

PŘÍLOHA I
SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Fiasp 100 jednotek/ml FlexTouch injekční roztok v předplněném peru
Fiasp 100 jednotek/ml Penfill injekční roztok v zásobní vložce
Fiasp 100 jednotek/ml injekční roztok v injekční lahvičce
Fiasp 100 jednotek/ml PumpCart injekční roztok v zásobní vložce

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

1 ml roztoku obsahuje insulinum aspartum* 100 jednotek (odpovídá 3,5 mg).

Fiasp 100 jednotek/ml FlexTouch injekční roztok v předplněném peru

Jedno předplněné pero obsahuje insulinum aspartum 300 jednotek ve 3 ml roztoku.

Fiasp 100 jednotek/ml Penfill injekční roztok v zásobní vložce

Jedna zásobní vložka obsahuje insulinum aspartum 300 jednotek ve 3 ml roztoku.

Fiasp 100 jednotek/ml injekční roztok v injekční lahvičce

Jedna injekční lahvička obsahuje insulinum aspartum 1 000 jednotek v 10 ml roztoku.

Fiasp 100 jednotek/ml PumpCart injekční roztok v zásobní vložce.

Jedna zásobní vložka obsahuje insulinum aspartum 160 jednotek v 1,6 ml roztoku.

*Inzulin aspart je vyráběn rekombinantní DNA technologií v *Saccharomyces cerevisiae*.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Fiasp 100 jednotek/ml FlexTouch injekční roztok v předplněném peru

Injekční roztok (FlexTouch).

Fiasp 100 jednotek/ml Penfill injekční roztok v zásobní vložce

Injekční roztok (Penfill).

Fiasp 100 jednotek/ml injekční roztok v injekční lahvičce

Injekční roztok

Fiasp 100 jednotek/ml PumpCart injekční roztok v zásobní vložce

Injekční roztok (PumpCart).

Vodný roztok, čirý a bezbarvý.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Léčba diabetes mellitus u dospělých, dospívajících a dětí ve věku od 1 roku.

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Fiasp je inzulín podáváný subkutánně v čase jídla (nejdříve 2 minuty před začátkem jídla) s možností podání nejdéle do 20 minut od začátku jídla (viz bod 5.1).

Dávkování přípravku Fiasp je individuální a stanovuje se podle potřeb pacienta. Fiasp podaný subkutánní injekcí se má používat v kombinaci se střednědobě nebo dlouhodobě působícím inzulínem podávaným alespoň jednou denně. Při léčbě v režimu bazál-bolus může být přibližně 50 % této potřeby pokryto přípravkem Fiasp a zbývající množství střednědobě nebo dlouhodobě působícím inzulínem.

Individuální celková denní potřeba inzulínu u dospělých, dospívajících a dětí se může lišit a obvykle se pohybuje v rozmezí 0,5 až 1 jednotka/kg/den.

Aby bylo dosaženo optimální glykemické kontroly, je doporučeno monitorování glukózy v krvi a úprava dávky inzulínu.

Úprava dávky může být nutná v případě, že jsou pacienti vystaveni zvýšené fyzické námaze, mění svou obvyklou dietu, nebo po dobu souběžně probíhajícího onemocnění. Za těchto okolností je třeba hladiny glukózy v krvi adekvátním způsobem monitorovat.

Trvání účinku se mění podle dávky, místa vpichu, prokrvení, teploty a fyzické aktivity.

U pacientů léčených v režimu bazál-bolus, kteří si zapomenou aplikovat dávku v čase jídla, se doporučuje změřit hladinu glukózy v krvi, aby posoudili, zda je dávka inzulínu nutná. Pacienti mají pokračovat ve svém obvyklém dávkovacím režimu od dalšího jídla.

Účinnost inzulínových analog, včetně přípravku Fiasp, se vyjadřuje v jednotkách. Jedna (1) jednotka přípravku Fiasp odpovídá 1 mezinárodní jednotce humánního inzulínu nebo 1 jednotce jiných rychle působících inzulínových analog.

Při předepisování přípravku Fiasp je třeba brát v úvahu časný nástup účinku (viz bod 5.1).

Zahájení léčby

Pacienti s diabetem mellitem 1. typu

Doporučená počáteční dávka u pacientů dosud neléčených inzulínem s diabetem 1. typu je přibližně 50 % celkové denní dávky inzulínu a má být rozdělena mezi jednotlivá jídla na základě jejich množství a složení. Zbývající množství celkové denní dávky inzulínu má být podáváno ve formě střednědobě nebo dlouhodobě působícího inzulínu. Obecně platí, že pro výpočet počáteční celkové denní dávky inzulínu u inzulín naivních pacientů s diabetem 1. typu lze použít 0,2 až 0,4 jednotky inzulínu na kilogram tělesné hmotnosti.

Pacienti s diabetem mellitem 2. typu

Doporučená počáteční dávka je 4 jednotky na jedno nebo více jídel. Počet injekcí a následná titrace bude záviset na individuálních cílových hodnotách glykémie a na množství a složení jídel.

Úpravu dávky lze provádět denně na základě hladiny glukózy v plazmě naměřené pacientem (SMPG) z předchozího(ch) dne(ů) podle tabulky 1.

- Dávka před snídaní má být upravena podle SMPG před obědem z předchozího dne
- Dávka před obědem má být upravena podle SMPG před večeří z předchozího dne
- Dávka před večeří má být upravena podle SMPG před ulehnutím z předchozího dne

Tabulka 1 Úprava dávky

SMPG (viz výše)		Úprava dávky
mmol/l	mg/dl	Jednotka
< 4	< 71	-1
4–6	71–108	Žádná úprava
> 6	> 108	+1

Zvláštní skupiny pacientůStarší pacienti (≥ 65 let)

Bezpečnost a účinnost přípravku Fiasp byla stanovena u starších pacientů ve věku 65 až 75 let. Doporučuje se pečlivé sledování hladiny glukózy a dávka inzulínu musí být upravena individuálně (viz body 5.1 a 5.2). Zkušenosti s léčbou u pacientů ve věku ≥ 75 let jsou omezené.

Porucha funkce ledvin

Porucha funkce ledvin může snižovat pacientovu potřebu inzulínu. Sledování hladiny glukózy má být u pacientů s poruchou funkce ledvin intenzivnější a dávka má být upravena individuálně (viz bod 5.2).

Porucha funkce jater

Porucha funkce jater může snižovat pacientovu potřebu inzulínu. Sledování hladiny glukózy má být u pacientů s poruchou funkce jater intenzivnější a dávka má být upravena individuálně (viz bod 5.2).

Pediatrická populace

Přípravek Fiasp lze používat u dospívajících a dětí ve věku od 1 roku (viz bod 5.1). S podáváním přípravku Fiasp u dětí mladších 2 let nejsou žádné klinické zkušenosti.

Fiasp se doporučuje podávat před jídlem (0–2 minuty) s flexibilitou podání až 20 minut od začátku jídla v situacích, kdy existuje nejistota ohledně příjmu potravy.

Převedení z jiných inzulínových léčivých přípravků

Během převedení z jiných inzulínů podávaných v čase jídla a poté v počátečních týdnech je doporučeno pečlivé sledování hladiny glukózy. Převedení z jiného inzulínu podávaného v čase jídla lze provést na základě poměru jednotek jedna ku jedné.

Převedení pacienta z jiného typu, značky nebo výrobce inzulínu na přípravek Fiasp musí probíhat pod přísným lékařským dozorem a může vyžadovat změnu dávky.

Může být zapotřebí upravit dávky a načasování souběžně používaných střednědobě nebo dlouhodobě působících inzulínových léčivých přípravků nebo jiné souběžné antidiabetické léčby.

Způsob podáníSubkutánní injekce

Doporučuje se aplikovat přípravek Fiasp subkutánně injekcí do břišní stěny nebo do horní části paže (viz bod 5.2). Místa vpichu musí být v rámci jedné oblasti vždy obměňována, aby se snížilo riziko lipodystrofie a kožní amyloidózy (viz bod 4.4 a 4.8).

