 premières minutes et deux fois plus d'insuline disponible durant les 30 premières minutes.



**Figure 1 : Profil moyen de l'insuline après une injection sous-cutanée chez des patients diabétiques de type 1**

L'exposition totale à l'insuline était comparable entre Fiasp et NovoRapid. La  $C_{max}$  moyenne pour une dose de 0,2 unité/kg est de 298 pmol/l, elle est comparable à celle de NovoRapid.

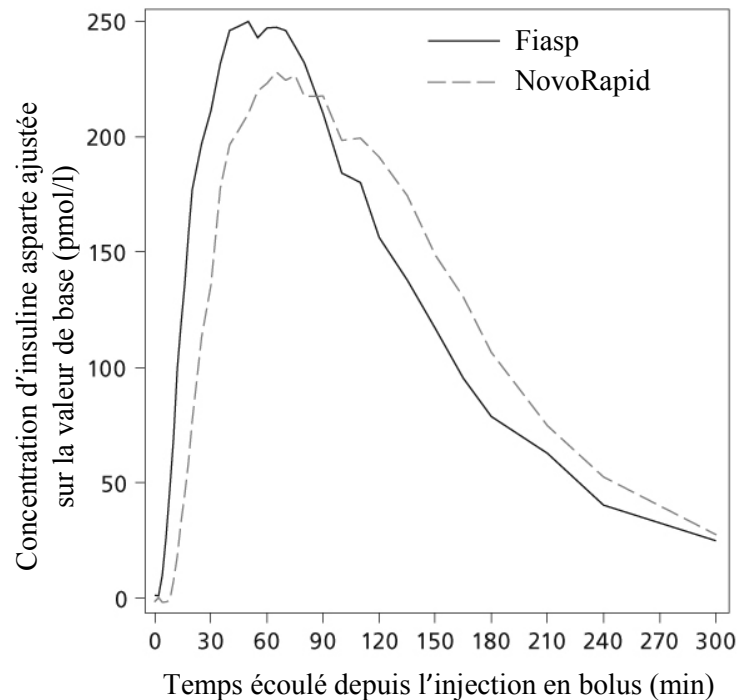
L'exposition totale et la concentration d'insuline maximale ont augmenté de manière proportionnelle avec l'augmentation de la dose sous-cutanée de Fiasp, dans l'intervalle de doses thérapeutiques.

La biodisponibilité absolue de l'insuline aspartate après une administration sous-cutanée de Fiasp dans l'abdomen, le deltoïde ou la cuisse était d'environ 80 %.

Après administration de Fiasp, le délai d'apparition rapide reste identique indépendamment du site d'injection. La durée nécessaire pour atteindre la concentration maximale et l'exposition totale à l'insuline asparte étaient comparables entre les différents sites d'injection : abdomen, haut du bras et cuisse. L'exposition précoce à l'insuline et la concentration maximale étaient comparables pour l'abdomen et le haut du bras, mais plus faibles pour la cuisse.

#### Perfusion sous-cutanée continue d'insuline (PSCI)

Dans le cas d'une PSCI, le délai d'exposition (temps nécessaire pour atteindre la concentration maximale) était plus court de 26 minutes avec Fiasp par rapport à NovoRapid ; la quantité d'insuline disponible durant les 30 premières minutes était donc environ trois fois supérieure (Figure 2).



**Figure 2 : Profils moyens de l'insuline chez des patients diabétiques de type 1 avec une PSCI corrigée pour la perfusion d'insuline basale (0 à 5 heures)**

#### Distribution

L'affinité de liaison de l'insuline asparte avec les protéines plasmatiques est faible (< 10 %), et similaire à celle observée avec l'insuline humaine de synthèse.

Après administration intraveineuse, le volume de distribution ( $V_d$ ) était de 0,22 l/kg (par exemple 15,4 l chez un sujet de 70 kg), ce qui correspond au volume de liquide extracellulaire dans l'organisme.

#### Biotransformation

La dégradation de l'insuline asparte est semblable à celle de l'insuline humaine. Tous les métabolites formés sont inactifs.

#### Élimination

Après administration sous-cutanée, la demi-vie de Fiasp est de 57 minutes. Elle est comparable à celle de NovoRapid.

Après administration intraveineuse, la clairance de Fiasp était rapide (1,0 l/h/kg) et sa demi-vie d'élimination était de 10 minutes.

### Populations particulières

#### *Sujets âgés*

Chez des patients âgés diabétiques de type 1, Fiasp présentait un délai d'exposition plus rapide et une exposition précoce à l'insuline plus élevée que NovoRapid, tout en assurant une exposition totale et une concentration maximale similaires à celles de NovoRapid.

Après administration de Fiasp, l'exposition totale à l'insuline asparte et la concentration maximale étaient 30 % plus élevées chez les sujets âgés par rapport aux sujets adultes plus jeunes.

#### *Sexe*

L'incidence du sexe sur les propriétés pharmacocinétiques de Fiasp a été évaluée lors d'une analyse croisée de différentes études pharmacocinétiques. Fiasp a montré un délai d'exposition précoce comparable et une exposition précoce à l'insuline plus élevée que NovoRapid, tout en présentant une exposition totale et une concentration maximale similaires à NovoRapid, indépendamment du sexe des patients diabétiques de type 1.

Avec Fiasp, l'exposition précoce et maximale à l'insuline était comparable chez les hommes et les femmes diabétiques de type 1. Cependant, l'exposition totale à l'insuline était plus élevée chez les femmes que chez les hommes diabétiques de type 1.

#### *Obésité*

Le taux d'absorption initiale était d'autant plus lent que l'IMC était élevé, tandis que l'exposition totale restait similaire, indépendamment de l'IMC. Comparé à NovoRapid, l'incidence de l'IMC sur l'absorption était moins prononcée avec Fiasp, ce qui a entraîné une exposition initiale relativement plus élevée.

#### *Origine ethnique*

L'incidence de l'origine ethnique (ethnie noire vs blanche et hispanique vs non hispanique) sur l'exposition totale à l'insuline de Fiasp a été déterminée sur la base des résultats d'une analyse pharmacocinétique de population incluant des patients diabétiques de type 1. Avec Fiasp, aucune différence d'exposition n'a été observée entre les différents groupes ethniques étudiés.

#### *Insuffisance hépatique*

Une étude de pharmacocinétique à dose unique d'insuline asparte a été réalisée avec NovoRapid chez 24 sujets ayant une fonction hépatique normale à sévèrement altérée. Chez les sujets ayant une insuffisance hépatique, le taux d'absorption était diminué et plus variable.

#### *Insuffisance rénale*

Une étude de pharmacocinétique à dose unique d'insuline asparte a été réalisée avec NovoRapid chez 18 sujets ayant une fonction rénale normale à sévèrement altérée. Aucun effet apparent de la clairance de la créatinine sur les valeurs de l'ASC, la  $C_{max}$ , la CL/F et le  $t_{max}$  de l'insuline asparte n'a été mis en évidence. Les données sont limitées chez les patients ayant une insuffisance rénale sévère à modérée. Les patients ayant une insuffisance rénale nécessitant un traitement par dialyse n'ont pas été étudiés.

#### *Population pédiatrique*

Chez des enfants (6 à 11 ans) et des adolescents (12 à 18 ans), Fiasp a montré un délai d'exposition plus court et une exposition précoce à l'insuline plus élevée par rapport à NovoRapid, tout en maintenant une exposition totale et une concentration maximale similaires.

Le délai d'exposition et l'exposition précoce à l'insuline Fiasp chez les enfants et les adolescents étaient similaires à ceux des adultes. Avec une dose de 0,2 unité/kg de Fiasp, l'exposition totale était plus faible chez les enfants et les adolescents par rapport aux adultes, alors que les concentrations sériques maximales d'insuline asparte étaient similaires entre les groupes d'âge.

### 5.3 Données de sécurité préclinique

Les données non cliniques issues des études conventionnelles de pharmacologie de sécurité, toxicologie en administration répétée, génotoxicité, et des fonctions de reproduction après exposition à l'insuline asparte n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme. Lors des essais *in vitro* évaluant à la fois la liaison aux récepteurs de l'insuline et de l'IGF-1 et les effets sur la croissance cellulaire, l'insuline asparte s'est comportée de façon très similaire à l'insuline humaine. Les études ont également montré que la dissociation de la liaison de l'insuline asparte sur le récepteur à l'insuline était identique à celle de l'insuline humaine.

## 6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

### 6.1 Liste des excipients

Phénol  
Métacrésol  
Glycérol  
Acétate de zinc  
Phosphate disodique dihydraté  
Chlorhydrate d'arginine  
Nicotinamide (vitamine B<sub>3</sub>)  
Acide chlorhydrique (pour ajustement du pH)  
Hydroxyde de sodium (pour ajustement du pH)  
Eau pour préparations injectables

### 6.2 Incompatibilités

Ce médicament ne doit pas être dilué ou mélangé à d'autres médicaments, excepté avec les liquides de perfusion décrits dans la rubrique 4.2.

