

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

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

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

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

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

Elke voorgevulde pen bevat 300 eenheden insuline aspart in 3 ml oplossing.

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

Elke patroon bevat 300 eenheden insuline aspart in 3 ml oplossing.

Fiasp 100 eenheden/ml oplossing voor injectie in een injectieflacon

Elke injectieflacon bevat 1.000 eenheden insuline aspart in 10 ml oplossing.

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

Elke patroon bevat 160 eenheden insuline aspart in 1,6 ml oplossing.

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

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

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

Oplossing voor injectie (FlexTouch).

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

Oplossing voor injectie (Penfill).

Fiasp 100 eenheden/ml oplossing voor injectie in een injectieflacon

Oplossing voor injectie.

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

Oplossing voor injectie (PumpCart).

Heldere, kleurloze, waterige oplossing.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Behandeling van diabetes mellitus bij volwassenen, adolescenten en kinderen van 1 jaar en ouder.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

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

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

De individuele totale dagelijkse insulinebehoefte bij volwassenen, adolescenten en kinderen kan variëren en ligt gewoonlijk tussen 0,5 en 1 eenheid/kg/dag. Bloedglucosecontrole en dosisaanpassing van de insuline worden aanbevolen om optimale glykemische controle te bereiken.

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

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

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

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

De snel intredende werking moet worden overwogen wanneer Fiasp wordt voorgeschreven (zie rubriek 5.1).

Starten

Patiënten met diabetes mellitus type 1

De aanbevolen startdosis bij insuline-naïeve patiënten met diabetes type 1 is ongeveer 50% van de totale dagelijkse insulinedosis en dient over de maaltijden te worden verdeeld op basis van de hoeveelheid en samenstelling van de maaltijden. De rest van de totale dagelijkse dosis insuline dient

te worden toegediend in de vorm van middellang- of langwerkende insuline. Als algemene regel geldt dat voor het berekenen van de totale dagelijkse startdosis insuline voor insuline-naïeve patiënten met diabetes type 1 kan worden uitgegaan van 0,2 tot 0,4 eenheden insuline per kilogram lichaamsgewicht.

Patiënten met diabetes mellitus type 2

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

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

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

Tabel 1. Dosisaanpassing

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

Specifieke doelgroepen

Oudere patiënten (≥ 65 jaar)

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

Nierinsufficiëntie

Nierinsufficiëntie kan de insulinebehoefte van de patiënt verlagen. Bij patiënten met nierinsufficiëntie dient de glucosespiegel vaker te worden gecontroleerd en dient de dosis individueel te worden aangepast (zie rubriek 5.2).

Leverinsufficiëntie

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

Pediatrische patiënten

Fiasp kan worden gebruikt bij adolescenten en kinderen van 1 jaar en ouder (zie rubriek 5.1). Er is geen klinische ervaring met het gebruik van Fiasp bij kinderen jonger dan 2 jaar.

Het wordt aanbevolen om Fiasp 0 tot 2 minuten voor het begin van de maaltijd toe te dienen, echter in situaties waarbij er onzekerheid is over de maaltijdinname is het tijdstip van toediening flexibel tot maximaal 20 minuten na het begin van de maaltijd.

Overschakelen van andere insulines

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

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

Wijze van toediening

Subcutane injectie

Het wordt aanbevolen om Fiasp subcutaan toe te dienen door middel van een injectie in de buikwand of de bovenarm (zie rubriek 5.2). De injectieplaatsen dienen altijd te worden afgewisseld binnen eenzelfde gebied om het risico op lipodystrofie en cutane amyloïdose te beperken (zie rubriek 4.4 en 4.8).

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

De voorgevulde pen (FlexTouch) levert 1–80 eenheden, in stappen van 1 eenheid.

FlexTouch wordt geleverd met een bijsluiters met gedetailleerde gebruiksinstructies die moeten worden opgevolgd. Voor instructies over toediening, zie "Gebruiksaanwijzing voor Fiasp FlexTouch" aan het einde van de bijsluiters.

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

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

Toediening met een herbruikbare insulinepen

Als toediening met een injectiespuit of intraveneuze injectie noodzakelijk is, moet een injectieflacon worden gebruikt. Indien toediening via een infusiepomp noodzakelijk is, moet een injectieflacon of een PumpCart patroon worden gebruikt (zie rubriek 6.6).

