

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Fiasp FlexTouch 100 unités/ml, solution injectable en stylo prérempli
Fiasp Penfill 100 unités/ml, solution injectable en cartouche
Fiasp 100 unités/ml, solution injectable en flacon
Fiasp PumpCart 100 unités/ml, solution injectable en cartouche

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

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

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

Chaque stylo prérempli contient 300 unités d'insuline aspartate dans une solution de 3 ml.

Fiasp Penfill 100 unités/ml, solution injectable en cartouche

Chaque cartouche contient 300 unités d'insuline aspartate dans une solution de 3 ml.

Fiasp 100 unités/ml, solution injectable en flacon

Chaque flacon contient 1 000 unités d'insuline aspartate dans une solution de 10 ml.

Fiasp PumpCart 100 unités/ml, solution injectable en cartouche

Chaque cartouche contient 160 unités d'insuline aspartate dans une solution de 1,6 ml.

*L'insuline aspartate 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 FlexTouch 100 unités/ml, solution injectable en stylo prérempli

Solution injectable (FlexTouch).

Fiasp Penfill 100 unités/ml, solution injectable en cartouche

Solution injectable (Penfill).

Fiasp 100 unités/ml, solution injectable en flacon

Solution injectable.

Fiasp PumpCart 100 unités/ml, solution injectable en cartouche

Solution injectable (PumpCart).

Solution aqueuse, incolore et limpide.

4. INFORMATIONS CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Traitement du diabète de l'adulte, des adolescents et des enfants âgés de 1 an et plus.

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 les adultes, les adolescents et les enfants, les besoins individuels quotidiens totaux en insuline peuvent varier et se situent généralement entre 0,5 et 1 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.

Le délai d'action rapide doit être pris en compte lors de la prescription de Fiasp (voir rubrique 5.1)

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 de l'objectif glycémique individuel, 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

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

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

Troubles hépatiques

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

Population pédiatrique

Fiasp peut être utilisé chez les adolescents et les enfants à partir de l'âge de 1 an (voir rubrique 5.1). Il n'existe aucune donnée clinique sur l'utilisation de Fiasp chez les enfants de moins de 2 ans.

Il est recommandé d'administrer Fiasp avant le repas (0 à 2 minutes), avec la flexibilité de l'administrer jusqu'à 20 minutes après le début du repas dans les situations comportant des incertitudes quant à la prise du repas.

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 strict, et un changement de dose 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 par injection dans la paroi abdominale ou le haut du bras (voir rubrique 5.2). Une rotation des sites d'injection devra toujours être effectuée au sein d'une même région afin de diminuer le risque de développer une lipodystrophie et une amyloïdose cutanée (voir rubriques 4.4 et 4.8).

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

Le stylo prérempli (FlexTouch) permet d'injecter de 1 à 80 unités par paliers de 1 unité.

FlexTouch est accompagné d'une notice comportant des instructions d'utilisation détaillées à suivre. Pour les instructions d'administration, voir « Instructions d'utilisation » à la fin de la notice.

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

Fiasp Penfill 100 unités/ml, solution injectable en cartouche

Administration avec un stylo d'insuline réutilisable

Si une administration au moyen d'une seringue ou une injection intraveineuse est nécessaire, il convient d'utiliser un flacon. Si une administration au moyen d'une pompe à perfusion est nécessaire, il convient d'utiliser un flacon ou une cartouche PumpCart (voir rubrique 6.6).

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 (unités-100 ou 100 unités/ml).

Perfusion sous-cutanée continue d'insuline (PSCI)

Fiasp, solution injectable en flacon, 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. 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.

Fiasp PumpCart 100 unités/ml, solution injectable en cartouche

Administration par PSCI

La cartouche (PumpCart) est à utiliser uniquement avec une pompe à perfusion d'insuline conçue pour être utilisée avec cette cartouche (voir rubrique 6.6).

Fiasp couvrira à la fois les besoins en insuline bolus (environ 50 %) et en insuline basale. Il peut être administré conformément aux instructions fournies par le fabricant de la pompe, de préférence dans l'abdomen. Le site de perfusion doit être alterné dans la même zone pour réduire le risque de lipodystrophie. Les patients utilisant la PSCI devront être formés à l'utilisation de la pompe et utiliser la tubulure adaptée à la pompe (voir rubrique 6.6). Le matériel de perfusion (tubulure et canule) doit être remplacé conformément aux instructions données dans la notice fournie avec le 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.