### 6.3 Durée de conservation

30 mois.

#### Fiasp 100 unités/ml, solution injectable en stylo prérempli

Après la première ouverture, ou gardé sur soi en réserve, le médicament peut être conservé pendant 4 semaines au maximum. À la fin de cette période, le stylo doit être utilisé ou jeté. À conserver à une température ne dépassant pas 30°C. Peut être conservé au réfrigérateur (entre 2°C et 8°C). Ne pas congeler. Conserver le capuchon sur le stylo afin de le protéger de la lumière.

#### Fiasp 100 unités/ml, solution injectable en cartouche

Après la première ouverture, ou gardé sur soi en réserve, le médicament peut être conservé pendant 4 semaines au maximum. À la fin de cette période, la cartouche doit être utilisée ou jetée. À conserver à une température ne dépassant pas 30°C. Ne pas mettre au réfrigérateur. Ne pas congeler. Si la cartouche est gardée sur soi en réserve sans être utilisée, elle doit être conservée dans l'emballage extérieur afin de la protéger de la lumière.

#### Fiasp 100 unités/ml, solution injectable en flacon

Après la première ouverture, le médicament peut être conservé pendant 4 semaines au maximum. À la fin de cette période, le flacon doit être utilisé ou jeté. À conserver à une température ne dépassant pas 30°C. Peut être conservé au réfrigérateur (entre 2°C et 8°C). Ne pas congeler. Conserver le flacon dans l'emballage extérieur afin de le protéger de la lumière.

### 6.4 Précautions particulières de conservation

#### Fiasp 100 unités/ml, solution injectable en stylo prérempli

À conserver au réfrigérateur (entre 2°C et 8°C). Ne pas congeler. Maintenir à distance de l'élément de refroidissement. Conserver le capuchon sur le stylo afin de le protéger de la lumière.

#### Fiasp 100 unités/ml, solution injectable en cartouche

À conserver au réfrigérateur (entre 2°C et 8°C). Ne pas congeler. Maintenir à distance de l'élément de refroidissement. Conserver la cartouche dans l'emballage extérieur afin de la protéger de la lumière.

#### Fiasp 100 unités/ml, solution injectable en flacon

À conserver au réfrigérateur (entre 2°C et 8°C). Ne pas congeler. Maintenir à distance de l'élément de refroidissement. Conserver le flacon dans l'emballage extérieur afin de le protéger de la lumière.

Après première ouverture ou gardé sur soi en réserve, voir la rubrique 6.3.

### **6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur**

#### Fiasp 100 unités/ml, solution injectable en stylo prérempli

Cartouche (verre de type 1) munie d'un piston (halobutyle) et d'un bouchon (halobutyle/polyisoprène) contenue dans un stylo prérempli multidose jetable en polypropylène, polyoxyméthylène, polycarbonate et acrylonitrile butadiène styrène.

Chaque stylo prérempli contient 3 ml de solution.

Boîtes de 1 stylo prérempli (avec ou sans aiguille), de 5 stylos préremplis (sans aiguille) ou emballage multiple contenant 10 stylos préremplis (sans aiguille) (2 boîtes de 5).

#### Fiasp 100 unités/ml, solution injectable en cartouche

Cartouche (verre de type 1) munie d'un piston (halobutyle) et d'un bouchon (halobutyle/polyisoprène) contenue dans une boîte.

Chaque cartouche contient 3 ml de solution.

Boîtes de 5 ou 10 cartouches.

#### Fiasp 100 unités/ml, solution injectable en flacon

Flacon (verre de type 1) fermé par un disque en caoutchouc (halobutyle/polyisoprène) et une capsule de protection en plastique afin de former un contenant inviolable contenu dans une boîte.

Chaque flacon contient 10 ml de solution.

Boîtes de 1 flacon, 5 flacons ou emballage multiple contenant 5 flacons (5 boîtes de 1).

### **6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation**

Fiasp ne doit pas être utilisé si la solution n'est pas limpide et incolore.

Fiasp ne doit pas être utilisé s'il a été congelé.

Le patient doit jeter l'aiguille après chaque injection.

#### Fiasp 100 unités/ml, solution injectable en stylo prérempli

Les aiguilles et les stylos préremplis ne doivent pas être partagés. La cartouche ne doit pas être rereplie.

#### Fiasp 100 unités/ml, solution injectable en cartouche

Les aiguilles et les cartouches ne doivent pas être partagés. La cartouche ne doit pas être rereplie.

#### Fiasp 100 unités/ml, solution injectable en flacon

Les aiguilles et les seringues ne doivent pas être partagées.

Fiasp peut être utilisé dans une pompe à perfusion (PSCI) pendant 9 jours au maximum, comme décrit dans la rubrique 4.2 et dans la notice. Les tubulures dont le revêtement interne est en polyéthylène ou polyoléfine ont été évaluées et sont compatibles avec l'utilisation d'une pompe.



### Élimination

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

## **7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

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

## **8. NUMÉROS D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

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

## **9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION**

Date de première autorisation : 09 janvier 2017

## **10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE**

04/2018

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu>

▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden. Zie rubriek 4.8 voor het rapporteren van bijwerkingen.

## **1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Fiasp 100 eenheden/ml oplossing voor injectie in een voorgevulde pen  
Fiasp 100 eenheden/ml oplossing voor injectie in een patroon  
Fiasp 100 eenheden/ml oplossing voor injectie in een injectieflacon

## **2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING**

1 ml van de oplossing bevat 100 eenheden insuline aspart\* (equivalent aan 3,5 mg).

Fiasp 100 eenheden/ml oplossing voor injectie in een voorgevulde pen  
Een voorgevulde pen bevat 300 eenheden insuline aspart in 3 ml oplossing.

Fiasp 100 eenheden/ml oplossing voor injectie in een patroon  
Een patroon bevat 300 eenheden insuline aspart in 3 ml oplossing.

Fiasp 100 eenheden/ml oplossing voor injectie in een injectieflacon  
Een injectieflacon bevat 1.000 eenheden insuline aspart in 10 ml oplossing.

\*Insuline aspart wordt geproduceerd in *Saccharomyces cerevisiae* met behulp van recombinant-DNA-technologie.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

## **3. FARMACEUTISCHE VORM**

Fiasp 100 eenheden/ml oplossing voor injectie in een voorgevulde pen  
Oplossing voor injectie (FlexTouch).

Fiasp 100 eenheden/ml oplossing voor injectie in een patroon  
Oplossing voor injectie (Penfill).

Fiasp 100 eenheden/ml oplossing voor injectie in een injectieflacon  
Oplossing voor injectie.

Heldere, kleurloze, waterige oplossing.

## **4. KLINISCHE GEGEVENS**

### **4.1 Therapeutische indicaties**

Behandeling van diabetes mellitus bij volwassenen.

### **4.2 Dosering en wijze van toediening**

Dosering

Fiasp is een maaltijdinsuline voor subcutane toediening. Fiasp moet 0 tot 2 minuten voor het begin van de maaltijd worden toegediend, met de mogelijkheid tot toediening tot maximaal 20 minuten na het begin van de maaltijd (zie rubriek 5.1).

De dosering van Fiasp is per persoon verschillend en wordt bepaald in overeenstemming met de behoeften van de patiënt. Fiasp gegeven als subcutane injectie moet worden gecombineerd met ten minste eenmaal daags toegediende middellang- of langwerkende insuline. In een behandeling met een basaalbolusregime kan Fiasp voorzien in ongeveer 50% van de behoefte en kan in de rest worden voorzien door middellang of langwerkende insuline.

De individuele totale dagelijkse insulinebehoefte bij volwassenen kan variëren en ligt gewoonlijk tussen 0,5 en 1,0 eenheid/kg/dag.

Bloedglucosecontrole en dosisaanpassing van de insuline worden aanbevolen om optimale glykemische controle te bereiken.

Aanpassing van de dosis kan noodzakelijk zijn wanneer patiënten zich fysiek meer inspannen, hun gebruikelijke dieet wijzigen of in geval van een bijkomende ziekte. Onder deze omstandigheden dient de bloedglucosespiegel adequaat te worden gecontroleerd.

De werkingsduur zal variëren naar gelang de dosis, injectieplaats, bloedcirculatie, temperatuur en mate van fysieke inspanning.

Patiënten op een basaalbolusregime die een maaltijddosis vergeten, wordt geadviseerd hun bloedglucosespiegel te controleren om te beslissen of een insulinedosis nodig is. Bij de volgende maaltijd dienen patiënten hun gebruikelijke doseerschema te vervolgen.

De sterkte van insuline-analogen, waaronder Fiasp, wordt uitgedrukt in eenheden. Een (1) eenheid Fiasp komt overeen met 1 internationale eenheid humane insuline of 1 eenheid van andere snelwerkende insuline-analogen.