Fiasp 100 eenheden/ml oplossing voor injectie in een injectieflacon

Toediening met een spuit

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

Continue subcutane insuline-infusie (CSII)

Fiasp oplossing voor injectie in een injectieflacon kan worden gebruikt voor CSII in pompen die geschikt zijn voor insuline-infusie en zal voorzien in zowel de behoefte aan bolusinsuline (ongeveer 50%) als basale insuline. Het kan worden toegediend volgens de instructies van de fabrikant van de pomp, bij voorkeur in de buik. Bij gebruik in een insuline-infusiepomp mag het niet worden verdund of gemengd met andere geneesmiddelen die insuline bevatten.

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

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

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

Toediening via CSII

De patroon (PumpCart) is alleen voor gebruik met een insuline-infusiepompstelsel dat ontwikkeld is voor gebruik met deze patroon (zie rubriek 6.6).

Fiasp voorziet in zowel de behoefte aan bolusinsuline (ongeveer 50%) als aan de basale insulinebehoefte. Het kan worden toegediend volgens de instructies van de fabrikant van de pomp, bij voorkeur in de buik. De infusieplaats moet worden afgewisseld binnen eenzelfde gebied om de kans op lipodystrofie te verminderen.

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

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

De patroon (PumpCart) is alleen geschikt voor CSII in pompstelsels die geschikt zijn voor insuline-infusie. Indien toediening via een injectiespuit of intraveneuze injectie noodzakelijk is, moet een injectieflacon worden gebruikt.

Intraveneus gebruik

Fiasp 100 eenheden/ml oplossing voor injectie in een injectieflacon

Zo nodig kan Fiasp intraveneus worden toegediend door beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg.

Voor intraveneus gebruik moet het middel worden gebruikt in concentraties van 0,5 eenheid/ml tot 1 eenheid/ml insuline aspart in infusiesystemen, met behulp van infusiezakken van polypropyleen.

Fiasp mag niet worden gemengd met andere insulines of met andere geneesmiddelen uitgezonderd de geneesmiddelen die vermeld worden in rubriek 6.6. Voor instructies over verdunning van het geneesmiddel voor toediening, zie rubriek 6.6.

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

4.3 Contra-indicaties

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

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Terugvinden herkomst

Om het terugvinden van de herkomst van biologics te verbeteren moeten de naam en het batchnummer van het toegediende product goed geregistreerd worden.

Hypoglykemie

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

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

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

waarschuwingssymptomen kunnen bij patiënten die langdurig diabetes hebben, verdwijnen.

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

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

Pediatrische patiënten

Nauwlettende controle van bloedglucosespiegels wordt aanbevolen wanneer dit geneesmiddel na het begin van de laatste maaltijd van de dag wordt toegediend om nachtelijke hypoglykemie te vermijden.

Hyperglykemie en diabetische ketoacidose

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

Continue subcutane insuline-infusie (CSII)

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

Verkeerd gebruik van PumpCart

De patroon (PumpCart) is alleen bestemd voor gebruik met een insuline-infusiepompstelsel dat ontworpen is voor gebruik met deze patroon. Het mag niet worden gebruikt met andere hulpmiddelen die niet ontworpen zijn voor de patroon, omdat dit kan leiden tot een onjuiste insulinedosering en daaropvolgende hyper- of hypoglykemie (zie rubriek 6.6).

Huid- en onderhuidaandoeningen

Patiënten moeten worden geïnstrueerd om de injectieplaats telkens af te wisselen om het risico op het ontstaan van lipodystrofie en cutane amyloidose te beperken. Er bestaat een potentieel risico op vertraagde insuline-absorptie en verslechterde glykemische regulatie na insuline-injecties op plaatsen waar deze reacties optreden. Er is gemeld dat een plotselinge verandering van injectieplaats naar een niet-aangedaan gebied resulteerde in hypoglykemie. Controle van de bloedglucosespiegel wordt aanbevolen na de verandering van injectieplaats van een aangedaan naar een niet-aangedaan gebied, en dosisaanpassing van antidiabetica kan worden overwogen.

Overschakelen van andere geneesmiddelen met insuline

Het overschakelen van een patiënt op een ander type of merk insuline moet geschieden onder strikt medisch toezicht. Veranderingen in sterkte, merk (fabrikant), type, oorsprong (dierlijke of humane insuline of humane insuline-analoog) en/of productiemethode (recombinant-DNA versus insuline van dierlijke oorsprong) kunnen een wijziging van de dosis noodzakelijk maken. Het is mogelijk dat patiënten die van een ander insulinetype zijn overgeschakeld op Fiasp, een andere dosis nodig hebben dan met de geneesmiddelen met insuline die ze voorheen gebruikten.