Fiasp 100 jednotek/ml FlexTouch injekční roztok v předplněném peru

Předplněné pero (FlexTouch) umožňuje nastavit dávky o 1–80 jednotkách v přírůstcích po 1 jednotce. Pero FlexTouch je opatřeno příbalovou informací s podrobnými pokyny k použití, které musí být dodrženy. Pokyny pro podávání viz „Pokyny k použití“ na konci příbalové informace.

Předplněné pero je vhodné pouze pro subkutánní injekce. Pokud je nutné podání pomocí stříkačky nebo intravenózní injekce, je třeba použít injekční lahvičku. Pokud je nutné podání pomocí infuzní pumpy, je třeba použít injekční lahvičku nebo zásobní vložku PumpCart.

Fiasp 100 jednotek/ml Penfill injekční roztok v zásobní vložce

Podání perem pro opakované použití

Pokud je nutné podání pomocí stříkačky nebo intravenózní injekce, je třeba použít injekční lahvičku. Pokud je nutné podání pomocí infuzní pumpy, je třeba použít injekční lahvičku nebo zásobní vložku PumpCart (viz bod 6.6).

Fiasp 100 jednotek/ml injekční roztok v injekční lahvičce

Podání injekční stříkačkou

Injekční lahvička je určena k použití s inzulínovými injekčními stříkačkami s odpovídající jednotkovou stupnicí (jednotky-100 nebo 100 jednotek/ml).

Kontinuální subkutánní inzulínová infuze (CSII)

Přípravek Fiasp injekční roztok v injekční lahvičce lze použít pro CSII ve vhodných inzulínových infuzních pumpách a v takovém případě bude pokrývat jak potřebu bolusového inzulínu (přibližně 50 %), tak bazálního inzulínu. Lze ho podat v souladu s pokyny poskytnutými výrobcem inzulínové pumpy, a to nejlépe v oblasti břicha. Při použití s inzulínovou infuzní pumpou nesmí být přípravek ředěn ani mísen s žádnými dalšími inzulínovými léčivými přípravky.

Pacienti používající CSII musejí být podrobně seznámeni s použitím pumpy a musejí s pumpou používat správný zásobník a infuzní hadičky (viz bod 6.6). Infuzní souprava (hadičky a kanyla) se musí měnit v souladu s pokyny uvedenými v informaci o výrobku, která se dodává s infuzní soupravou.

Pacienti, kterým je Fiasp podáván formou CSII, musí být zaškoleni v podání inzulínu injekcí a musejí mít v zásobě náhradní způsob podání inzulínu pro případ selhání pumpy.

Fiasp 100 jednotek/ml PumpCart injekční roztok v zásobní vložce

Podání pomocí CSII

Zásobní vložku (PumpCart) lze používat pouze spolu s inzulínovým infuzním pumpovým systémem, určeným pro použití s touto zásobní vložkou (viz bod 6.6).

Fiasp bude pokrývat jak potřebu bolusového inzulínu (přibližně 50 %), tak bazálního inzulínu. Lze ho podat v souladu s pokyny poskytnutými výrobcem inzulínové pumpy, a to nejlépe do oblasti břicha. Místa infuze musí být v rámci jedné oblasti vždy obměňována, aby se snížilo riziko lipodystrofie. Pacienti používající CSII musejí být seznámeni s použitím pumpy a musejí s pumpou používat správné infuzní hadičky (viz bod 6.6). Infuzní souprava (hadička a kanyla) se musí měnit v souladu s pokyny uvedenými v informaci o výrobku, která se dodává s infuzní soupravou.

Pacienti, kterým je Fiasp podáván formou CSII, musí být zaškoleni v podání inzulínu injekcí a musí mít v zásobě náhradní způsob podání inzulínu pro případ selhání pumpy.

Zásobní vložka (PumpCart) je vhodná pouze pro CSII v pumpových systémech vhodných k inzulínové infuzi. Pokud je nutné podání pomocí stříkačky nebo intravenózní injekce, je třeba použít injekční lahvičku.

Intravenózní podání

Fiasp 100 jednotek/ml injekční roztok v injekční lahvičce

V případě potřeby může být přípravek Fiasp intravenózně podán zdravotnickým personálem.

Pro intravenózní podání lze v infuzních systémech použít přípravek Fiasp při koncentracích inzulínu aspart od 0,5 jednotky/ml do 1 jednotky/ml – s použitím polypropylenových infuzních vaků.

Fiasp nesmí být mísen s žádným jiným inzulínem ani s žádným jiným léčivým přípravkem s výjimkou těch, které jsou uvedeny v bodě 6.6. Pokyny pro ředění léčivého přípravku před podáním viz bod 6.6. V průběhu infuze inzulínu je třeba sledovat hladinu cukru v krvi. Je třeba se pečlivě ujistit, že je inzulín injekčně zaveden do infuzního vaku a ne pouze do jeho vstupní části.

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Sledovatelnost

Aby se zlepšila sledovatelnost biologických léčivých přípravků, má se přehledně zaznamenat název podaného přípravku a číslo šarže.

Hypoglykemie

Vynechání jídla nebo neplánovaná namáhavá fyzická zátěž mohou vést k hypoglykémii.

Hypoglykemie se může objevit, pokud je dávka inzulínu příliš vysoká ve vztahu k potřebě inzulínu (viz body 4.8 a 4.9).

Pacienti, kteří mají výrazně zlepšenou kontrolu hladiny glukózy, např. při intenzifikované inzulínové terapii, mohou zaznamenat změnu svých obvyklých varovných symptomů hypoglykemie a mají být patřičně poučeni. U pacientů s dlouholetým diabetem mohou běžné varovné symptomy vymizet.

Nástup hypoglykemie obvykle odráží profil doby účinku podaného typu inzulínu. Vzhledem k časnějšímu nástupu účinku přípravku Fiasp se hypoglykemie může v porovnání s dalšími inzulíny podávanými v čase jídla objevit po injekci/infuzi dříve (viz bod 5.1).

Protože Fiasp má být podáván nejdříve 2 minuty před začátkem jídla s možností podání nejdéle do 20 minut od začátku jídla, je třeba zvážit dobu do nástupu účinku při předepisování pacientům s přidruženým onemocněním nebo s léčbou, kdy může být očekávána zpožděná absorpce jídla.

Pediatrická populace

Pokud je tento léčivý přípravek podáván po začátku posledního jídla dne, doporučuje se pečlivé sledování hladin glukózy v krvi, aby se zabránilo noční hypoglykémii.

Hyperglykemie a diabetická ketoacidóza

Nedostatečné dávkování nebo přerušování léčby (zejména u pacientů vyžadujících inzulín) může vést k hyperglykémii a k diabetické ketoacidóze, které mohou mít fatální následky.

Kontinuální subkutánní inzulínová infuze (CSII)

Selhání inzulínové pumpy nebo infuzní soupravy může vést k rychlému nástupu hyperglykemie a ketózy. Je nutné rychlé rozpoznání a náprava příčiny hyperglykemie nebo ketózy. Může být zapotřebí podávat dočasně léčbu subkutánní injekcí.

Nesprávné použití přípravku PumpCart

Zásobní vložku (PumpCart) lze používat pouze spolu s inzulínovými infuzními pumpovými systémy, určenými pro použití s touto zásobní vložkou. Nesmí být použita se žádnými jinými aplikátory, které nejsou určeny pro zásobní vložku, protože by mohlo dojít k nesprávnému dávkování inzulínu a následné hyper- či hypoglykémii (viz bod 6.6).

Poruchy kůže a podkožní tkáň

Pacienti musí být poučeni, aby průběžně střídali místo vpichu za účelem snížení rizika vzniku lipodystrofie a kožní amyloidózy. Existuje možné riziko zpomalení absorpce inzulínu a zhoršení kontroly hladiny glukózy po vpíchnutí inzulínu do míst s těmito reakcemi. Byly hlášeny případy, kdy náhlá změna místa vpichu do nedotčené oblasti vedla k hypoglykémii. Po změně místa vpichu z dotčené do nedotčené oblasti se doporučuje monitorování glukózy v krvi a je možné zvážit úpravu dávky antidiabetického léčivého přípravku.