### *Starten*

#### *Patiënten met diabetes mellitus type 1*

De aanbevolen startdosis bij insuline-naïeve patiënten met diabetes type 1 is ongeveer 50% van de totale dagelijkse insulinedosis en dient over de maaltijden te worden verdeeld op basis van de hoeveelheid en samenstelling van de maaltijden. De rest van de totale dagelijkse dosis insuline dient te worden toegediend in de vorm van middellang- of langwerkende insuline. Als algemene regel geldt dat voor het berekenen van de totale dagelijkse startdosis insuline voor insuline-naïeve patiënten met diabetes type 1 kan worden uitgegaan van 0,2 tot 0,4 eenheden insuline per kilogram lichaamsgewicht.

#### *Patiënten met diabetes mellitus type 2*

De voorgestelde startdosis is 4 eenheden bij een of meerdere maaltijden. Het aantal injecties en de daaropvolgende titratie zijn afhankelijk van de individuele glykemische doelstelling en de hoeveelheid en samenstelling van de maaltijden.

Dosisaanpassing kan dagelijks worden overwogen op basis van de zelf gemeten plasmagluucose (*self-measured plasmagluucose*, SMPG) op de voorgaande dag(en) volgens tabel 1.

- De dosis vóór het ontbijt dient te worden aangepast volgens de SMPG vóór het middageten van de vorige dag
- De dosis vóór het middageten dient te worden aangepast volgens de SMPG vóór het avondeten van de vorige dag
- De dosis vóór het avondeten dient te worden aangepast volgens de SMPG bij het slapengaan van de vorige dag

**Tabel 1. Dosisaanpassing**

SMPG (zie hierboven)		Dosisaanpassing
mmol/l	mg/dl	Eenheid
< 4,0	< 71	-1
4,0-6,0	71-108	Geen aanpassing
> 6,0	> 108	+1

*Specifieke doelgroepen**Oudere patiënten (≥ 65 jaar)*

De veiligheid en werkzaamheid van Fiasp bij oudere patiënten van 65 tot 75 jaar zijn vastgesteld. Nauwgezette controle van de glucosespiegel wordt aanbevolen en de insulinedosis dient individueel te worden aangepast (zie rubriek 5.1 en 5.2). Er is beperkte therapeutische ervaring bij patiënten ≥ 75 jaar.

*Nier- en leverinsufficiëntie*

Nier- of leverinsufficiëntie kan de insulinebehoefte van de patiënt verlagen. Bij patiënten met nier- of leverinsufficiëntie dient de glucosespiegel vaker te worden gecontroleerd en dient de dosis individueel te worden aangepast (zie rubriek 5.2).

*Pediatrische patiënten*

De veiligheid en werkzaamheid van Fiasp bij kinderen en adolescenten tot 18 jaar zijn niet vastgesteld. De momenteel beschikbare gegevens worden beschreven in rubriek 5.2, maar er kan geen doseringsadvies worden gegeven.

*Overschakelen van andere insulines*

Een nauwgezette controle van de bloedglucosespiegel verdient aanbeveling tijdens het overschakelen van andere maaltijdinsulines en gedurende de eerste weken daarna. Er kan worden overgeschakeld van een andere maaltijdinsuline op basis van eenheid op eenheid. Het overschakelen van een patiënt van een ander type of merk insuline of een andere fabrikant van insuline op Fiasp moet onder medisch toezicht plaatsvinden en kan een dosisaanpassing noodzakelijk maken.

Het kan noodzakelijk zijn de doses en het tijdstip van toediening van gelijktijdig gebruikte middellang- of langwerkende insulines of de overige tegelijkertijd gevolgde diabetesbehandeling aan te passen.

*Wijze van toediening**Subcutane injectie*

Het wordt aanbevolen om Fiasp subcutaan toe te dienen in de buikwand of de bovenarm (zie rubriek 5.2). De injectieplaatsen dienen altijd te worden afgewisseld binnen eenzelfde gebied om de kans op lipodystrofie te verminderen.

*Fiasp 100 eenheden/ml oplossing voor injectie in een voorgevulde pen**Toediening met een voorgevulde pen (FlexTouch)*

De voorgevulde pen (FlexTouch) is ontworpen voor gebruik met NovoFine Plus, NovoFine of NovoTwist injectienaalden. De voorgevulde pen levert 1-80 eenheden, in stappen van 1 eenheid. FlexTouch is kleurcodeerd en wordt geleverd met een bijsluiter met gedetailleerde gebruiksinstructies die moeten worden opgevolgd.

De voorgevulde pen is alleen geschikt voor subcutane injecties. Als toediening met een injectiespuit, intraveneuze injectie of infusiepomp noodzakelijk is, moet een injectieflacon worden gebruikt.

*Fiasp 100 eenheden/ml oplossing voor injectie in een patroon**Toediening met een herbruikbare insulinepen*

De patroon (Penfill) is ontworpen voor gebruik met Novo Nordisk herbruikbare insulinepen en NovoFine Plus, NovoFine of NovoTwist injectienaalden en is alleen geschikt voor subcutane injectie. Als toediening met een injectiespuit, intraveneuze injectie of infusiepomp noodzakelijk is, moet een injectieflacon worden gebruikt.

### Fiasp 100 eenheden/ml oplossing voor injectie in een injectieflacon

#### *Toediening met een spuit*

De injectieflacon moet worden gebruikt met insulinespuiten met de bijbehorende schaalverdeling (E-100 of 100 eenheden/ml).

#### *Continue subcutane insuline-infusie (CSII)*

Fiasp kan worden gebruikt voor CSII in pompen die geschikt zijn voor insuline-infusie en zal voorzien in zowel de behoefte aan bolusinsuline (ongeveer 50%) als basale insuline. Het kan worden toegediend volgens de instructies van de fabrikant van de pomp, bij voorkeur in de buik. De infusieplaatsen dienen altijd te worden afgewisseld binnen eenzelfde gebied om de kans op lipodystrofie te verminderen. Bij gebruik in een insuline-infusiepomp mag het niet worden verdund of gemengd met andere geneesmiddelen die insuline bevatten.

Patiënten die CSII toepassen moeten instructies krijgen over het gebruik van de pomp en moeten het juiste reservoir en de juiste slang voor de pomp gebruiken (zie rubriek 6.6). De infusieset (slang en canule) moet worden vervangen conform de instructies die zijn vermeld in de productinformatie die bij de infusieset wordt geleverd.

Patiënten die Fiasp toedienen via CSII moeten worden getraind in het toedienen van insuline via injectie en moeten een alternatieve insulinebehandeling tot hun beschikking hebben voor het geval dat de pomp niet functioneert.

#### *Intraveneus gebruik*

Zo nodig kan Fiasp intraveneus worden toegediend door beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg. Voor intraveneus gebruik moet het middel worden gebruikt in concentraties van 0,5 eenheid/ml tot 1,0 eenheid/ml insuline aspart in infusiesystemen, met behulp van infusiezakken van polypropyleen. Fiasp is stabiel gebleken bij kamertemperatuur gedurende 24 uur in infusievloeistoffen zoals 0,9% (9 mg/ml) natriumchlorideoplossing of 5% glucoseoplossing.

Bloedglucosecontrole is noodzakelijk tijdens de insuline-infusie. Er moet voor worden gezorgd dat de insuline in de infusiezak wordt geïnjecteerd en niet alleen in de toegangspoort.

### **4.3 Contra-indicaties**

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

### **4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik**

#### Hypoglykemie

Het overslaan van een maaltijd of onverwachte, zware fysieke inspanning kan leiden tot hypoglykemie.

Hypoglykemie kan optreden als de insulinedosis te hoog is ten opzichte van de insulinebehoefte (zie rubriek 4.8 en 4.9).

Patiënten bij wie de bloedglucoseregulatie sterk is verbeterd, bijvoorbeeld door een intensievere insulinetherapie, kunnen veranderingen in de voor hen gebruikelijke waarschuwingssymptomen van hypoglykemie ervaren. Zij moeten hierover geïnformeerd worden. De gebruikelijke waarschuwingssymptomen kunnen bij patiënten die langdurig diabetes hebben, verdwijnen.

Het tijdstip van de hypoglykemie weerspiegelt gewoonlijk het tijd-werkingsprofiel van de toegediende insulineformulering. Hypoglykemie kan zich na een injectie/infusie eerder voordoen dan bij andere maaltijdinsulines vanwege de eerder intredende werking van Fiasp (zie rubriek 5.1).

Omdat Fiasp 0 tot 2 minuten voor het begin van de maaltijd moet worden toegediend, met de mogelijkheid tot toediening tot maximaal 20 minuten na aanvang van de maaltijd, moet rekening worden gehouden met de tijd tot het intreden van de werking bij het voorschrijven aan patiënten die bijkomende aandoeningen hebben of een behandeling volgen waarbij een vertraagde voedselopname te verwachten is.