Bijkomende aandoeningen

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

Combinatie van pioglitazon en insulines

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

Starten met insuline en intensivering van de glucoseregulatie

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

Insuline-antilichamen

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

Vermijden van onbedoelde verwisselingen/medicatiefouten

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

Patiënten moeten het aantal eenheden van de dosis visueel controleren alvorens deze toe te dienen. Daarom is het een vereiste voor patiënten die zichzelf injecteren, dat ze de dosisschaalverdeling kunnen lezen. Patiënten die blind of slechtziend zijn, moeten geïnstrueerd worden om altijd ondersteuning te vragen van een ander persoon met goed gezichtsvermogen en die geoefend is in het toedienen van insulines.

Reizen tussen verschillende tijdzones

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

Hulpstoffen

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

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

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

De volgende stoffen kunnen de insulinebehoefte verlagen:

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

De volgende stoffen kunnen de insulinebehoefte van de patiënt verhogen:

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

Bètablokkers kunnen de symptomen van hypoglykemie maskeren.

Octreotide/lanreotide kan de insulinebehoefte verhogen of verlagen.

Alcohol kan het hypoglykemisch effect van insuline versterken of verminderen.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Fiasp kan tijdens de zwangerschap worden gebruikt.

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

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

Borstvoeding

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

Vruchtbaarheid

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

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

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

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

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

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

Lijst met bijwerkingen in tabelvorm

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

Tabel 2. Bijwerkingen gemeld in klinische studies

MedDRA systeem/orgaanklasse	Zeer vaak	Vaak	Soms	Niet bekend
Immuunsysteem-aandoeningen			Overgevoeligheid	Anafylactische reacties
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	Hypoglykemie			
Huid- en onderhuidaandoeningen		Allergische huidreacties	Lipodystrofie	Cutane amyloïdose†
Algemene aandoeningen en toedieningsplaats-stoornissen		Reacties op de injectie-/infusieplaats		

† ADR (*Adverse Drug Reaction*) afkomstig van postmarketing bronnen.

Beschrijving van een geselecteerd aantal bijwerkingen

Allergische reacties

Allergische huidreacties die zijn gemeld bij het gebruik van Fiasp (1,8% t.o.v. 1,5% voor de comparator), zijn onder meer eczeem, rash, rash pruritus, urticaria en dermatitis.

Met Fiasp werden soms gegeneraliseerde overgevoelighedsreacties (verschijnselen: gegeneraliseerde huidrash en gezichtsoedeem) gemeld (0,2% t.o.v. 0,3% voor de comparator).

Hypoglykemie

Hypoglykemie kan optreden wanneer de insulinedosis te hoog is ten opzichte van de insulinebehoefte. Ernstige hypoglykemie kan leiden tot verlies van het bewustzijn en/of convulsies en kan een tijdelijke of permanente beschadiging van de hersenfunctie of zelfs de dood tot gevolg hebben. De symptomen van hypoglykemie treden meestal plotseling op. Deze symptomen kunnen zijn: koud zweet, een koude bleke huid, vermoeidheid, zenuwachtigheid of tremor, angstgevoelens, ongewone vermoeidheid of zwakte, verwardheid, concentratiestoornissen, sufheid, overmatig hongergevoel, visusstoornissen, hoofdpijn, misselijkheid en hartkloppingen (zie rubriek 4.4 en 5.1). Hypoglykemie kan eerder optreden na een injectie of infusie met Fiasp vergeleken met andere maaltijdinsulines vanwege de eerder intredende werking.

Huid- en onderhuidaandoeningen

Lipodystrofie (waaronder lipohypertrofie, lipoatrofie) en cutane amyloïdose kunnen optreden op de injectieplaats en kunnen de plaatselijke insuline-absorptie vertragen. Lipodystrofie werd gemeld op de injectie-/infusieplaats bij patiënten die met Fiasp werden behandeld (0,5% t.o.v. 0,2% bij de comparator). Het continue afwisselen van de injectieplaats binnen eenzelfde gebied kan helpen deze reacties te verminderen of te voorkomen (zie rubriek 4.4).