Převedení z jiných inzulínových léčivých přípravků

Převedení pacienta na jiný typ nebo druh inzulínu musí být provedeno pod přísnou lékařskou kontrolou. Změny v síle, značce (výrobce), typu, původu (zvířecí, humánní inzulín či analog humánního inzulínu) a/nebo metodě výroby (rekombinantní DNA versus inzulín ze zvířecích zdrojů) mohou vést k potřebě změnit dávku. Pacienti převádění na přípravek Fiasp z jiného typu inzulínu mohou potřebovat změnu dávky oproti té, kterou užívali při podávání předchozích inzulínových léčivých přípravků.

Přidružená onemocnění

Přidružené onemocnění, zejména infekce a horečnaté stavy, obvykle zvyšuje pacientovu potřebu inzulínu. Přidružené onemocnění ledvin, jater či onemocnění postihující nadledviny, podvěsek mozkový nebo štítnou žlázu může vyžadovat změny v dávce inzulínu.

Kombinace pioglitazonu a inzulínových léčivých přípravků

Pokud byl pioglitazon užíván v kombinaci s inzulínem, byly hlášeny případy kongestivního srdečního selhání, a to zvláště u pacientů s rizikovými faktory pro vznik kongestivního srdečního selhání. Tuto skutečnost je nutno vzít v úvahu, pokud je zvažována léčba pioglitazonem v kombinaci s inzulínovými léčivými přípravky. Pokud je tato kombinace použita, musí být pacienti sledováni s ohledem na známky a příznaky kongestivního srdečního selhání, zvýšení hmotnosti a edém. Pioglitazon musí být vysazen, pokud se objeví jakékoliv zhoršení srdečních příznaků.

Zahájení inzulínové léčby a intenzifikace glykemické kontroly

Intenzifikace nebo prudké zlepšení glykemické kontroly mohou být spojeny s přechodnou reverzibilní oftalmologickou poruchou refrakce, se zhoršením diabetické retinopatie, s akutní bolestivou periferní neuropatií a periferním otokem. Dlouhodobá glykemická kontrola však snižuje riziko diabetické retinopatie a neuropatie.

Protilátky proti inzulínu

Podávání inzulínu může způsobit tvorbu protilátek proti inzulínu. Ve vzácných případech si může přítomnost těchto protilátek proti inzulínu vyžádat úpravu dávky inzulínu, aby byla korigována tendence k hyper- či hypoglykémii.

Zamezení náhodným záměnám/chybám v medikaci

Pacienti musí být poučeni, že mají před každou injekcí zkontrolovat štítek na inzulínu, aby se vyhnuli náhodné záměně tohoto léčivého přípravku za jiné inzulínové přípravky.

Pacienti musí před podáním vizuálně ověřit jednotky dávky. Je proto nutné, aby pacienti, kteří si přípravek aplikují sami, byli schopni přečíst dávkovací stupnici. Pacienty, kteří jsou nevidomí nebo slabozrací, je třeba poučit, aby vždy požádali o pomoc druhou osobu, která má dobrý zrak a zkušenosti s podáváním inzulínů.

Cestování mezi časovými pásmy

Před cestou mezi různými časovými pásmy se pacient musí poradit s lékařem.

Pomocné látky

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné dávce, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

U řady léčivých přípravků je známa interakce s glukózovým metabolismem.

Následující látky mohou snížit potřebu inzulínu:

Perorální antidiabetika, inhibitory monoaminoxidázy (IMAO), betablokátory, inhibitory angiotensin konvertujícího enzymu (ACE), salicyláty, anabolické steroidy, sulfonamidy a agonisté receptoru GLP-1.

Následující látky mohou zvýšit potřebu inzulínu:

Perorální antikoncepce, thiazidy, glukokortikoidy, hormony štítné žlázy, sympatomimetika, růstový hormon a danazol.

Betablokátory mohou zakrývat příznaky hypoglykemie.

Oktreotid/lanreotid může jak zvýšit, tak snížit potřebu inzulínu.

Alkohol může zesílit nebo zeslabit hypoglykemický účinek inzulínu.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Přípravek Fiasp lze v těhotenství používat.

Údaje ze dvou randomizovaných kontrolovaných klinických hodnocení inzulínu aspart (322 + 27 těhotných žen) nevykazují ve srovnání s rozpustným humánním inzulínem žádný nepříznivý účinek inzulínu aspart na těhotenství nebo zdraví plodu/novorozence.

U těhotných žen s diabetem (diabetes 1. typu, diabetes 2. typu nebo gestační diabetes) se doporučuje zvýšená kontrola glukózy v krvi a monitoring během těhotenství a při plánování těhotenství. Potřeba inzulínu obvykle poklesne v prvním trimestru a následně se zvyšuje během druhého a třetího trimestru. Po porodu se potřeba inzulínu obvykle rychle vrátí k hodnotám před těhotenstvím.

Kojení

Léčba přípravkem Fiasp při kojení není omezena. Inzulínová léčba kojících matek nepředstavuje pro dítě žádné riziko. Dávka přípravku ovšem může vyžadovat úpravu.

Fertilita

Reprodukční studie prováděné na zvířatech nenaznačují ve vztahu k fertilitě rozdíly mezi inzulínem aspart a humánním inzulínem.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Pacientova schopnost koncentrace a reakce se může v důsledku hypoglykemie snížit. Uvedená skutečnost může znamenat riziko v situacích, kdy jsou tyto schopnosti zvláště důležité (např. při řízení motorového vozidla nebo obsluze strojů).

Pacienti mají být poučeni o opatřeních, jak se vyvarovat vzniku hypoglykemie při řízení. To je zvláště důležité především u pacientů, kteří mají malé nebo žádné varovné příznaky hypoglykemie nebo kteří mají časté epizody hypoglykemie. V těchto případech je třeba vhodnost řízení zvážit.

4.8 Nežádoucí účinky

Souhrn bezpečnostního profilu

Nejčastěji hlášeným nežádoucím účinkem během léčby je hypoglykemie (viz bod „Popis vybraných nežádoucích účinků“ níže).

Seznam nežádoucích účinků v tabulce

Nežádoucí účinky uvedené níže (tabulka 2) jsou založeny na údajích z 6 dokončených studií u dospělých potvrzujících terapeutickou účinnost. Frekvence výskytu jsou definovány podle následující konvence: velmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), méně časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$), vzácné ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$), velmi vzácné ($< 1/10\,000$) a není známo (z dostupných údajů nelze určit).

Tabulka 2 Nežádoucí účinky hlášené v klinických hodnoceních

Třídy orgánových systémů podle databáze MedDRA	Velmi časté	Časté	Méně časté	Není známo
Poruchy imunitního systému			Hypersenzitivita	Anafylaktické reakce
Poruchy metabolismu a výživy	Hypoglykemie			
Poruchy kůže a podkožní tkáně		Kožní alergické projevy	Lipodystrofie	Kožní amyloidóza [†]
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace		Reakce v místě injekce/infuze		

[†] Nežádoucí účinky z postmarketingových zdrojů.

Popis vybraných nežádoucích účinků

Alergické reakce

Kožní alergické projevy zaznamenané u přípravku Fiasp (1,8 % vs. 1,5 % pro srovnávací přípravek) zahrnují ekzém, vyrážku, svědící vyrážku, kopřivku a dermatitidu.

Výskyt generalizovaných hypersenzitivních reakcí (projevujících se generalizovanou kožní vyrážkou a faciálním edémem) byl u přípravku Fiasp hlášen jako méně častý (0,2 % vs. 0,3 % pro srovnávací přípravek).

Hypoglykemie

Hypoglykemie se může objevit v případě, že dávka inzulínu je příliš vysoká oproti jeho potřebě. Těžká hypoglykemie může vést k bezvědomí a/nebo křečím a může vyústit v přechodné nebo trvalé poškození funkce mozku či dokonce v úmrtí. Symptomy hypoglykemie se obvykle objevují náhle. Mohou zahrnovat studený pot, chladnou bledou pokožku, únavu, nervozitu nebo třes, úzkost, neobvyklou vyčerpanost nebo slabost, zmatenost, problémy s koncentrací, ospalost, přílišný hlad, změny vidění, bolest hlavy, nauzeu a palpitaci (viz body 4.4 a 5.1). Vzhledem k časnějšímu nástupu účinku v porovnání s dalšími inzulíny podávanými v čase jídla se hypoglykemie může po injekci/infuzi přípravku Fiasp objevit dříve.