### Hyperglykemie

Het gebruik van verkeerde doses of het afbreken van de behandeling kan, in het bijzonder bij patiënten die insuline nodig hebben, leiden tot hyperglykemie en diabetische ketoacidose, aandoeningen die de dood tot gevolg kunnen hebben.

#### *Continue subcutane insuline-infusie (CSII)*

Defecten van de pomp of infusieset kunnen leiden tot snel intredende hyperglykemie en ketose. Het is van belang dat de oorzaak van hyperglykemie of ketose snel wordt vastgesteld en verholpen. Het kan noodzakelijk zijn om de patiënt in de tussentijd te behandelen via subcutane injectie.

### Bijkomende aandoeningen

Bijkomende ziekten, vooral infecties en ziekten die gepaard gaan met koorts, verhogen in het algemeen de insulinebehoefte van de patiënt. Bijkomende aandoeningen van de nieren of de lever of aandoeningen die de werking van de bijnieren, de hypofyse of de schildklier beïnvloeden, kunnen wijzigingen in de insulinedosis noodzakelijk maken.

### Combinatie van thiazolidinedionen en insulines

Er zijn gevallen van congestief hartfalen gemeld wanneer thiazolidinedionen werden gebruikt in combinatie met insuline, in het bijzonder bij patiënten met risicofactoren voor het ontwikkelen van congestief hartfalen. Hiermee dient rekening gehouden te worden als een behandeling met de combinatie van thiazolidinedionen en insuline wordt overwogen. Als de combinatie wordt gebruikt, dienen patiënten gevolgd te worden voor klachten en symptomen van congestief hartfalen, gewichtstoename en oedeem. De behandeling met thiazolidinedionen dient gestaakt te worden als er een verslechtering van cardiovasculaire symptomen optreedt.

### Starten met insuline en intensivering van de glucoseregulatie

Intensivering of snelle verbetering van de glucoseregulatie is in verband gebracht met een voorbijgaande, reversibele oftalmologische refractieaandoening, verergering van diabetische retinopathie, acute pijnlijke perifere neuropathie en perifeer oedeem. Langdurige glykemische regulatie verkleint echter de kans op diabetische retinopathie en neuropathie.

### Insuline-antilichamen

Insulinetoediening kan de vorming van insuline-antilichamen veroorzaken. In zeldzame gevallen kan de aanwezigheid van dergelijke insuline-antilichamen een aanpassing in de insulinedosis noodzakelijk maken om zo een neiging tot hyper- of hypoglykemie te corrigeren.

### Vermijden van onbedoelde verwisselingen/medicatiefouten

Patiënten moeten worden geïnstrueerd om altijd voor elke injectie het etiket van de insuline te controleren om onbedoelde verwisselingen tussen dit geneesmiddel en andere insulineproducten te vermijden.

Patiënten moeten het aantal eenheden van de dosis visueel controleren alvorens deze toe te dienen. Daarom is het een vereiste voor patiënten die zichzelf injecteren, dat ze de dosisschaalverdeling kunnen lezen. Patiënten die blind of slechtziend zijn, moeten geïnstrueerd worden om altijd

ondersteuning te vragen van een ander persoon met goed gezichtsvermogen en die geoefend is in het toedienen van insulines.

#### Reizen tussen verschillende tijdzones

De patiënt moet een arts raadplegen voordat hij/zij reist tussen verschillende tijdzones.

#### Hulpstoffen

Dit geneesmiddel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per dosis, dit betekent dat het in wezen 'natriumvrij' is.

### **4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie**

Van een aantal geneesmiddelen is bekend dat ze een interactie hebben met het glucosemetabolisme.

De volgende stoffen kunnen de insulinebehoefte verlagen:

Orale antidiabetica, monoamineoxidaseremmers (MAO-remmers), bètablokkers, angiotensine-converterend enzymremmers (ACE-remmers), salicylaten, anabole steroïden, sulfonamiden en GLP-1-receptoragonisten.

De volgende stoffen kunnen de insulinebehoefte van de patiënt verhogen:

Orale anticonceptiva, thiaziden, glucocorticoïden, schildklierhormonen, sympathicomimetica, groeihormoon en danazol.

Bètablokkers kunnen de symptomen van hypoglykemie maskeren.

Octreotide/lanreotide kan de insulinebehoefte verhogen of verlagen.

Alcohol kan het hypoglykemisch effect van insuline versterken of verminderen.

### **4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding**

#### Zwangerschap

Fiasp kan tijdens de zwangerschap worden gebruikt.

Gegevens van twee gecontroleerde gerandomiseerde klinische studies met insuline aspart (322 en 27 zwangerschappen blootgesteld) duiden er niet op dat insuline aspart enige bijwerkingen heeft op de zwangerschap of op de gezondheid van de foetus/het pasgeboren kind vergeleken met oplosbare humane insuline.

Bij zwangere vrouwen met diabetes mellitus (diabetes type 1, diabetes type 2 of zwangerschapsdiabetes) wordt geïntensiverde bloedglucoseregulatie en -controle aanbevolen gedurende de hele zwangerschap; dit geldt ook als de patiënte overweegt zwanger te worden. De insulinebehoefte wordt in het eerste trimester in het algemeen lager en tijdens het tweede en derde trimester hoger. Na de bevalling keert de insulinebehoefte normaal gesproken snel terug naar de waarden van voor de zwangerschap.

#### Borstvoeding

Er zijn geen beperkingen voor de behandeling met Fiasp tijdens de borstvoeding. De insulinebehandeling van moeders die borstvoeding geven, houdt geen risico in voor de baby. Soms is het echter nodig de dosering aan te passen.

#### Vruchtbaarheid

Voortplantingsonderzoek bij dieren hebben geen verschillen aangetoond tussen insuline aspart en humane insuline met betrekking tot de vruchtbaarheid.

#### 4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Het concentratie- en reactievermogen van patiënten kan zijn verminderd als gevolg van hypoglykemie. Dit kan gevaar opleveren in die omstandigheden waar deze vermogens van groot belang zijn (bijvoorbeeld het besturen van voertuigen of bedienen van machines).

Aan patiënten dient geadviseerd te worden om maatregelen te nemen om hypoglykemie te vermijden tijdens het besturen van voertuigen. Dit is vooral belangrijk voor patiënten met verminderde of afwezige herkenning van de waarschuwingssymptomen van hypoglykemie of voor patiënten die frequente episoden van hypoglykemie hebben. Onder dergelijke omstandigheden dient overwogen te worden of het raadzaam is een voertuig te besturen.

#### 4.8 Bijwerkingen

##### Samenvatting van het veiligheidsprofiel

De meest frequent gemelde bijwerking tijdens de behandeling is hypoglykemie (zie rubriek 'Beschrijving van bepaalde bijwerkingen' hieronder).

##### Lijst met bijwerkingen in tabelvorm

De hierna vermelde bijwerkingen (tabel 2) zijn gebaseerd op gegevens van fase 3-studies, bestaande uit vier afgeronde therapeutische bevestigingsstudies. Frequentiecategorieën zijn gedefinieerd aan de hand van de volgende regel: zeer vaak ( $\geq 1/10$ ); vaak ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); soms ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ); zelden ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ); zeer zelden ( $< 1/10.000$ ) en niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

**Tabel 2. Bijwerkingen gemeld in klinische studies**

MedDRA systeem/orgaanklasse	Zeer vaak	Vaak	Soms
Immuunsysteemaandoeningen			Overgevoeligheid
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	Hypoglykemie		
Huid- en onderhuidaandoeningen		Allergische huidreacties	Lipodystrofie
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen		Reacties op de injectie-/infusieplaats	

##### Beschrijving van een geselecteerd aantal bijwerkingen

###### *Allergische reacties*

Allergische huidreacties die zijn gemeld bij het gebruik van Fiasp (1,5% t.o.v. 1,4% voor de comparator), zijn onder meer eczeem, rash, rash pruritus, urticaria en dermatitis.

Met Fiasp werden soms gegeneraliseerde overgevoeligheidsreacties (verschijnselen: gegeneraliseerde huidrash en gezichtsoedeem) gemeld (0,2% t.o.v. 0,1% voor de comparator). Er zijn geen anafylactische reacties gemeld met Fiasp. Met insulinepreparaten kunnen in het algemeen anafylactische reacties voorkomen. Type onmiddellijke allergische reacties op insuline of op de hulpstoffen zijn potentieel levensbedreigend.

###### *Hypoglykemie*

Hypoglykemie kan optreden wanneer de insulinedosis te hoog is ten opzichte van de insulinebehoefte. Ernstige hypoglykemie kan leiden tot verlies van het bewustzijn en/of convulsies en kan een tijdelijke of permanente beschadiging van de hersenfunctie of zelfs de dood tot gevolg hebben. De symptomen



van hypoglykemie treden meestal plotseling op. Deze symptomen kunnen zijn: koud zweet, een koude bleke huid, vermoeidheid, zenuwachtigheid of tremor, angstgevoelens, ongewone vermoeidheid of zwakte, verwardheid, concentratiestoornissen, sufheid, overmatig hongergevoel, visusstoornissen, hoofdpijn, misselijkheid en hartkloppingen (zie rubriek 4.4 en 5.1). Hypoglykemie kan eerder optreden na een injectie of infusie met Fiasp vergeleken met andere maaltijdinsulines vanwege de eerder intredende werking.