La cartouche (PumpCart) ne convient que pour les PSCI effectuées à l'aide d'une pompe adaptée à la perfusion d'insuline. Si une administration au moyen d'une seringue ou une injection intraveineuse est nécessaire, il convient d'utiliser un flacon.

Voie intraveineuse

Fiasp 100 unités/ml, solution injectable en flacon

Si nécessaire, Fiasp peut être administré par voie intraveineuse par des professionnels de santé.

Par voie intraveineuse, la concentration d'insuline asparte dans le système de perfusion doit être de 0,5 unité/ml à 1 unité/ml, en utilisant des poches de perfusion en polypropylène.

Fiasp ne doit pas être mélangé à d'autres insulines ou d'autres médicaments que ceux mentionnés à la rubrique 6.6. Pour les instructions sur la dilution du médicament avant administration, voir rubrique 6.6.

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

Traçabilité

Afin d'améliorer la traçabilité des médicaments biologiques, le nom et le numéro de lot du produit administré doivent être clairement enregistrés.

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.

Population pédiatrique

Une surveillance étroite de la glycémie est recommandée si ce médicament est administré après le début du dernier repas de la journée afin d'éviter une hypoglycémie nocturne.

Hyperglycémie et acidocétose diabétique

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.

Mésusage de PumpCart

La cartouche (PumpCart) est à utiliser uniquement avec une pompe à perfusion d'insuline conçue pour être utilisée avec cette cartouche. Elle ne doit pas être utilisée avec d'autres dispositifs non conçus pour la cartouche, car cela pourrait entraîner une dose incorrecte d'insuline et, par conséquent, une hyperglycémie ou une hypoglycémie (voir rubrique 6.6).

Affections de la peau et du tissu sous-cutané

Les patients doivent avoir pour instruction d'effectuer une rotation continue des sites d'injection afin de réduire le risque de développer une lipodystrophie et une amyloïdose cutanée. Il existe un risque potentiel d'absorption retardée de l'insuline et d'aggravation du contrôle de la glycémie suite à des injections d'insuline au niveau de sites présentant ces réactions. Il a été rapporté qu'un changement soudain du site d'injection vers une zone non affectée entraîne une hypoglycémie. La surveillance de la glycémie est recommandée après changement du site d'injection d'une zone affectée vers une zone non affectée, et un ajustement de la dose des médicaments antidiabétiques peut être envisagé.

En remplacement d'autres médicaments à base d'insuline

En cas de remplacement de type ou de marque d'insuline, le patient devra faire l'objet d'un suivi médical attentif. Les changements de concentration, de marque (fabricant), de type, d'origine (insuline animale, insuline humaine ou analogue de l'insuline humaine) et/ou de méthode de fabrication (ADN recombinant ou insuline d'origine animale) peuvent nécessiter un changement de dose. Les patients qui passent à Fiasp en remplacement d'un autre type d'insuline pourront nécessiter d'un changement du nombre d'injections quotidiennes ou une modification de la dose par rapport à leurs insulines habituelles.

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 pioglitazone et d'insuline

Des cas d'insuffisance cardiaque congestive ont été rapportés lorsque la pioglitazone 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 pioglitazone 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 pioglitazone 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 (23 mg) de sodium 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 dose 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 de 6 essais thérapeutiques confirmatoires terminés chez les adultes. Les catégories de fréquence sont définies selon les conventions suivantes : très fréquent (≥ 1/10) ; fréquent (≥ 1/100, < 1/10) ; peu fréquent (≥ 1/1 000, < 1/100) ; rare (≥ 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	Fréquence indéterminée
Affections du système immunitaire			Hypersensibilité	Réaction anaphylactique
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Hypoglycémie			
Affections de la peau et du tissu sous-cutané		Manifestations allergiques cutanées	Lipodystrophie	Amyloïdose cutanée†
Troubles généraux et anomalies au site d'administration		Réactions au site d'injection/de perfusion		

† El provenant de données après commercialisation.

Description de certains effets indésirables

Réactions allergiques

Les manifestations allergiques cutanées rapportées avec Fiasp (1,8 % vs. 1,5 % 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. 0,3 % avec le comparateur).

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.