Poruchy kůže a podkožní tkáně

V místě vpichu se může vyvinout lipodystrofie (včetně lipohypertrofie, lipoatrofie) a kožní amyloidóza vedoucí ke zpomalení lokální absorpce inzulínu. Lipodystrofie byla zaznamenána v místě injekce/infuze u pacientů léčených přípravkem Fiasp (0,5 % v. 0,2 % pro srovnávací přípravek). Průběžné střídání místa vpichu v dané oblasti aplikace může pomoci omezit tyto reakce nebo jim předejít (viz bod 4.4).

Reakce v místě injekce/infuze

Reakce v místě injekce (včetně vyrážky, zarudnutí, zánětu, bolesti a podlitin) byly zaznamenány u pacientů léčených přípravkem Fiasp (1,3 % vs. 1,0 % pro srovnávací přípravek). U pacientů používajících CSII (N = 261): Reakce v místě infuze (včetně zarudnutí, zánětu, podráždění, bolesti, podlitin a svědění) byly zaznamenány u pacientů léčených přípravkem Fiasp (10,0 % vs. 8,3 % pro

srovnávací přípravek). Tyto reakce jsou obvykle mírné a přechodné a normálně vymizí během pokračování léčby.

Pediatrická populace

Ve studii potvrzující terapeutickou účinnost byla zkoumána bezpečnost a účinnost u dětí s diabetem 1. typu ve věku od 2 do méně než 18 let. Přípravkem Fiasp bylo ve studii léčeno 519 pacientů. Celkově četnost, typ a závažnost nežádoucích účinků u pediatrické populace nenasvědčí o rozdílech oproti zkušenosti s dospělou populací. Lipodystrofie (včetně lipohypertrofie, lipoatrofie) v místě vpichu byla v tomto hodnocení u pediatrických pacientů hlášena častěji ve srovnání s hodnoceními u dospělých (viz výše). V pediatrické populaci byla hlášena lipodystrofie s frekvencí 2,1 % u přípravku Fiasp vs. 1,6 % u přípravku NovoRapid.

Další zvláštní skupiny pacientů

Obecně na základě výsledků z klinických hodnocení s inzulinem aspart nenaznačují frekvence, typ a závažnost nežádoucích účinků pozorovaných u starších pacientů a u pacientů s poruchou funkce ledvin či jater žádné rozdíly oproti širším zkušenostem v obecné populaci. Bezpečnostní profil u starších pacientů (≥ 75 let) nebo pacientů se střední až závažnou poruchou funkce ledvin nebo jater je omezený. Přípravek Fiasp byl při studiu farmakokinetických vlastností podáván starším pacientům (viz bod 5.2).

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků** uvedeného v [Dodatku V](#).

4.9 Předávkování

Specifické předávkování inzulinem nelze definovat, avšak hypoglykemie se může vyvíjet postupně přes jednotlivá stadia, pokud se pacientovi podává více inzulínu, než je potřebné:

- Mírné hypoglykemické epizody lze léčit perorálním podáním glukózy nebo jiných přípravků obsahujících cukr. Proto se diabetickým pacientům doporučuje, aby s sebou vždy nosili potraviny s obsahem cukru.
- Závažné hypoglykemické příhody, kdy si pacient není sám schopen zajistit léčbu, lze léčit intramuskulárním nebo subkutánním podáním glukagonu (0,5 až 1 mg) zaškolenou osobou nebo intravenózní aplikací glukózy zdravotnickým pracovníkem. Glukózu je nutné podat intravenózně, jestliže pacient nereaguje na glukagon do 10 až 15 minut. Jakmile se pacient probere k vědomí, doporučuje se podat mu perorálně sacharidy jako prevenci relapsu.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: léčiva k terapii diabetu, inzuliny a analoga rychle působící, k injekční aplikaci. ATC kód: A10AB05.

Mechanismus účinku

Fiasp je rychle působící inzulín aspart.

Primárním účinkem přípravku Fiasp je regulace glukózového metabolismu. Inzuliny, včetně inzulínu aspart, léčivá látka v přípravku Fiasp, vykazují svůj specifický účinek prostřednictvím vazby na

inzulinové receptory. Účinek inzulínu na snížení hladiny glukózy v krvi je způsoben usnadněným vychytáváním glukózy, které následuje po navázání inzulínu na receptory svalových a tukových buněk, a současnou inhibicí výdeje glukózy z jater. Inzulín inhibuje lipolýzu v adipocytech, inhibuje proteolýzu a podporuje syntézu proteinů.

Farmakodynamické účinky

Fiasp je inzulín aspart podávaný v čase jídla, ve kterém přidání nikotinamidu (vitamín B₃) vede v porovnání s přípravkem NovoRapid k rychlejší počáteční absorpci inzulínu.

Nástup účinku byl o 5 minut časnější a čas, za který bylo dosaženo maximální rychlosti infuze glukózy, byl u přípravku Fiasp o 11 minut kratší ve srovnání s přípravkem NovoRapid. Maximální účinek přípravku Fiasp na snížení hladiny glukózy se pohyboval mezi 1 až 3 hodinami od podání injekce. Účinek na snížení hladiny glukózy během prvních 30 minut ($AUC_{GIR, 0-30 \text{ min}}$) byl u přípravku Fiasp 51 mg/kg a 29 mg/kg u přípravku NovoRapid (poměr Fiasp/NovoRapid: 1,74 [1,47;2,10]_{95% CI}). Celkový účinek na snížení hladiny glukózy a maximální účinek na snížení hladiny glukózy (GIR_{max}) byly mezi přípravky Fiasp a NovoRapid porovnatelné. Celkový a maximální účinek přípravku Fiasp na snížení hladiny glukózy lineárně narůstá s rostoucí dávkou v rámci rozmezí terapeutické dávky.

Přípravek Fiasp má ve srovnání s přípravkem NovoRapid časnější nástup účinku (viz bod 5.2), což vede k následnému zvýšení časného účinku na snížení hladiny glukózy. Při předepisování přípravku Fiasp je toto třeba brát v úvahu.

Trvání účinku přípravku Fiasp bylo ve srovnání s přípravkem NovoRapid kratší a činilo 3–5 hodin.

Mezidenní variabilita účinku na snížení hladiny glukózy byla u pacientů pro přípravek Fiasp nízká jak pro časný účinek ($AUC_{GIR, 0-1 \text{ h}}$, CV~26 %) a celkový účinek ($AUC_{GIR, 0-12 \text{ h}}$, CV~18 %), tak i pro maximální účinek na snížení hladiny glukózy (GIR_{max} , CV~19 %).

Klinická účinnost a bezpečnost

Fiasp byl studován u 2 068 dospělých pacientů s diabetem 1. typu (1 143 pacientů) a s diabetem 2. typu (925 pacientů) ve 3 randomizovaných studiích účinnosti a bezpečnosti (18–26 týdnů léčby). Fiasp byl dále zkoumán u 777 pediatrických subjektů s diabetem 1. typu v randomizované studii účinnosti a bezpečnosti (26 týdnů léčby). Ve studii nebyly randomizovány žádné děti mladší 2 let.

Pacienti s diabetem mellitem 1. typu

Léčebný účinek přípravku Fiasp na dosažení glykemické kontroly byl hodnocen při podání v čase jídla nebo po jídle. Fiasp podaný v čase jídla byl non-inferiorní ve srovnání s přípravkem NovoRapid ve snížení hodnoty HbA_{1c} a zlepšení hodnoty HbA_{1c} bylo statisticky významné ve prospěch přípravku Fiasp. Fiasp podaný po jídle dosahoval podobného snížení hodnoty HbA_{1c} jako přípravek NovoRapid dávkovaný v čase jídla (tabulka 3).