#### *Lipodystrofie*

Lipodystrofie (waaronder lipohypertrofie en lipo-atrofie) werd gemeld op de injectie-/infusieplaats bij patiënten die met Fiasp werden behandeld (0,2% t.o.v. 0% bij de comparator). Continue afwisseling van de injectieplaats binnen het specifieke injectiegebied kan het risico op het ontwikkelen van deze reacties helpen verminderen.

#### *Reacties op de injectie-/infusieplaats*

Reacties op de injectie-/infusieplaats (waaronder rash, roodheid, ontsteking, blauwe plekken en jeuk) werden gemeld bij patiënten die met Fiasp werden behandeld (1,0% t.o.v. 0,7% bij de comparator). Deze reacties zijn gewoonlijk mild en voorbijgaand van aard en verdwijnen normaliter tijdens het voortzetten van de behandeling.

#### Specifieke doelgroepen

Gebaseerd op de resultaten van klinische studies met insuline aspart over het algemeen, wijzen de frequentie, type en ernst van bijwerkingen waargenomen bij oudere patiënten en bij patiënten met nier- of leverinsufficiëntie niet op enig verschil vergeleken met de uitgebreidere ervaring in de algemene populatie. Het veiligheidsprofiel bij zeer oude patiënten ( $\geq 75$  jaar) of patiënten met matig ernstige tot ernstige nierinsufficiëntie of leverinsufficiëntie is beperkt. Fiasp werd toegediend aan oudere patiënten om de farmacokinetische eigenschappen te onderzoeken (zie rubriek 5.2).

#### Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het nationale meldsysteem:

#### **Federaal agentschap voor geneesmiddelen en gezondheidsproducten**

Afdeling Vigilantie

EUROSTATION II

Victor Hortaplein, 40/40

B-1060 Brussel

Website: [www.fagg.be](http://www.fagg.be)

e-mail: [adversedrugreactions@fagg-afmps.be](mailto:adversedrugreactions@fagg-afmps.be)

#### **4.9 Overdosering**

Voor insuline bestaat geen specifieke definitie van overdosering. Er kan echter hypoglykemie ontstaan, die zich in een aantal achtereenvolgende stadia kan ontwikkelen als meer insuline wordt toegediend dan de patiënt nodig heeft:

- Episoden van milde hypoglykemie kunnen worden behandeld door orale toediening van glucose of andere suikerhoudende producten. Het wordt daarom aanbevolen dat de diabetespatiënt altijd glucosehoudende producten bij zich heeft.
- Episoden van ernstige hypoglykemie, waarbij de patiënt niet in staat is zichzelf te behandelen, kunnen worden behandeld met glucagon (0,5 tot 1 mg), dat intramusculair of subcutaan wordt toegediend door iemand die daarin geoefend is, of door intraveneuze toediening van glucose door beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg. Glucose moet intraveneus worden toegediend

wanneer de patiënt niet binnen 10 tot 15 minuten reageert op glucagon. Om een recidief te voorkomen, wordt het aanbevolen de patiënt oraal koolhydraten toe te dienen wanneer deze weer bij bewustzijn is.

## 5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

### 5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: geneesmiddelen gebruikt bij diabetes. Insulines en analogen voor injectie, snelwerkend ATC-code A10AB05.

#### Werkingsmechanisme

Fiasp is een snelwerkende formulering van insuline aspart.

De primaire werking van Fiasp is de regulatie van het glucosemetabolisme. Insulines, waaronder insuline aspart, het werkzame bestanddeel van Fiasp, hebben hun specifieke effect te danken aan de binding aan insulinereceptoren. Aan receptoren gebonden insuline verlaagt de bloedglucosespiegel door de opname van glucose in de cellen van het skeletspier- en vetweefsel mogelijk te maken en de glucoseafgifte vanuit de lever te remmen. Insuline remt de lipolyse in adipocyten, remt de proteolyse en bevordert de eiwitsynthese.

#### Farmacodynamische effecten

Fiasp is een maaltijdinsuline-aspartformulering die, door de toevoeging van niacinamide (vitamine B<sub>3</sub>), resulteert in een snellere initiële absorptie van insuline vergeleken met NovoRapid.

Bij het gebruik van Fiasp trad de werking 5 minuten eerder in en was de tijd tot de maximale glucose-infusiesnelheid 11 minuten eerder dan bij NovoRapid. Het maximale glucoseverlagende effect van Fiasp trad 1 tot 3 uur na injectie op. Het glucoseverlagende effect tijdens de eerste 30 minuten ( $AUC_{GIR, 0-30 \text{ min}}$ ) was 51 mg/kg met Fiasp en 29 mg/kg met NovoRapid (ratio Fiasp/NovoRapid: 1,74 [1,47;2,10]<sub>95%-BI</sub>). Het totale glucoseverlagende effect en het maximale ( $GIR_{max}$ ) glucoseverlagende effect waren vergelijkbaar tussen Fiasp en NovoRapid. Het totale en maximale glucoseverlagende effect van Fiasp neemt lineair toe met een toenemende dosis binnen de therapeutische dosisgrenzen.

De werkingsduur van Fiasp is korter vergeleken met NovoRapid en houdt 3 tot 5 uur aan.

De intra-patiënt-dag-tot-dag variabiliteit wat betreft het glucoseverlagende effect was voor Fiasp laag voor het vroege ( $AUC_{GIR, 0-1u}$ , CV~26%), totale ( $AUC_{GIR, 0-12u}$ , CV~18%) en maximale glucoseverlagende effect ( $GIR_{max}$ , CV~19%).

#### Klinische werkzaamheid en veiligheid

Fiasp is onderzocht bij 2.068 gerandomiseerde volwassen patiënten met diabetes mellitus type 1 (1.143 patiënten) en diabetes mellitus type 2 (925 patiënten) in drie studies naar de werkzaamheid en veiligheid (18-26 behandelweken).

##### *Patiënten met diabetes mellitus type 1*

Het behandelresultaat van Fiasp met betrekking tot het bereiken van glykemische controle werd beoordeeld bij toediening voor of na de maaltijd. Fiasp was bij toediening voor de maaltijd niet-inferieur aan NovoRapid in het verlagen van HbA<sub>1c</sub> en de verbetering in HbA<sub>1c</sub> was statistisch significant in het voordeel van Fiasp. Met Fiasp toegediend na de maaltijd werd een gelijksoortige HbA<sub>1c</sub>-verlaging bereikt als met NovoRapid bij toediening voor de maaltijd (tabel 3).

#### **Tabel 3. Resultaten van een klinische studie van 26 weken bij patiënten met diabetes type 1 met een basaalbolusregime**

---

	<b>Fiasp voor maaltijd + insuline detemir</b>	<b>Fiasp na maaltijd + insuline detemir</b>	<b>NovoRapid voor maaltijd + insuline detemir</b>
<b>N</b>	381	382	380
<b>HbA<sub>1c</sub> (%)</b>			
Uitgangswaarde → Einde studie	7,6 → 7,3	7,6 → 7,5	7,6 → 7,4
Aangepaste verandering t.o.v. uitgangswaarde	-0,32	-0,13	-0,17
<i>Geschat verschil in behandeling</i>	<i>-0,15 [-0,23;-0,07]<sup>CE</sup></i>	<i>0,04 [-0,04;0,12]<sup>D</sup></i>	
<b>HbA<sub>1c</sub> (mmol/mol)</b>			
Uitgangswaarde → Einde studie	59,7 → 56,4	59,9 → 58,6	59,3 → 57,6
Aangepaste verandering t.o.v. uitgangswaarde	-3,46	-1,37	-1,84
<i>Geschat verschil in behandeling</i>	<i>-1,62 [-2,50;-0,73]<sup>CE</sup></i>	<i>0,47[-0,41;1,36]<sup>D</sup></i>	
<b>Glucoseverhoging 2 uur na maaltijd (mmol/l)<sup>A</sup></b>			
Uitgangswaarde → Einde studie	6,1 → 5,9	6,1 → 6,7	6,2 → 6,6
Aangepaste verandering t.o.v. uitgangswaarde	-0,29	0,67	0,38
<i>Geschat verschil in behandeling</i>	<i>-0,67 [-1,29;-0,04]<sup>CE</sup></i>	<i>0,30 [-0,34;0,93]<sup>D</sup></i>	
<b>Glucoseverhoging 1 uur na maaltijd (mmol/l)<sup>A</sup></b>			
Uitgangswaarde → Einde studie	5,4 → 4,7	5,4 → 6,6	5,7 → 5,9
Aangepaste verandering t.o.v. uitgangswaarde	-0,84	1,27	0,34
<i>Geschat verschil in behandeling</i>	<i>-1,18[-1,65;-0,71]<sup>CE</sup></i>	<i>0,93[0,46;1,40]<sup>D</sup></i>	
<b>Lichaamsgewicht (kg)</b>			
Uitgangswaarde → Einde studie	78,6 → 79,2	80,5 → 81,2	80,2 → 80,7
Aangepaste verandering t.o.v. uitgangswaarde	0,67	0,70	0,55
<i>Geschat verschil in behandeling</i>	<i>0,12 [-0,30;0,55]<sup>C</sup></i>	<i>0,16 [-0,27;0,58]<sup>D</sup></i>	
<b>Waargenomen aantal ernstige of met BG bevestigde hypoglykemieën<sup>B</sup> per patiëntjaar blootstelling (percentage patiënten)</b>			
	59,0 (92,7)	54,4 (95,0)	58,7 (97,4)
<i>Geschat aantal ratio</i>	<i>1,01 [0,88;1,15]<sup>C</sup></i>	<i>0,92 [0,81;1,06]<sup>D</sup></i>	