Reacties op de injectie-/infusieplaats

Reacties op de injectieplaats (waaronder rash, roodheid, ontsteking, pijn en blauwe plekken) werden gemeld bij patiënten die met Fiasp werden behandeld (1,3% t.o.v. 1,0% bij de comparator). Bij patiënten die CSII gebruiken (N=261): infusieplaatsreacties (waaronder roodheid, ontsteking, irritatie, pijn, blauwe plekken en jeuk) werden gemeld bij patiënten die met Fiasp werden behandeld (10,0% t.o.v. 8,3% bij de comparator). Deze reacties zijn gewoonlijk mild en voorbijgaand van aard en verdwijnen normaliter tijdens het voortzetten van de behandeling.

Pediatrische patiënten

Veiligheid en werkzaamheid zijn onderzocht in een therapeutische bevestigingsstudie bij kinderen van 2 tot 18 jaar oud met diabetes type 1. In de studie werden 519 patiënten behandeld met Fiasp. In het algemeen wijzen frequentie, type en ernst van bijwerkingen bij pediatrische patiënten niet op verschillen met de ervaringen bij volwassen patiënten. Lipodystrofie (inclusief lipohypertrofie, lipoatrofie) op de injectieplaats werd vaker gerapporteerd in deze studie met pediatrische patiënten in vergelijking met studies bij volwassenen (zie hierboven). Bij pediatrische patiënten werd lipodystrofie gerapporteerd met een frequentie van 2,1% bij Fiasp versus 1,6% bij NovoRapid.

Andere specifieke doelgroepen

Gebaseerd op de resultaten van klinische studies met insuline aspart over het algemeen, wijzen de frequentie, type en ernst van bijwerkingen

waargenomen bij oudere patiënten en bij patiënten met nier- of leverinsufficiëntie niet op enig verschil vergeleken met de uitgebreidere ervaring in de algemene populatie. Het veiligheidsprofiel bij zeer oude patiënten (≥ 75 jaar) of patiënten met matig ernstige tot ernstige nierinsufficiëntie of leverinsufficiëntie is beperkt. Fiasp werd toegediend aan oudere patiënten om de farmacokinetische eigenschappen te onderzoeken (zie rubriek 5.2).

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

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

België

Federaal agentschap voor geneesmiddelen en gezondheidsproducten

Afdeling Vigilantie

Postbus 97

B-1000 Brussel Madou

Website: www.eenbijwerkingmelden.be

e-mail: adr@fagg.be

4.9 Overdosering

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

- Episoden van milde hypoglykemie kunnen worden behandeld door orale toediening van glucose of andere suikerhoudende producten. Het wordt daarom aanbevolen dat de diabetespatiënt altijd glucosehoudende producten bij zich heeft.
- Episoden van ernstige hypoglykemie, waarbij de patiënt niet in staat is zichzelf te behandelen, kunnen worden behandeld met glucagon (0,5 tot 1 mg), dat intramusculair of subcutaan wordt toegediend door iemand die daarin geoefend is, of door intraveneuze toediening van glucose door beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg. Glucose moet intraveneus worden toegediend wanneer de patiënt niet binnen 10 tot 15 minuten reageert op glucagon. Om een recidief te voorkomen, wordt het aanbevolen de patiënt oraal koolhydraten toe te dienen wanneer deze weer bij bewustzijn is.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

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

Werkingsmechanisme

Fiasp is een snelwerkende formulering van insuline aspart.

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

Farmacodynamische effecten

Fiasp is een maaltijdinsuline-aspartformulering die, door de toevoeging van niacinamide (vitamine B₃), resulteert in een snellere initiële absorptie van insuline vergeleken met NovoRapid.

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

De werking van Fiasp treedt eerder in vergeleken met NovoRapid (zie rubriek 5.2), wat leidt tot een daaropvolgend verhoogd vroeg glucoseverlagend effect. Dit moet worden overwogen wanneer Fiasp wordt voorgeschreven.

De werkingsduur van Fiasp was korter vergeleken met NovoRapid en hield 3 tot 5 uur aan.