Tabulka 3 Výsledky z 26týdenního klinického hodnocení v režimu bazál-bolus u pacientů s diabetem 1. typu

	Fiasp v čase jídla + inzulín detemir	Fiasp po jídle + inzulín detemir	NovoRapid v čase jídla + inzulín detemir
n	381	382	380
HbA_{1c} (%)			
Výchozí hodnota → Konec studie	7,6 → 7,3	7,6 → 7,5	7,6 → 7,4
Upravená změna oproti výchozí hodnotě	-0,32	-0,13	-0,17
Odhadovaný léčebný rozdíl	-0,15 [-0,23; -0,07] ^{CE}	0,04 [-0,04; 0,12] ^D	
HbA_{1c} (mmol/mol)			
Výchozí hodnota → Konec studie	59,7 → 56,4	59,9 → 58,6	59,3 → 57,6

Upravená změna oproti výchozí hodnotě	-3,46	-1,37	-1,84
Odhadovaný léčebný rozdíl	-1,62 [-2,50; -0,73] ^{CE}	0,47[-0,41; 1,36] ^D	
Vzestup hladiny glukózy 2 hodiny po jídle (mmol/l)^A			
Výchozí hodnota → Konec studie	6,1 → 5,9	6,1 → 6,7	6,2 → 6,6
Upravená změna oproti výchozí hodnotě	-0,29	0,67	0,38
Odhadovaný léčebný rozdíl	-0,67 [-1,29; -0,04] ^{CE}	0,30 [-0,34; 0,93] ^D	
Vzestup hladiny glukózy 1 hodinu po jídle (mmol/l)^A			
Výchozí hodnota → Konec studie	5,4 → 4,7	5,4 → 6,6	5,7 → 5,9
Upravená změna oproti výchozí hodnotě	-0,84	1,27	0,34
Odhadovaný léčebný rozdíl	-1,18 [-1,65; -0,71] ^{CE}	-0,93 [0,46; 1,40] ^D	
Tělesná hmotnost (kg)			
Výchozí hodnota → Konec studie	78,6 → 79,2	80,5 → 81,2	80,2 → 80,7
Upravená změna oproti výchozí hodnotě	0,67	0,70	0,55
Odhadovaný léčebný rozdíl	0,12 [-0,30; 0,55] ^C	0,16 [-0,27; 0,58] ^D	
Zjištěná četnost závažných nebo na základě BG potvrzených hypoglykemií^B na pacienta a rok léčby (procento pacientů)			
	59,0 (92,7)	54,4 (95,0)	58,7 (97,4)
Odhadovaný poměr	1,01 [0,88; 1,15] ^C	0,92 [0,81; 1,06] ^D	

Výchozí hodnota a hodnoty na konci studie jsou založeny na průměru posledních zjištěných dostupných hodnot. 95% interval spolehlivosti je uveden v „[]“

^A Zátěžový test jídlem

^B Závažná hypoglykemie (epizoda vyžadující pomoc další osoby) nebo hypoglykemie potvrzená na základě hladiny glukózy (BG) v krvi definovaná jako epizody potvrzené na základě hodnoty hladiny plazmatické glukózy < 3,1 mmol/l bez ohledu na příznaky

^C Rozdíl mezi přípravky Fiasp v čase jídla a NovoRapid v čase jídla

^D Rozdíl mezi přípravky Fiasp po jídle a NovoRapid v čase jídla

^E Statisticky významný ve prospěch přípravku Fiasp v čase jídla

33,3 % pacientů léčených přípravkem Fiasp v čase jídla dosáhlo cílové hodnoty HbA_{1c} < 7 % ve srovnání s 23,3 % pacientů léčených přípravkem Fiasp po jídle a s 28,2 % pacientů léčených přípravkem NovoRapid v čase jídla. Odhadovaná pravděpodobnost dosažení hodnoty HbA_{1c} < 7 % byla statisticky významně vyšší u přípravku Fiasp v čase jídla než u přípravku NovoRapid v čase jídla (poměr pravděpodobnosti: 1,47 [1,02; 2,13]_{95% CI}). Mezi přípravky Fiasp po jídle a NovoRapid v čase jídla nebyl prokázán žádný statisticky významný rozdíl.

Fiasp podaný v čase jídla vykazoval po 1 a 2 hodinách významně nižší vzestup hladiny glukózy po jídle ve srovnání s přípravkem NovoRapid podaným v čase jídla. Fiasp podaný po jídle vykazoval vyšší vzestup hladiny glukózy po jídle po 1 hodině a srovnatelný vzestup hladiny glukózy po jídle po 2 hodinách s přípravkem NovoRapid dávkovaným v čase jídla (tabulka 3).

Medián celkové dávky bolusového inzulínu na konci studie byl podobný pro Fiasp v čase jídla, Fiasp po jídle a NovoRapid v čase jídla (změna výchozí hodnoty oproti stavu na konci studie: Fiasp v čase jídla: 0,33 → 0,39 jednotek/kg/den; Fiasp po jídle: 0,35 → 0,39 jednotek/kg/den; a NovoRapid v čase jídla: 0,36 → 0,38 jednotek/kg/den). Změny výchozí hodnoty mediánu celkové dávky bazálního inzulínu oproti stavu na konci studie byly pro přípravky Fiasp v čase jídla (0,41 → 0,39 jednotek/kg/den), Fiasp po jídle (0,43 → 0,42 jednotek/kg/den) a NovoRapid v čase jídla (0,43 → 0,43 jednotek/kg/den) srovnatelné.

Pacienti s diabetem mellitem 2. typu

Snížení hodnoty HbA_{1c} na konci studie oproti výchozí hodnotě bylo potvrzeno jako non-inferiorní ve srovnání se získanými hodnotami přípravku NovoRapid (tabulka 4).

Tabulka 4 Výsledky z 26týdenního klinického hodnocení v režimu bazál-bolus u pacientů s diabetem 2. typu

	Fiasp + inzulin glargin	NovoRapid + inzulin glargin
n	345	344
HbA_{1c} (%)		
Výchozí hodnota → Konec studie	8,0 → 6,6	7,9 → 6,6
Upravená změna oproti výchozí hodnotě	-1,38	-1,36
Odhadovaný léčebný rozdíl	-0,02 [-0,15; 0,10]	
HbA_{1c} (mmol/mol)		
Výchozí hodnota → Konec studie	63,5 → 49,0	62,7 → 48,6
Upravená změna oproti výchozí hodnotě	-15,10	-14,86
Odhadovaný léčebný rozdíl	-0,24 [-1,60; 1,11]	
Vzestup hladiny glukózy 2 hodiny po jídle (mmol/l)^A		
Výchozí hodnota → Konec studie	7,6 → 4,6	7,3 → 4,9
Upravená změna oproti výchozí hodnotě	-3,24	-2,87
Odhadovaný léčebný rozdíl	-0,36 [-0,81; 0,08]	
Vzestup hladiny glukózy 1 hodinu po jídle (mmol/l)^A		
Výchozí hodnota → Konec studie	6,0 → 4,1	5,9 → 4,6
Upravená změna oproti výchozí hodnotě	-2,14	-1,55
Odhadovaný léčebný rozdíl	-0,59 [-1,09; -0,09] ^C	
Tělesná hmotnost (kg)		
Výchozí hodnota → Konec studie	89,0 → 91,6	88,3 → 90,8
Upravená změna oproti výchozí hodnotě	2,68	2,67
Odhadovaný léčebný rozdíl	0,00 [-0,60; 0,61]	
Zjištěná četnost závažných nebo na základě BG potvrzených hypoglykemií^B na pacienta a rok léčby (procento pacientů)		
	17,9 (76,8)	16,6 (73,3)
Odhadovaný poměr	1,09 [0,88; 1,36]	

Výchozí hodnota a hodnoty na konci studie jsou založeny na průměru posledních zjištěných dostupných hodnot. 95% interval spolehlivosti je uveden v „[]“

^A Zátěžový test jídlem

^B Závažná hypoglykemie (epizoda vyžadující pomoc další osoby) nebo hypoglykemie potvrzená na základě hladiny glukózy (BG) v krvi definovaná jako epizody potvrzené na základě hodnoty hladiny plazmatické glukózy < 3,1 mmol/l bez ohledu na příznaky

^C Statisticky významný ve prospěch přípravku Fiasp

Dávkování po jídle nebylo u pacientů s diabetem 2. typu zkoumáno.