Uitgangswaarde en waarden einde studie zijn gebaseerd op het gemiddelde van de waargenomen laatst beschikbare waarden. Het 95% betrouwbaarheidsinterval is opgenomen tussen ‘[]’

<sup>A</sup> Maaltijdtest

<sup>B</sup> Ernstige hypoglykemie (episode waarbij de patiënt hulp van derden nodig had) of via bloedglucose (BG) bevestigde hypoglykemie gedefinieerd als episoden bevestigd door plasmaglucose < 3,1 mmol/l ongeacht symptomen

<sup>C</sup> Het verschil geldt voor Fiasp voor maaltijd – NovoRapid voor maaltijd

<sup>D</sup> Het verschil geldt voor Fiasp na maaltijd – NovoRapid voor maaltijd

<sup>E</sup> Statistisch significant in het voordeel van Fiasp voor maaltijd

33,3% van de patiënten die werden behandeld met Fiasp voor de maaltijd, bereikte een streefwaarde HbA<sub>1c</sub>-streefwaarde < 7% vergeleken met 23,3% van de patiënten die werden behandeld met Fiasp na de maaltijd en 28,2% van de patiënten die werden behandeld met NovoRapid voor de maaltijd. De geschatte kans op het bereiken van HbA<sub>1c</sub> < 7% was statistisch significant groter bij gebruik van Fiasp voor de maaltijd dan bij gebruik van NovoRapid voor de maaltijd (odds ratio: 1,47 [1,02; 2,13]<sup>95%-BI</sup>). Er werd geen statistisch significant verschil aangetoond tussen Fiasp na de maaltijd en NovoRapid voor de maaltijd.

Fiasp leverde bij toediening voor de maaltijd een significant lagere postprandiale glucoseverhoging na 1 en 2 uur op dan toediening van NovoRapid voor de maaltijd. Toediening van Fiasp na de maaltijd resulteerde in een hogere postprandiale glucoseverhoging na 1 uur en een vergelijkbare postprandiale glucoseverhoging na 2 uur vergeleken met toediening van NovoRapid voor de maaltijd (tabel 3).

De mediane totale bolusinsulinedosis aan het einde van de studie was vergelijkbaar voor Fiasp voor de maaltijd, Fiasp na de maaltijd en NovoRapid voor de maaltijd (verandering van de uitgangswaarde tot aan het einde van de studie: Fiasp voor de maaltijd: 0,33→0,39 eenheden/kg/dag; Fiasp na de maaltijd: 0,35→0,39 eenheden/kg/dag; en NovoRapid voor de maaltijd: 0,36→0,38 eenheden/kg/dag). De veranderingen in de mediane totale basale insulinedosis vanaf de uitgangswaarde tot aan het einde van de studie waren vergelijkbaar voor Fiasp voor de maaltijd (0,41→0,39 eenheden/kg/dag), Fiasp na de maaltijd (0,43→0,42 eenheden/kg/dag) en NovoRapid voor de maaltijd (0,43→0,43 eenheden/kg/dag).

*Patiënten met diabetes mellitus type 2*

Bevestigd werd dat de verlaging in HbA<sub>1c</sub> vanaf de uitgangswaarde tot aan het einde van de studie niet-inferieur was aan de verlaging die werd bereikt met NovoRapid (tabel 4).

**Tabel 4. Resultaten van een klinische studie van 26 weken bij patiënten met diabetes type 2 met een basaalbolusregime**

	<b>Fiasp + insuline glargine</b>	<b>NovoRapid + insuline glargine</b>
<b>N</b>	345	344
<b>HbA<sub>1c</sub> (%)</b>		
Uitgangswaarde → Einde studie	8,0 → 6,6	7,9 → 6,6
Aangepaste verandering t.o.v. uitgangswaarde	-1,38	-1,36
<i>Geschat verschil in behandeling</i>		<i>-0,02 [-0,15;0,10]</i>
<b>HbA<sub>1c</sub> (mmol/mol)</b>		
Uitgangswaarde → Einde studie	63,5 → 49,0	62,7 → 48,6
Aangepaste verandering t.o.v. uitgangswaarde	-15,10	-14,86
<i>Geschat verschil in behandeling</i>		<i>-0,24 [-1,60;1,11]</i>
<b>Glucoseverhoging 2 uur na maaltijd (mmol/l)<sup>A</sup></b>		
Uitgangswaarde → Einde studie	7,6 → 4,6	7,3 → 4,9
Aangepaste verandering t.o.v. uitgangswaarde	-3,24	-2,87
<i>Geschat verschil in behandeling</i>		<i>-0,36 [-0,81;0,08]</i>
<b>Glucoseverhoging 1 uur na maaltijd (mmol/l)<sup>A</sup></b>		
Uitgangswaarde → Einde studie	6,0 → 4,1	5,9 → 4,6
Aangepaste verandering t.o.v. uitgangswaarde	-2,14	-1,55
<i>Geschat verschil in behandeling</i>		<i>-0,59 [-1,09;-0,09]<sup>C</sup></i>
<b>Lichaamsgewicht (kg)</b>		
Uitgangswaarde → Einde studie	89,0 → 91,6	88,3 → 90,8
Aangepaste verandering t.o.v. uitgangswaarde	2,68	2,67
<i>Geschat verschil in behandeling</i>		<i>0,00 [-0,60;0,61]</i>
<b>Waargenomen aantal ernstige of via BG bevestigde hypoglykemieën<sup>B</sup> per patiëntjaar blootstelling (percentage patiënten)</b>	17,9 (76,8)	16,6 (73,3)
<i>Geschat aantal ratio</i>		<i>1,09 [0,88;1,36]</i>

Uitgangswaarde en waarden einde studie zijn gebaseerd op het gemiddelde van de waargenomen laatst beschikbare waarden. Het 95% betrouwbaarheidsinterval is opgenomen tussen ‘[]’

<sup>A</sup> Maaltijdtest

<sup>B</sup> Ernstige hypoglykemie (episode waarbij de patiënt hulp van derden nodig had) of via bloedglucose (BG) bevestigde hypoglykemie gedefinieerd als episoden bevestigd door plasmaglucoze < 3,1 mmol/l ongeacht symptomen

<sup>C</sup> Statistisch significant in het voordeel van Fiasp

Toediening na de maaltijd is niet onderzocht bij patiënten met diabetes mellitus type 2.

74,8% van de patiënten die werden behandeld met Fiasp, bereikte een streefwaarde HbA<sub>1c</sub> < 7% vergeleken met 75,9% van de patiënten die werden behandeld met NovoRapid. Er was geen statistisch significant verschil tussen Fiasp en NovoRapid wat betreft de geschatte kans op het bereiken van HbA<sub>1c</sub> < 7%.

De mediane totale dosis bolusinsuline aan het einde van de studie was vergelijkbaar voor Fiasp en NovoRapid (verandering van de uitgangswaarde tot aan het einde van de studie: Fiasp: 0,21→0,49 eenheden/kg/dag en NovoRapid: 0,21→0,51 eenheden/kg/dag). De veranderingen in de mediane totale basale insulinedosis vanaf de uitgangswaarde tot aan het einde van de studie waren vergelijkbaar voor Fiasp (0,56→0,53 eenheden/kg/dag) en NovoRapid (0,52→0,48 eenheden/kg/dag).

#### Ouderen

In de drie gecontroleerde klinische studies waren 192 van de 1.219 (16%) met Fiasp behandelde patiënten met diabetes mellitus type 1 of diabetes mellitus type 2 ≥ 65 jaar en waren 24 van

de 1.219 patiënten (2%)  $\geq$  75 jaar. Over het algemeen werden er geen verschillen in de veiligheid of werkzaamheid gezien tussen oudere patiënten en jongere patiënten.