Affections de la peau et du tissu sous-cutané

Une lipodystrophie (notamment la lipohypertrophie, la lipoatrophie) et une amyloïdose cutanée peuvent survenir au niveau du site d'injection et retarder l'absorption locale de l'insuline. Une lipodystrophie a été rapportée au site d'injection/de perfusion chez les patients traités par Fiasp (0,5 % vs. 0,2 % pour le comparateur). Une rotation continue des sites d'injection dans une zone donnée peut aider à diminuer ou à éviter ces réactions (voir rubrique 4.4).

Réactions au site d'injection/de perfusion

Des réactions au site d'injection (notamment rash, rougeur, inflammation, douleur et ecchymose) ont été rapportées chez les patients traités avec Fiasp (1,3 % vs. 1,0 % pour le comparateur). Chez les patients sous perfusion sous-cutanée continue d'insuline (N=261) : des réactions au site d'injection (notamment rougeur, inflammation, irritation, douleur, ecchymose et démangeaison) ont été rapportées chez les patients traités avec Fiasp (10,0 % vs 8,3 % pour le comparateur). Ces réactions sont habituellement légères et transitoires et disparaissent généralement lors de la poursuite du traitement.

Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité ont été étudiées dans le cadre d'un essai thérapeutique confirmatoire chez des enfants diabétiques de type 1 âgés de 2 à moins de 18 ans. Dans l'essai, 519 patients ont été traités avec Fiasp. Globalement, la fréquence, le type et la gravité des effets indésirables dans la population pédiatrique n'indiquent pas de différences par rapport aux données issues de la population adulte. Une lipodystrophie (comportant lipohypertrophie et lipoatrophie) au site d'injection a été rapportée plus souvent dans cet essai chez des patients pédiatriques par rapport aux essais menés chez l'adulte (voir ci-dessus). Dans la population pédiatrique, une lipodystrophie a été rapportée à une fréquence de 2,1 % pour Fiasp contre 1,6 % pour NovoRapid.

Autres 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 (≥ 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
Boîte Postale 97
B-1000 Bruxelles Madou
Site internet : www.notifierunefetindesirable.be
e-mail : adr@afmps.be

Luxembourg

Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy
Bâtiment de Biologie Moléculaire et de Biopathologie (BBB)
CHRU de Nancy – Hôpitaux de Brabois
Rue du Morvan
54511 VANDOEUVRE LES NANCY CEDEX
Tél. : (+33) 3 83 65 60 85 / 87
e-mail : crpv@chru-nancy.fr

ou

Direction de la Santé
Division de la Pharmacie et des Médicaments
20, rue de Bitbourg
L-1273 Luxembourg-Hamm
Tél. : (+352) 2478 5592
e-mail : pharmacovigilance@ms.etat.lu

Lien pour le formulaire : <https://guichet.public.lu/fr/entreprises/sectoriel/sante/medecins/notification-effets-indesirables-medicaments.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 B₃) 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]_{IC à 95 %}). 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.

Le délai d'action de Fiasp est plus rapide que celui de NovoRapid (voir rubrique 5.2), ce qui entraîne par conséquent une augmentation de l'effet hypoglycémiant précoce. Ce phénomène doit être considéré lors de la prescription de Fiasp.

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 randomisés d'efficacité et de sécurité (de 18 à 26 semaines de traitement) chez 2 068 patients adultes, dont 1 143 diabétiques de type 1 et 925 diabétiques de type 2. De plus, Fiasp a été étudié chez 777 patients pédiatriques diabétiques de type 1 dans le cadre d'un essai randomisé sur l'efficacité et la sécurité (26 semaines de traitement). Aucun enfant de moins de 2 ans n'a été randomisé dans l'essai.