74,8 % pacientů léčených přípravkem Fiasp dosáhlo cílové hodnoty $HbA_{1c} < 7\%$ ve srovnání s 75,9 % pacientů léčených přípravkem NovoRapid. Mezi přípravky Fiasp a NovoRapid nebyl žádný statisticky významný rozdíl v odhadované pravděpodobnosti dosažení hodnoty $HbA_{1c} < 7\%$.

Medián celkové dávky bolusového inzulínu na konci studie byl u přípravků Fiasp a NovoRapid podobný (změna výchozí hodnoty oproti stavu na konci studie: Fiasp: 0,21 → 0,49 jednotek/kg/den a NovoRapid: 0,21 → 0,51 jednotek/kg/den). Změny výchozí hodnoty mediánu celkové dávky bazálního inzulínu oproti stavu na konci studie byly pro přípravky Fiasp (0,56 → 0,53 jednotek/kg/den) a NovoRapid (0,52 → 0,48 jednotek/kg/den) srovnatelné.

Starší pacienti

Ve třech kontrolovaných klinických hodnoceních bylo 192 pacientů z 1 219 (16 %) s diabetem 1. typu nebo diabetem 2. typu léčených přípravkem Fiasp ve věku ≥ 65 let a 24 pacientů z 1 219 (2 %) bylo ve věku ≥ 75 let. Mezi staršími a mladšími pacienty nebyly celkově pozorovány žádné rozdíly v bezpečnosti a účinnosti.

Kontinuální subkutánní inzulínová infuze (CSII)

6týdenní randomizovaná (2 : 1), dvojitě zaslepená a aktivně kontrolovaná studie s paralelními skupinami hodnotila kompatibilitu přípravků Fiasp a NovoRapid podaných prostřednictvím systému CSII u dospělých pacientů s diabetem 1. typu. Mikroskopicky nebyly potvrzeny epizody okluzí infuzní soupravy ani ve skupině s přípravkem Fiasp (N = 25), ani ve skupině s přípravkem NovoRapid (N = 12). Ve skupině léčené přípravkem Fiasp byly v souvislosti s léčbou u dvou pacientů hlášeny reakce v místě infuze, a to u každého z těchto pacientů dvakrát.

Ve 2týdenní zkřížené studii prokázal přípravek Fiasp větší účinek na snížení hladiny glukózy po standardizovaném zátěžovém testu jídlem při 1hodinové a 2hodinové PPG odpovědi v porovnání s přípravkem NovoRapid podaným pomocí CSII (léčebný rozdíl: -0,50 mmol/l [-1,07; 0,07]_{95% CI} respektive -0,99 mmol/l [-1,95; -0,03]_{95% CI}).

Pediatrická populace

Účinnost a bezpečnost přípravku Fiasp byla zkoumána v randomizované aktivní kontrolované klinické studii 1:1:1 u dětí a dospívajících s diabetem 1. typu ve věku 1 až 18 let po dobu 26 týdnů (N = 777). V této studii byla porovnána účinnost a bezpečnost přípravku Fiasp podávaného v čase jídla (0–2 minuty před jídlem) nebo po jídle (20 minut od začátku jídla) a přípravku NovoRapid podávaného v čase jídla, oba přípravky používané v kombinaci s inzulínem degludek.

Do ramena s přípravkem Fiasp s podáváním v čase jídla byli zahrnuti tito pacienti: 16 dětí ve věku 2–5 let, 100 dětí ve věku 6–11 let a 144 dospívajících ve věku 12–17 let. Do ramena s přípravkem Fiasp s podáváním po jídle byli zahrnuti tito pacienti: 16 dětí ve věku 2–5 let, 100 dětí ve věku 6–11 let a 143 dospívajících ve věku 12–17 let.

Fiasp podávaný v čase jídla vykazoval lepší kontrolu glykémie ve srovnání s přípravkem NovoRapid v čase jídla s ohledem na změnu HbA_{1c} (ETD: -0,17 % [-0,30; -0,03] _{95% CI}). Fiasp podaný po jídle vykazoval non-inferiorní kontrolu glykémie ve srovnání s přípravkem NovoRapid v čase jídla (ETD: 0,13 % [-0,01; 0,26] _{95% CI}).

Ve srovnání s přípravkem NovoRapid (měřeno pomocí SMPG) prokázal Fiasp v čase jídla statisticky významné zlepšení 1hodinového přírůstku glukózy po jídle u všech 3 hlavních jídel. Pro Fiasp po jídle toto srovnání favorizovalo NovoRapid v čase jídla.

Ve srovnání s přípravkem NovoRapid nebylo pozorováno žádné zvýšené riziko závažné hypoglykémie nebo hypoglykémie potvrzené měřením hladiny glukózy v krvi.

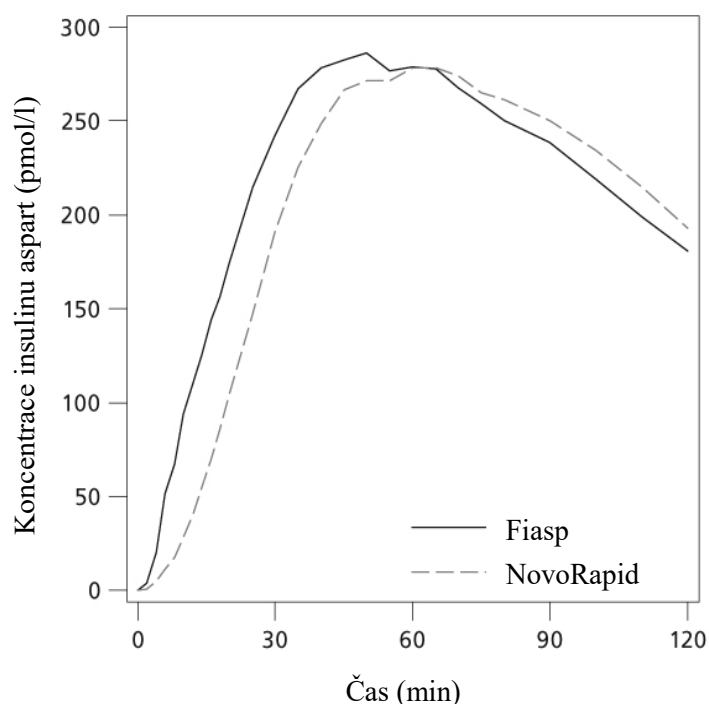
Pozorované účinky a bezpečnostní profily byly srovnatelné mezi všemi věkovými skupinami.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce

Fiasp je inzulín aspart podávaný v čase jídla, ve kterém přidání nikotinamidu (vitamín B₃) vede k rychlejší počáteční absorpci inzulínu. Inzulín pronikl do krevního oběhu přibližně 4 minuty od

podání (obrázek 1). Nástup účinku byl dvojnásobně rychlý (tj. o 5 minut dříve), doba dosažení 50 % maximální koncentrace byla u přípravku Fiasp o 9 minut kratší ve srovnání s přípravkem NovoRapid, a to s čtyřnásobným množstvím inzulínu dostupného během prvních 15 minut a s dvojnásobným množstvím inzulínu dostupného během prvních 30 minut.



Obrázek 1 Průměrný inzulínový profil u pacientů s diabetem 1. typu po subkutánní injekci.

Celková expozice inzulínu byla u přípravků Fiasp a NovoRapid srovnatelná. Průměrná hodnota C_{\max} pro dávku 0,2 jednotky/kg tělesné hmotnosti je 298 pmol/l a je srovnatelná s přípravkem NovoRapid.