#### *Continue subcutane insuline-infusie (CSII)*

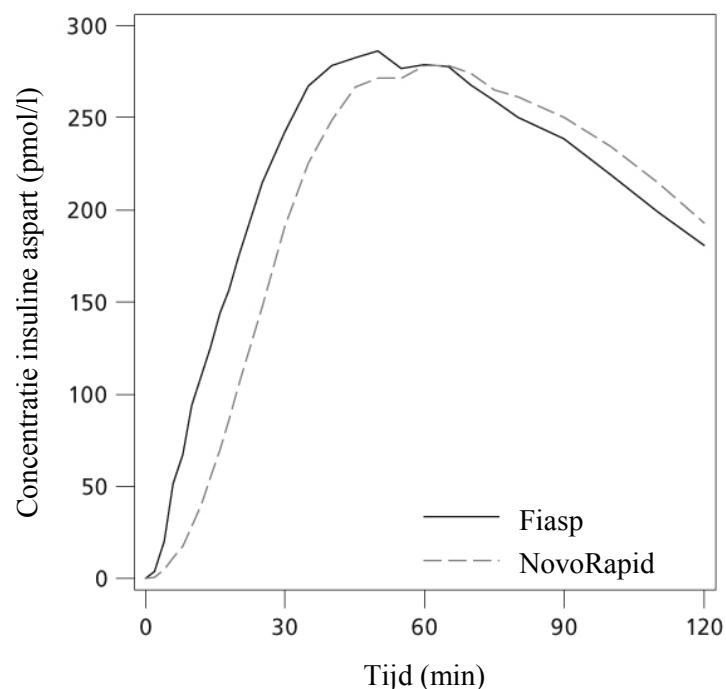
In een gerandomiseerde (2:1), dubbelblinde, actief gecontroleerde studie van 6 weken met parallelle groepen werd de verenigbaarheid van Fiasp en NovoRapid bij toediening via een CSII-systeem geëvalueerd bij volwassen patiënten met diabetes type 1. Er deden zich geen microscopisch bevestigde infusieset-occlusies voor in de Fiasp-groep (N=25) en de NovoRapid-groep (N=12). Er waren twee patiënten in de Fiasp-groep die elk melding maakten van twee reacties op de infusieplaats die opkwamen tijdens de behandeling.

In een cross-over studie van 2 weken toonde Fiasp een groter postprandiaal glucoseverlagend effect in een gestandaardiseerde maaltijdtest na respectievelijk 1 uur en na 2 uur (verschil in behandeling: -0,50 mmol/l [-1,07; 0,07]<sub>95% BI</sub> en -0,99 mmol/l [-1,95; -0,03]<sub>95% BI</sub>), vergeleken met NovoRapid toegediend via CSII.

## 5.2 Farmacokinetische eigenschappen

### Absorptie

Fiasp is een maaltijdinsuline-aspartformulering waarin de toevoeging van niacinamide (vitamine B<sub>3</sub>) resulteert in een snellere initiële absorptie van insuline. De insuline verscheen ongeveer 4 minuten na toediening in de circulatie (afbeelding 1). Het verscheen tweemaal zo snel (overeenkomend met 5 minuten eerder) en de tijd tot 50% van de maximale concentratie was 9 minuten korter bij Fiasp vergeleken met NovoRapid. In de eerste 15 minuten was viermaal zoveel insuline beschikbaar en in de eerste 30 minuten tweemaal zoveel insuline.



**Afbeelding 1. Gemiddeld insulineprofiel bij patiënten met diabetes type 1 na subcutane injectie**

De totale blootstelling aan insuline was bij Fiasp en NovoRapid vergelijkbaar. De gemiddelde  $C_{\max}$  voor een dosis van 0,2 eenheden per kg lichaamsgewicht is 298 pmol/l en is vergelijkbaar met die van NovoRapid.

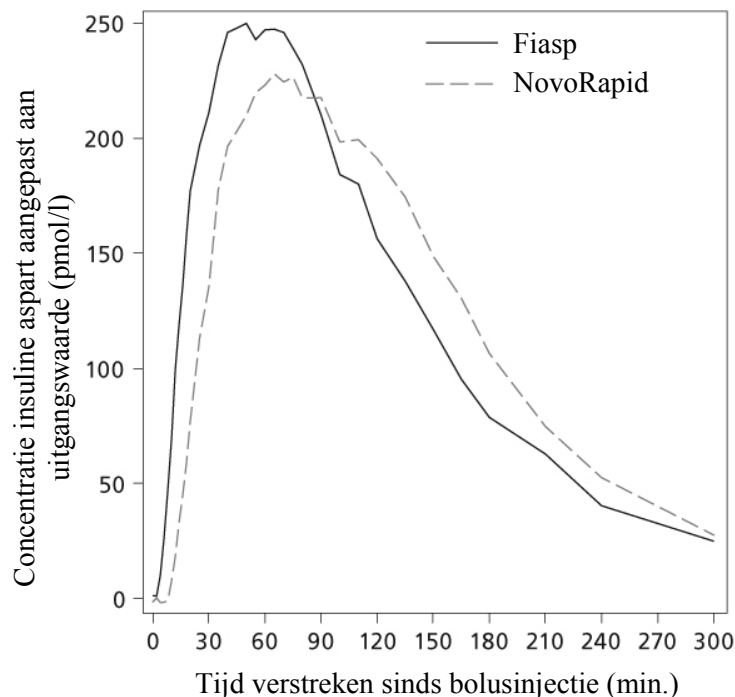
De totale blootstelling en maximale concentratie insuline neemt proportioneel toe met een toenemende subcutane Fiasp-dosis binnen de therapeutische dosisgrenzen.

De absolute biologische beschikbaarheid van insuline aspart na subcutane toediening van Fiasp in de buik, musculus deltoïdeus en dij bedroeg ongeveer 80%.

Na toediening van Fiasp blijft de snelle verschijning gehandhaafd ongeacht de injectieplaats. De tijd tot de maximale concentratie en de totale blootstelling aan insuline aspart waren vergelijkbaar voor de buik, de bovenarm en de dij. De snelle blootstelling aan insuline en de maximale concentratie waren vergelijkbaar voor de buik en bovenarm, maar lager voor de dij.

#### Continue subcutane insuline-infusie (CSII)

Het begin van blootstelling bij toediening via CSII (tijd tot het bereiken van de maximale concentratie) was bij Fiasp 26 minuten eerder vergeleken met NovoRapid, resulterend in ongeveer driemaal zoveel insuline beschikbaar gedurende de eerste 30 minuten (afbeelding 2).



**Afbeelding 2. Gemiddelde insulineprofielen bij patiënten met diabetes type 1 bij toediening via CSII (0-5 uur), gecorrigeerd voor basale insuline-infusie**

#### Distributie

Insuline aspart heeft een lage bindingsaffiniteit voor plasma-eiwitten (< 10%), vergelijkbaar met reguliere humane insuline.

Het verdelingsvolume ( $V_d$ ) na intraveneuze toediening was 0,22 l/kg (bijvoorbeeld 15,4 l voor een persoon van 70 kg), overeenkomend met het extracellulaire vochtvolume in het lichaam.

#### Biotransformatie

De afbraak van insuline aspart is vergelijkbaar met die van humane insuline. Geen van de gevormde metabolieten is actief.

#### Eliminatie

De halfwaardetijd na subcutane toediening van Fiasp is 57 minuten en is vergelijkbaar met die van NovoRapid.

Na intraveneuze toediening van Fiasp was de klaring snel (1,0 l/u/kg) en bedroeg de eliminatiehalfwaardetijd 10 minuten.

### Specifieke doelgroepen

#### *Ouderen*

Bij oudere patiënten met diabetes type 1 toonde Fiasp een sneller begin van de blootstelling en een hogere vroege blootstelling aan insuline, terwijl de totale blootstelling en maximale concentratie ten opzichte van NovoRapid vergelijkbaar bleven.

De totale blootstelling aan insuline aspart en de maximale concentratie na toediening van Fiasp waren bij oudere personen 30% hoger dan bij jongere volwassen personen.

#### *Geslacht*

De invloed van geslacht op de farmacokinetische eigenschappen van Fiasp werd onderzocht in een analyse van verschillende farmacokinetische studies. Fiasp toonde een vergelijkbaar sneller begin van de blootstelling en een hogere vroege blootstelling aan insuline, terwijl de totale blootstelling en maximale concentratie ten opzichte van NovoRapid vergelijkbaar bleven voor zowel vrouwelijke als mannelijke patiënten met diabetes type 1.

De snelle en maximale blootstelling aan insuline was bij Fiasp vergelijkbaar voor vrouwelijke en mannelijke patiënten met diabetes type 1. De totale blootstelling aan insuline was bij vrouwelijke patiënten met diabetes type 1 echter groter dan bij mannelijke patiënten met diabetes type 1.

#### *Obesitas*

De initiële absorptiesnelheid was lager bij een toenemende BMI, terwijl de totale blootstelling voor verschillende BMI-waarden vergelijkbaar was. Vergeleken met NovoRapid is de invloed van de BMI op de absorptie voor Fiasp minder uitgesproken, wat leidt tot een relatief hogere vroege blootstelling.