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_{1c} ; l'amélioration de l'HbA_{1c} était statistiquement significative en faveur de Fiasp. Fiasp administré après le repas a atteint une réduction de l'HbA_{1c} 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 prandiale de Fiasp + insuline détémir	Administration post- prandiale de Fiasp + insuline détémir	Administration prandiale de NovoRapid + insuline détémir
n	381	382	380
HbA_{1c} (%)			
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
Différence estimée entre les traitements	-0,15 [-0,23 ; -0,07] ^{CE}	0,04 [-0,04 ; 0,12] ^D	
HbA_{1c} (mmol/mol)			
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
Différence estimée entre les traitements	-1,62 [-2,50 ; -0,73] ^{CE}	0,47 [-0,41 ; 1,36] ^D	
Excursion glycémique 2 heures après le repas (mmol/l)^A			
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
Différence estimée entre les traitements	-0,67 [-1,29 ; -0,04] ^{CE}	0,30 [-0,34 ; 0,93] ^D	
Excursion glycémique 1 heure après le repas (mmol/l)^A			
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
Différence estimée entre les traitements	-1,18 [-1,65 ; -0,71] ^{CE}	0,93 [0,46 ; 1,40] ^D	
Poids (kg)			
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
Différence estimée entre les traitements	0,12 [-0,30 ; 0,55] ^C	0,16 [-0,27 ; 0,58] ^D	
Taux observé d'hypoglycémies sévères ou confirmées par mesure glycémique^B par patient-année d'exposition (pourcentage de patients)			
	59,0 (92,7)	54,4 (95,0)	58,7 (97,4)
Taux estimé	1,01 [0,88 ; 1,15] ^C	0,92 [0,81 ; 1,06] ^D	

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 [].

^A Repas test

^B 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.

^C Différence entre Fiasp administré au moment du repas et NovoRapid administré au moment du repas

^D Différence entre Fiasp administré après le repas et NovoRapid administré au moment du repas

^E 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_{1c} 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_{1c} < 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]_{IC à 95 %}). 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_{1c} 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
n	345	344
HbA_{1c} (%)		
Inclusion → Fin de l'essai	8,0 → 6,6	7,9 → 6,6
Variation ajustée par rapport à l'inclusion	-1,38	-1,36
Différence estimée entre les traitements	-0,02 [-0,15 ; 0,10]	
HbA_{1c} (mmol/mol)		
Inclusion → Fin de l'essai	63,5 → 49,0	62,7 → 48,6
Variation ajustée par rapport à l'inclusion	-15,10	-14,86
Différence estimée entre les traitements	-0,24 [-1,60 ; 1,11]	
Excursion glycémique 2 heures après le repas (mmol/l)^A		
Inclusion → Fin de l'essai	7,6 → 4,6	7,3 → 4,9
Variation ajustée par rapport à l'inclusion	-3,24	-2,87
Différence estimée entre les traitements	-0,36 [-0,81 ; 0,08]	
Excursion glycémique 1 heure après le repas (mmol/l)^A		
Inclusion → Fin de l'essai	6,0 → 4,1	5,9 → 4,6
Variation ajustée par rapport à l'inclusion	-2,14	-1,55
Différence estimée entre les traitements	-0,59 [-1,09 ; -0,09] ^C	
Poids (kg)		
Inclusion → Fin de l'essai	89,0 → 91,6	88,3 → 90,8
Variation ajustée par rapport à l'inclusion	2,68	2,67
Différence estimée entre les traitements	0,00 [-0,60 ; 0,61]	
Taux observé d'hypoglycémies sévères ou confirmées par mesure glycémique^B par patient-année d'exposition (pourcentage de patients)		
	17,9 (76,8)	16,6 (73,3)
Taux estimé	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 [].

^A Repas test

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

^C 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_{1c} 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_{1c} < 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 essais cliniques contrôlés, 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]_{IC à 95 %} et -0,99 mmol/l [-1,95 ; -0,03]_{IC à 95 %}, respectivement).

Population pédiatrique

L'efficacité et la sécurité de Fiasp ont été étudiées dans le cadre d'un essai clinique randomisé 1:1:1 contrôlé par traitement actif chez des enfants et des adolescents diabétiques de type 1, âgés de 1 à 18 ans, pendant une période de 26 semaines (N = 777). Dans cet essai, l'efficacité et la sécurité de Fiasp administré au moment du repas (0 à 2 minutes avant le repas) ou après le repas (20 minutes après le début du repas) et de NovoRapid administré au moment du repas, tous deux utilisés en association avec l'insuline dégludec, ont été comparées.

Les patients du bras Fiasp au moment des repas comprenaient 16 enfants âgés de 2 à 5 ans, 100 enfants âgés de 6 à 11 ans et 144 adolescents âgés de 12 à 17 ans.

Les patients du bras NovoRapid administré après le repas comprenaient 16 enfants âgés de 2 à 5 ans, 100 enfants âgés de 6 à 11 ans et 143 adolescents âgés de 12 à 17 ans.