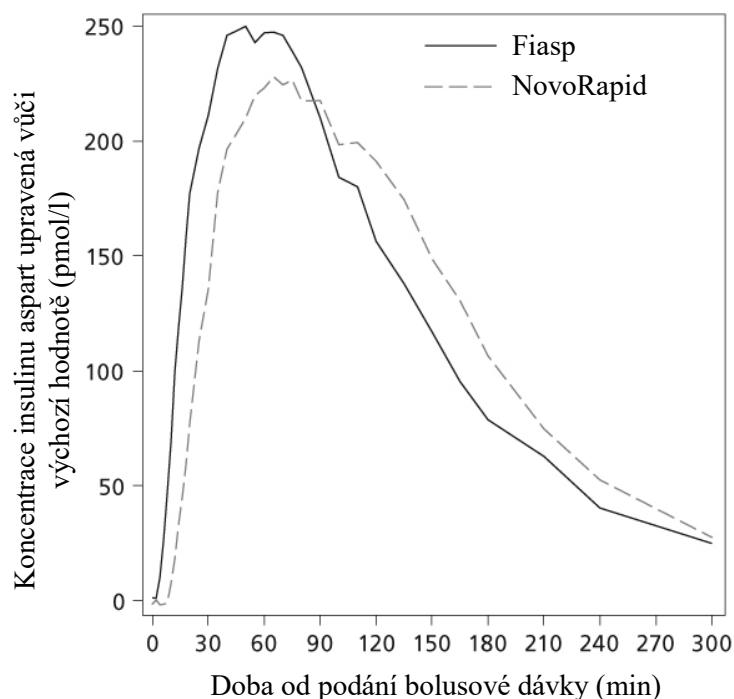
Celková expozice a maximální koncentrace inzulínu úměrně narůstá s rostoucí subkutánní dávkou přípravku Fiasp v rámci rozmezí terapeutické dávky.

Absolutní biologická dostupnost inzulínu aspart po subkutánním podání přípravku Fiasp do břišní stěny, deltoidní oblasti a stehna byla přibližně 80 %.

Po podání přípravku Fiasp je rychlý nástup účinku zachován nezávisle na místě injekce. Čas potřebný k dosažení maximální koncentrace a celková expozice inzulínu aspart byly v případě aplikace do břišní stěny, horní části paže a stehna srovnatelné. Prvotní expozice inzulínu a maximální koncentrace byly srovnatelné v případě aplikace do oblasti břišní stěny a horní části paže, avšak nižší v případě aplikace do stehna.

Kontinuální subkutánní inzulínová infuze (CSII)

Nástup expozice při podání pomocí CSII (doba k dosažení maximální koncentrace) byl u přípravku Fiasp o 26 minut kratší ve srovnání s přípravkem NovoRapid, což má za následek přibližně trojnásobné množství inzulínu dostupného během prvních 30 minut (obrázek 2).



Obrázek 2 Průměrný inzulínový profil u pacientů s diabetem 1. typu, podání pomocí CSII (0–5 hodin), korigováno pro infuzi bazálního inzulínu

Distribuce

Inzulín aspart má nízkou vazebnou afinitu na plazmatické proteiny (< 10 %) podobnou vazebné afinitě s běžným humánním inzulínem.

Distribuční objem (V_d) po intravenózním podání byl 0,22 l/kg (např. 15,4 l pro 70kg osobu) odpovídající extracelulárnímu objemu tekutin v těle.

Biotransformace

Odbourávání inzulínu aspart je podobné jako u humánního inzulínu; všechny vzniklé metabolity jsou inaktivní.

Eliminace

Poločas přípravku Fiasp po subkutánním podání je 57 minut a je srovnatelný s přípravkem NovoRapid.

Po intravenózním podání přípravku Fiasp byla clearance rychlá (1 l/h/kg) a poločas eliminace byl 10 minut.

Zvláštní skupiny pacientů

Starší pacienti

U starších pacientů s diabetem 1. typu vykazoval přípravek Fiasp rychlejší nástup expozice a vyšší prvotní expozici inzulínu při zachování podobné celkové expozice a maximální koncentrace ve srovnání s přípravkem NovoRapid.

Celková expozice inzulínu aspart a maximální koncentrace po podání přípravku Fiasp byla o 30 % vyšší u starších subjektů ve srovnání s mladšími dospělými.

Pohlaví

Vliv pohlaví na farmakokinetiku přípravku Fiasp byl zkoumán analýzou napříč farmakokinetickými hodnoceními. Pro pacienty s diabetem 1. typu ženského i mužského pohlaví vykazoval přípravek Fiasp ve srovnání s přípravkem NovoRapid srovnatelný časnější nástup expozice a vyšší prvotní expozici inzulínu při zachování podobné celkové expozice a maximální koncentrace.

Prvotní a maximální expozice inzulínu u přípravku Fiasp byla u pacientů s diabetem 1. typu ženského a mužského pohlaví srovnatelná. Celková expozice inzulínu však byla u pacientek ženského pohlaví ve srovnání s pacienty mužského pohlaví s diabetem 1. typu větší.

Obezita

Počáteční rychlost absorpce byla s rostoucí hodnotou BMI pomalejší, zatímco celková expozice byla pro různé hodnoty BMI podobná. Ve srovnání s přípravkem NovoRapid byl vliv hodnoty BMI na absorpci u přípravku Fiasp méně výrazný, což vede k relativně vyšší počáteční expozici.

Rasa a etnická příslušnost

Vliv rasy a etnické příslušnosti (černošská vs. bělošská a osoby hispánského vs. osoby nehispanického původu) na celkovou expozici inzulínu přípravku Fiasp byl založen na výsledcích populační farmakokinetické analýzy u pacientů s diabetem 1. typu. Pro přípravek Fiasp nebyl nalezen žádný rozdíl v expozici mezi zkoumanými skupinami rasy a etnické příslušnosti.

Porucha funkce jater

Byla prováděna farmakokinetická studie s jednorázovou dávkou inzulínu aspart s přípravkem NovoRapid, a to u 24 subjektů s jaterními funkcemi v rozmezí od normální po těžkou poruchu funkce jater. U pacientů s poruchou funkce jater byla absorpční rychlost snížena a byla variabilnější.

Porucha funkce ledvin

Byla prováděna farmakokinetická studie s jednorázovou dávkou inzulínu aspart s přípravkem NovoRapid, a to u 18 subjektů s renálními funkcemi v rozmezí od normální po těžce poškozenou. Hodnota clearance kreatininu neměla zjevný účinek na AUC, C_{max} , CL/F a T_{max} inzulínu aspart. U pacientů se střední a těžkou poruchou funkce ledvin byla data omezena. Pacienti se selháním ledvin vyžadující léčbu dialýzou nebyli zkoumáni.

Pediatrická populace

U dětí (6–11 let) a dospívajících (12–18 let) vykazoval přípravek Fiasp časnější nástup expozice a vyšší prvotní expozici inzulínu při zachování podobné celkové expozice a maximální koncentrace ve srovnání s přípravkem NovoRapid.

Nástup a prvotní expozice inzulínu přípravku Fiasp byly u dětí a dospívajících podobné jako u dospělých. Celková expozice přípravku Fiasp byla u dětí a dospívajících při dávkování 0,2 jednotky/kg tělesné hmotnosti ve srovnání s dospělými nižší, zatímco maximální sérová koncentrace inzulínu aspart byla mezi všemi věkovými skupinami podobná.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Neklinické údaje získané na základě konvenčních farmakologických studií bezpečnosti, toxicity po opakovaném podávání, genotoxicity a reprodukční toxicity neodhalily žádné zvláštní riziko pro člověka po expozici inzulínu aspart. Při zkouškách *in vitro*, zahrnujících vazbu na inzulínová a IGF-1 receptorová místa a účinky na buněčný růst, se inzulín aspart choval velmi podobně jako humánní inzulín. Studie také ukazují, že disociace inzulínu aspart z vazby na inzulínových receptorech je ekvivalentní humánnímu inzulínu.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1. Seznam pomocných látek

Fenol
Metakresol
Glycerol
Dihydrát zinkum-acetátu
Dihydrát hydrogenfosforečnanu sodného
Arginin-hydrochlorid
Nikotinamid (vitamín B₃)
Kyselina chlorovodíková (k úpravě pH)
Hydroxid sodný (k úpravě pH)
Voda pro injekci

6.2 Inkompatibility

Tento léčivý přípravek nesmí být ředěn či mísen s žádnými dalšími léčivými přípravky s výjimkou infuzních roztoků tak, jak je popsáno v bodě 6.6.

6.3 Doba použitelnosti

30 měsíců.

Fiasp 100 jednotek/ml FlexTouch injekční roztok v předplněném peru

Po prvním otevření, nebo pokud přípravek nosíte jako zásobní, lze léčivý přípravek uchovávat maximálně 4 týdny. Neuchovávejte při teplotě nad 30 °C. Lze uchovávat v chladničce (2 °C – 8 °C). Chraňte před mrazem. Ponechávejte uzávěr na peru, aby byl přípravek chráněn před světlem.