#### *Ras en etniciteit*

De invloed van ras en etniciteit (blank versus zwart, Latijns-Amerikaans versus niet-Latijns-Amerikaans) op de totale insulineblootstelling van Fiasp was gebaseerd op de resultaten van een farmacokinetische populatieanalyse bij patiënten met diabetes type 1. Voor Fiasp werd geen verschil in blootstelling gevonden tussen de onderzochte rassen en etnische groepen.

#### *Leverinsufficiëntie*

Met NovoRapid werd een farmacokinetisch onderzoek met een enkelvoudige dosis insuline aspart verricht bij 24 personen met een leverfunctie variërend van normaal tot ernstig verstoord. Bij patiënten met leverinsufficiëntie was de absorptiesnelheid gedaald en meer variabel.

#### *Nierinsufficiëntie*

Met NovoRapid werd een farmacokinetisch onderzoek met een enkelvoudige dosis insuline aspart verricht bij 18 personen met een nierfunctie variërend van normaal tot ernstig verstoord. Er werd geen duidelijk effect van de creatinineklaringwaarden op de AUC,  $C_{\max}$ , CL/F en  $T_{\max}$  van insuline aspart gevonden. De gegevens waren beperkt bij patiënten met een matige tot ernstige nierinsufficiëntie. Patiënten met nierfalen die een dialysebehandeling nodig hebben werden niet onderzocht.

#### *Pediatrische patiënten*

Bij kinderen (6-11 jaar) en adolescenten (12-18 jaar) toonde Fiasp een sneller begin van de blootstelling en een hogere vroege blootstelling aan insuline, terwijl de totale blootstelling en maximale concentratie ten opzichte van NovoRapid vergelijkbaar bleven.

De aanvang van de blootstelling en de vroege blootstelling aan Fiasp was voor kinderen en adolescenten en voor volwassenen vergelijkbaar. De totale blootstelling van Fiasp was bij kinderen en adolescenten lager dan bij volwassenen bij een dosis van 0,2 eenheden per kg lichaamsgewicht, terwijl de maximale serumconcentratie insuline aspart voor deze leeftijdsgroepen vergelijkbaar was.

### 5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Niet-klinische gegevens duiden niet op een speciaal risico voor mensen. Deze gegevens zijn afkomstig van conventioneel onderzoek op het gebied van veiligheidsfarmacologie, toxiciteit bij herhaalde dosering, genotoxiciteit en reproductietoxiciteit na blootstelling aan insuline aspart. Bij *in-vitro* tests, waaronder binding aan insuline- en IGF-1-receptoren en effecten op de celgroei, gedroeg insuline aspart zich op een manier die veel leek op humane insuline. Uit onderzoeken blijkt ook dat de dissociatie van de binding aan de insulinereceptor van insuline aspart gelijk is aan humane insuline.

## 6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

### 6.1 Lijst van hulpstoffen

Fenol  
Metacresol  
Glycerol  
Zinkacetaat  
Dinatriumfosfaatdihydraat  
Argininehydrochloride  
Niacinamide (vitamine B<sub>3</sub>)  
Zoutzuur (voor pH-aanpassing)  
Natriumhydroxide (voor pH-aanpassing)  
Water voor injecties

### 6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Het geneesmiddel mag niet verdund of gemengd worden met andere geneesmiddelen behalve infusievloeistoffen zoals beschreven in rubriek 4.2.

### 6.3 Houdbaarheid

30 maanden.

#### Fiasp 100 eenheden/ml oplossing voor injectie in een voorgevulde pen

Na ingebruikname of wanneer meegenomen als reserve kan het geneesmiddel gedurende maximaal 4 weken worden bewaard. Aan het einde van deze periode moet de pen leeg zijn of alsnog worden weggegooid. Bewaren beneden 30°C. Kan worden bewaard in de koelkast (2°C-8°C). Niet in de vriezer bewaren. Houd de dop op de pen ter bescherming tegen licht.

#### Fiasp 100 eenheden/ml oplossing voor injectie in een patroon

Na ingebruikname of wanneer meegenomen als reserve kan het geneesmiddel gedurende maximaal 4 weken worden bewaard. Aan het einde van deze periode moet de patroon leeg zijn of alsnog worden weggegooid. Bewaren beneden 30°C. Niet in de koelkast bewaren. Niet in de vriezer bewaren. Als de patroon wordt meegenomen als reserve en ongebruikt is, moet de patroon in de buitenverpakking worden bewaard ter bescherming tegen licht.

#### Fiasp 100 eenheden/ml oplossing voor injectie in een injectieflacon

Na ingebruikname mag het geneesmiddel maximaal 4 weken worden bewaard. Aan het einde van deze periode moet de injectieflacon leeg zijn of alsnog worden weggegooid. Bewaren beneden 30°C. Kan worden bewaard in de koelkast (2°C-8°C). Niet in de vriezer bewaren. De injectieflacon in de buitenverpakking bewaren ter bescherming tegen licht.

### 6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

#### Fiasp 100 eenheden/ml oplossing voor injectie in een voorgevulde pen



Bewaren in de koelkast (2°C-8°C). Niet in de vriezer bewaren. Uit de buurt houden van het vrieselement. Houd de dop op de pen ter bescherming tegen licht.

#### Fiasp 100 eenheden/ml oplossing voor injectie in een patroon

Bewaren in de koelkast (2°C-8°C). Niet in de vriezer bewaren. Uit de buurt houden van het vrieselement. De patroon in de buitenverpakking bewaren ter bescherming tegen licht.

#### Fiasp 100 eenheden/ml oplossing voor injectie in een injectieflacon

Bewaren in de koelkast (2°C-8°C). Niet in de vriezer bewaren. Uit de buurt houden van het vrieselement. De injectieflacon in de buitenverpakking bewaren ter bescherming tegen licht.

Na ingebruikname of wanneer meegenomen als reserve, zie rubriek 6.3.

### **6.5 Aard en inhoud van de verpakking**

#### Fiasp 100 eenheden/ml oplossing voor injectie in een voorgevulde pen

Patroon (type 1 glas) met een zuiger (halobutyl) en een stop (halobutyl/poly-isopreen) in een voorgevulde wegwerpen voor meervoudig gebruik, gemaakt van polypropyleen, polyoxymethyleen, polycarbonaat en acrylonitril-butadien-styreen.

Elke voorgevulde pen bevat 3 ml oplossing.

Verpakkingsgrootten van 1 (met en zonder naalden) voorgevulde pen, 5 (zonder naalden) voorgevulde pennen en multiverpakking van 10 (2 verpakkingen van 5) (zonder naalden) voorgevulde pennen.

#### Fiasp 100 eenheden/ml oplossing voor injectie in een patroon

Patroon (type 1 glas), met een zuiger (halobutyl) en een stop (halobutyl/poly-isopreen) in een kartonnen doos.

Elke patroon bevat 3 ml oplossing.

Verpakkingsgrootten van 5 en 10 patronen.

#### Fiasp 100 eenheden/ml oplossing voor injectie in een injectieflacon

Injectieflacon (type 1 glas) met een schijf van halobutyl/poly-isopreenrubber en een beschermende plastic dop zodat er een verzegelde verpakking in een kartonnen doos wordt verkregen.

Elke injectieflacon bevat 10 ml oplossing.

Verpakkingsgrootten van 1 injectieflacon, 5 injectieflacons en een multiverpakking van 5 (5 verpakkingen van 1) injectieflacons.

### **6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies**

Fiasp mag niet worden gebruikt indien de oplossing niet helder en kleurloos is.

Fiasp dat bevroren is geweest, mag niet worden gebruikt.

De patiënt moet na elke injectie de naald weggooien.

#### Fiasp 100 eenheden/ml oplossing voor injectie in een voorgevulde pen

Naalden en voorgevulde pennen mogen niet worden gedeeld. De patroon mag niet opnieuw worden gevuld.

#### Fiasp 100 eenheden/ml oplossing voor injectie in een patroon

Naalden en patronen mogen niet worden gedeeld. De patroon mag niet opnieuw worden gevuld.

#### Fiasp 100 eenheden/ml oplossing voor injectie in een injectieflacon

Naalden en spuiten mogen niet worden gedeeld.

Fiasp kan gedurende maximaal 9 dagen worden gebruikt in een infusiepomp (CSII), zoals beschreven in rubriek 4.2 en in de bijsluiter. Slangen waarvan het binnenoppervlak is vervaardigd uit polyethyleen of polyolefine zijn na beoordeling verenigbaar bevonden met pompgebruik.

### Verwijdering

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

## **7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

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

## **8. NUMMERS VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

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

## **9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING**

Datum van eerste verlening van de vergunning: 09 januari 2017

## **10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST**

04/2018

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau <http://www.ema.europa.eu>.