Fiasp administré au moment du repas a montré un contrôle glycémique supérieur à celui de NovoRapid administré au moment du repas sur l'évolution de l'HbA_{1c} (DET : -0,17 % [-0,30 ; -0,03]_{IC à 95 %}). Fiasp administré après le repas a montré un contrôle glycémique non inférieur par rapport à NovoRapid administré au moment du repas (DET : 0,13 % [-0,01 ; 0,26]_{IC à 95 %}).

Fiasp administré au moment du repas a montré une amélioration statistiquement significative de l'incrément glycémique post prandial à 1 heure après les trois repas principaux par rapport à NovoRapid (mesuré par auto-contrôle glycémique). Pour Fiasp administré après le repas, cette comparaison était en faveur de NovoRapid administré au moment du repas.

Aucune augmentation du risque global d'hypoglycémie sévère ou d'hypoglycémie confirmée n'a été observée par rapport à NovoRapid.

Les effets observés et les profils de sécurité étaient comparables entre tous les groupes d'âge.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

Fiasp est une formulation d'insuline aspartate prandiale à laquelle l'ajout de nicotinamide (vitamine B₃) 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.

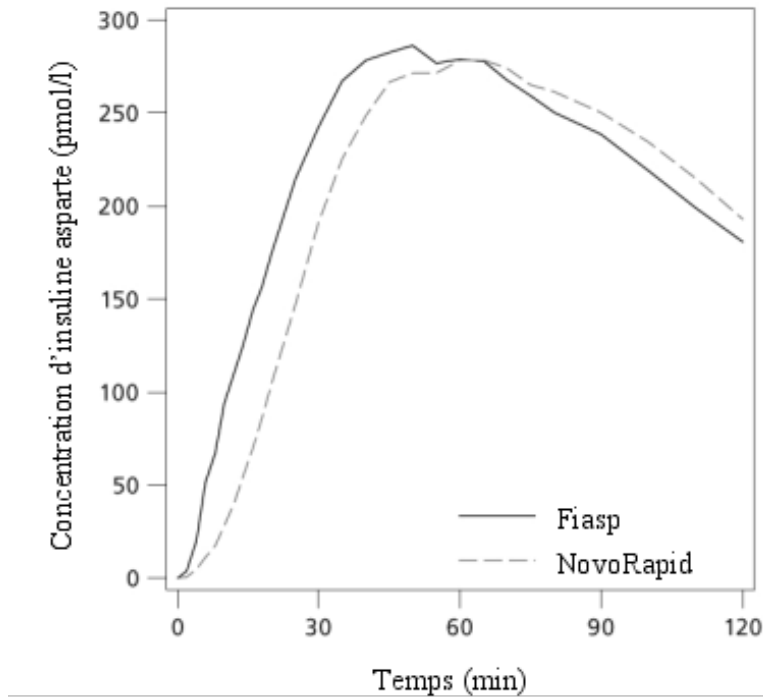


Figure 1 : Profil moyen de l'insuline après une injection sous-cutanée chez des patients diabétiques de type 1

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 aspartate 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).