Fiasp 100 jednotek/ml Penfill injekční roztok v zásobní vložce

Po prvním otevření, nebo pokud přípravek nosíte jako zásobní, lze léčivý přípravek uchovávat maximálně 4 týdny. Neuchovávejte při teplotě nad 30 °C. Chraňte před chladem. Chraňte před mrazem. Pokud zásobní vložku nosíte jako zásobní a je nepoužitá, má být uchována v krabici, aby byl přípravek chráněn před světlem.

Fiasp 100 jednotek/ml injekční roztok v injekční lahvičce

Po prvním otevření lze léčivý přípravek uchovávat maximálně 4 týdny (včetně doby v zásobníku pumpy, viz část 6.6). Neuchovávejte při teplotě nad 30 °C. Lze uchovávat v chladničce (2 °C – 8 °C). Chraňte před mrazem. Uchovávejte injekční lahvičku v krabici, aby byl přípravek chráněn před světlem.

Fiasp 100 jednotek/ml PumpCart injekční roztok v zásobní vložce

Po prvním otevření, nebo pokud přípravek nosíte jako zásobní, lze léčivý přípravek uchovávat maximálně 2 týdny při teplotě do 30 °C. Poté lze používat po dobu až 7 dnů při teplotě do 37 °C v inzulinovém infuzním pumpovém systému určenému pro použití s touto zásobní vložkou (viz bod 6.6). Chraňte před chladem. Chraňte před mrazem. Pokud zásobní vložku nosíte jako zásobní a je nepoužitá, má být uchována v krabici, aby byl přípravek chráněn před světlem.

6.4 Zvláštní opatření pro uchování

Fiasp 100 jednotek/ml FlexTouch injekční roztok v předplněném peru

Uchovávejte v chladničce (2 °C – 8 °C). Chraňte před mrazem. Neuchovávejte v blízkosti mrazicího zařízení. Ponechávejte uzávěr na peru, aby byl přípravek chráněn před světlem.

Fiasp 100 jednotek/ml Penfill injekční roztok v zásobní vložce

Uchovávejte v chladničce (2 °C – 8 °C). Chraňte před mrazem. Neuchovávejte v blízkosti mrazicího zařízení. Uchovávejte zásobní vložku v krabičce, aby byl přípravek chráněn před světlem.

Fiasp 100 jednotek/ml injekční roztok v injekční lahvičce

Uchovávejte v chladničce (2 °C – 8 °C). Chraňte před mrazem. Neuchovávejte v blízkosti mrazicího zařízení. Uchovávejte injekční lahvičku v krabičce, aby byl přípravek chráněn před světlem.

Fiasp 100 jednotek/ml PumpCart injekční roztok v zásobní vložce

Uchovávejte v chladničce (2 °C – 8 °C). Chraňte před mrazem. Neuchovávejte v blízkosti mrazicího zařízení. Uchovávejte zásobní vložku v krabičce, aby byl přípravek chráněn před světlem.

Podmínky uchovávání po prvním otevření léčivého přípravku nebo při přepravě náhradního balení, viz bod 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Fiasp 100 jednotek/ml FlexTouch injekční roztok v předplněném peru

Zásobní vložka (sklo třídy I) s pístem (halobutyl) a zátkou (halobutyl/polyizopren) vložená do jednorázového předplněného pera pro vícenásobné dávkování zhotoveného z polypropylenu, polyoxymetyleny, polykarbonátu a akrylonitrilbutadienstyrenu.

Jedno předplněné pero obsahuje 3 ml roztoku.

Velikosti balení jsou 1 (včetně jehel nebo bez jehel) předplněné pero, 5 (bez jehel) předplněných per a skupinové balení obsahující 10 (2 balení po 5) (bez jehel) předplněných per.

Fiasp 100 jednotek/ml Penfill injekční roztok v zásobní vložce

Zásobní vložka (sklo třídy I) s pístem (halobutyl) a zátkou (halobutyl/polyizopren) v krabičce.

Jedna zásobní vložka obsahuje 3 ml roztoku.

Velikosti balení jsou 5 a 10 zásobních vložek.

Fiasp 100 jednotek/ml injekční roztok v injekční lahvičce

Injekční lahvička (sklo třídy I) uzavřená zátkou z halobutylové/polyizoprenové pryže a ochranným plastovým víčkem zajišťujícím, aby byl vnitřní obal v krabičce chráněn před nedovolenou manipulací.

Jedna injekční lahvička obsahuje 10 ml roztoku.

Velikosti balení jsou 1 a 5 injekčních lahviček a skupinové balení obsahující 5 (5 balení po 1) injekčních lahviček.

Fiasp 100 jednotek/ml PumpCart injekční roztok v zásobní vložce

Zásobní vložka (sklo třídy I) s pístem (halobutyl) a pryžovým uzávěrem (halobutyl/polyizopren) v krabičce.

Jedna zásobní vložka obsahuje 1,6 ml roztoku.

Velikosti balení jsou 5 zásobních vložek a skupinové balení obsahující 25 (5 balení po 5) zásobních vložek.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Přípravek Fiasp nesmí být použit v případě, že roztok není čirý a bezbarvý.

Přípravek Fiasp, který byl zmražen, nesmí být použit.

Fiasp 100 jednotek/ml FlexTouch injekční roztok v předplněném peru

Předplněné pero (FlexTouch) je určeno k použití s injekčními jehlami vyvinutými podle ISO normy pro jehly do per o délce 4 mm až 8 mm a rozměru 30G až 32G pouze pro subkutánní podání. Jehly a předplněná pera nesmí být s nikým sdíleny. Zásobní vložky se nesmí znovu naplňovat. Pacient má po každé aplikaci zlikvidovat jehlu.

Fiasp 100 jednotek/ml Penfill injekční roztok v zásobní vložce

Zásobní vložka (Penfill) je určena k použití s pery pro opakované použití od společnosti Novo Nordisk a s injekčními jehlami vyvinutými podle ISO normy pro jehly do per o délce 4 mm až 8 mm a rozměru 30G až 32G pouze pro subkutánní podání.

Jehly a zásobní vložky nesmí být s nikým sdíleny. Zásobní vložky se nesmí znovu naplňovat. Pacient má po každé aplikaci zlikvidovat jehlu.

Fiasp 100 jednotek/ml injekční roztok v injekční lahvičce

Jehly a injekční stříkačky nesmí být s nikým sdíleny. Pacient má po každé aplikaci zlikvidovat jehlu.

Podání pomoci CSII

Pokud je Fiasp vytažen z injekční lahvičky, lze jej použít v infuzní pumpě (CSII) po dobu maximálně 6 dnů, jak je popsáno v bodě 4.2 a v příbalové informaci. Hadičky s vnitřním povrchem z polyetyleny nebo polyolefinu byly testovány a byly shledány vhodnými pro použití s inzulínovou pumpou.

Intravenózní podání

Bylo prokázáno, že přípravek Fiasp je stabilní při pokojové teplotě po dobu 24 hodin v infuzních tekutinách, jako je injekční roztok chloridu sodného 9 mg/ml (0,9%) nebo 5% injekční roztok glukózy. Pro intravenózní podání lze v infuzních systémech použít přípravek Fiasp při koncentracích inzulínu aspart od 0,5 jednotky/ml do 1 jednotky/ml – s použitím polypropylenových infuzních vaků.

Fiasp 100 jednotek/ml PumpCart injekční roztok v zásobní vložce

Zásobní vložka nesmí být s nikým sdílena ani znovu naplňována.

Zásobní vložku (PumpCart) lze používat pouze s následujícími inzulínovými infuzními pumpovými systémy; s inzulínovými pumpami Accu-Chek Insight a YpsoPump. Hadičky s vnitřním povrchem z polyetyleny nebo polyolefinu byly testovány a byly shledány vhodnými pro použití s inzulínovou pumpou.

Likvidace

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLA

EU/1/16/1160/001
EU/1/16/1160/002
EU/1/16/1160/003

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

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 9. ledna 2017

Datum posledního prodloužení registrace: 18. srpna 2021

10. DATUM REVIZE TEXTU

08/2021

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>