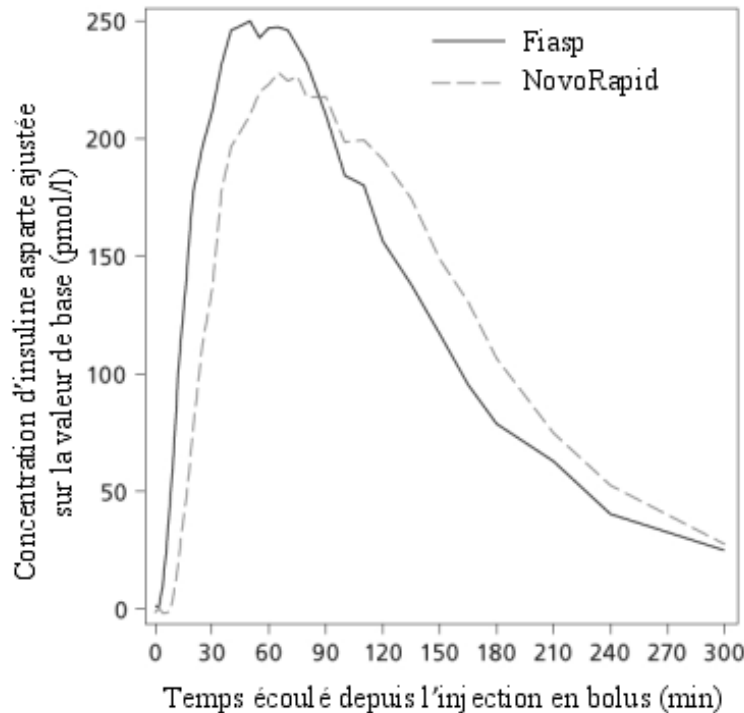


Figure 2 : Profils moyens de l'insuline chez des patients diabétiques de type 1 avec une PSCI corrigée pour la perfusion d'insuline basale (0 à 5 heures)

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 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 différents essais 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 B₃)
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 6.6.

6.3 Durée de conservation

30 mois.

Fiasp FlexTouch 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 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 Penfill 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 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 (en incluant le temps passé dans le réservoir de la pompe, voir rubrique 6.6). 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.

Fiasp PumpCart 100 unités/ml, solution injectable en cartouche

Après la première ouverture, ou gardé sur soi en réserve, le médicament peut être conservé pendant 2 semaines au maximum à une température ne dépassant pas 30°C. Par la suite, il peut être utilisé jusqu'à 7 jours à une température ne dépassant pas 37 °C dans une pompe à perfusion d'insuline conçue pour être utilisée avec cette cartouche (voir rubrique 6.6). 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.

6.4 Précautions particulières de conservation

Fiasp FlexTouch 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 Penfill 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.

Fiasp PumpCart 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.

Pour les conditions de conservation après première ouverture du médicament ou gardé sur soi en réserve, voir la rubrique 6.3.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Fiasp FlexTouch 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 Penfill 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).

Fiasp PumpCart 100 unités/ml, solution injectable en cartouche

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

Chaque cartouche contient 1,6 ml de solution.

Boîtes de 5 cartouches ou emballage multiple contenant 25 cartouches (5 boîtes de 5).

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.

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

Le stylo prérempli (FlexTouch) est conçu pour être utilisé avec les aiguilles d'injection développées conformément à la norme ISO pour les aiguilles de stylo d'une longueur comprise entre 4 mm et 8 mm et d'un calibre compris entre 30 G et 32 G, pour injection sous-cutanée uniquement. Les aiguilles et les stylos préremplis ne doivent pas être partagés. La cartouche ne doit pas être rereplie. Le patient doit jeter l'aiguille après chaque injection.

Fiasp Penfill 100 unités/ml, solution injectable en cartouche

La cartouche (Penfill) est conçue pour être utilisée avec les stylos d'insuline réutilisables Novo Nordisk et les aiguilles d'injection développées conformément à la norme ISO pour les aiguilles de stylo d'une longueur comprise entre 4 mm et 8 mm et d'un calibre compris entre 30 G et 32 G, pour injection sous-cutanée uniquement. Les aiguilles et les cartouches ne doivent pas être partagées. La cartouche ne doit pas être rereplie. Le patient doit jeter l'aiguille après chaque injection.

Fiasp 100 unités/ml, solution injectable en flacon

Les aiguilles et les seringues ne doivent pas être partagées. Le patient doit jeter l'aiguille après chaque injection.

Administration par PSCI

Lorsque Fiasp est prélevé d'un flacon, il peut être utilisé dans une pompe à perfusion (PSCI) pendant 6 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.

Voie intraveineuse

Fiasp restait stable à température ambiante pendant 24 heures dans des solutés de perfusion tels qu'une solution injectable de chlorure de sodium à 9 mg/ml (0,9 %) ou une solution injectable de glucose à 5 %. Par voie intraveineuse, la concentration d'insuline aspartate dans le système de perfusion doit être de 0,5 unité/ml à 1 unité/ml – en utilisant des poches de perfusion en polypropylène.

Fiasp PumpCart 100 unités/ml, solution injectable en cartouche

La cartouche ne doit pas être partagée et rereplie.

La cartouche (PumpCart) est à utiliser uniquement avec les pompes à perfusion d'insuline suivantes : les pompes à insuline Accu-Chek Insight et YpsoPump. 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
EU/1/16/1160/012
EU/1/16/1160/013

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

Date de première autorisation : 09 janvier 2017
Date du dernier renouvellement :

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

08/2021

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