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

Klinische werkzaamheid en veiligheid

Fiasp is onderzocht bij 2068 volwassen patiënten met diabetes type 1 (1143 patiënten) en diabetes type 2 (925 patiënten) in drie gerandomiseerde studies naar de werkzaamheid en veiligheid (18-26 behandelweken). Ook werd Fiasp onderzocht bij 777 pediatrische patiënten met diabetes type 1 in een gerandomiseerde studie naar de werkzaamheid en veiligheid (26 behandelweken). Er werden geen kinderen jonger dan 2 jaar gerandomiseerd in de studie.

Patiënten met diabetes mellitus type 1

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

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

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

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

^A Maaltijdtest

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

^C Het verschil geldt voor Fiasp voor maaltijd – NovoRapid voor maaltijd

^D Het verschil geldt voor Fiasp na maaltijd – NovoRapid voor maaltijd

^E Statistisch significant in het voordeel van Fiasp voor maaltijd

33,3% van de patiënten die werden behandeld met Fiasp voor de maaltijd, bereikte een streefwaarde HbA_{1c}-streefwaarde < 7% vergeleken

met 23,3% van de patiënten die werden behandeld met Fiasp na de maaltijd en 28,2% van de patiënten die werden behandeld met NovoRapid voor de maaltijd. De geschatte kans op het bereiken van $HbA_{1c} < 7\%$ was statistisch significant groter bij gebruik van Fiasp voor de maaltijd dan bij gebruik van NovoRapid voor de maaltijd (odds ratio: 1,47 [1,02; 2,13]_{95%- BI}). Er werd geen statistisch significant verschil aangetoond tussen Fiasp na de maaltijd en NovoRapid voor de maaltijd.

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

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

Patiënten met diabetes mellitus type 2

Bevestigd werd dat de verlaging in HbA_{1c} vanaf de uitgangswaarde tot aan het einde van de studie niet-inferieur was aan de verlaging die werd bereikt met NovoRapid (tabel 4).

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

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

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

^A Maaltijdtest

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

^C Statistisch significant in het voordeel van Fiasp

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

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

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

Ouderen

In de drie gecontroleerde klinische studies waren 192 van de 1.219 (16%) met Fiasp behandelde patiënten met diabetes type 1 of diabetes type 2 $\geq$ 65 jaar en waren 24 van de 1.219 patiënten (2%) $\geq$ 75 jaar. Over het algemeen werden er geen verschillen in de veiligheid of werkzaamheid gezien tussen oudere patiënten en jongere patiënten.

Continue subcutane insuline-infusie (CSII)

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

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

Pediatrische patiënten

De werkzaamheid en veiligheid van Fiasp zijn onderzocht in een 1:1:1 gerandomiseerde klinische studie met werkzame controle bij kinderen en adolescenten met diabetes type 1, in de leeftijd 1 tot 18 jaar, gedurende 26 weken (N=777). In deze studie werden de werkzaamheid en veiligheid van Fiasp toegediend vlak voor de maaltijd (0-2 minuten voor de maaltijd) of toegediend na de maaltijd (20 minuten na het begin van de maaltijd) en van NovoRapid toegediend vlak voor de maaltijd vergeleken, beide werden gebruikt in combinatie met insuline degludec.

In de Fiasp voor de maaltijd-arm werden de volgende patiënten geïnccludeerd, 16 kinderen in de leeftijd 2-5 jaar, 100 kinderen in de leeftijd 6-11 jaar en 144 adolescenten in de leeftijd 12-17 jaar.

In de Fiasp na de maaltijd-arm werden de volgende patiënten geïnccludeerd, 16 kinderen in de leeftijd 2-5 jaar, 100 kinderen in de leeftijd 6-11 jaar en 143 adolescenten in de leeftijd 12-17 jaar.

Fiasp toegediend vlak voor de maaltijd toonde superieure glykemische controle vergeleken met NovoRapid vlak voor de maaltijd, ten aanzien van verandering in HbA_{1c} (geschat verschil in de behandeling, ETD: -0,17% [-0,30; -0,03]_{95% BI}). Fiasp toegediend na de maaltijd toonde non-inferieure glykemische controle vergeleken met NovoRapid vlak voor de maaltijd (ETD: 0,13% [-0,01; 0,26]_{95% BI}).

Fiasp vlak voor de maaltijd toonde een statistisch significante verbetering in de gemiddelde postprandiale glucoseverhoging na 1 uur bij de drie hoofdmaaltijden vergeleken met NovoRapid (gemeten met SMPG). Voor Fiasp na de maaltijd was deze vergelijking in het voordeel van NovoRapid vlak voor de maaltijd.

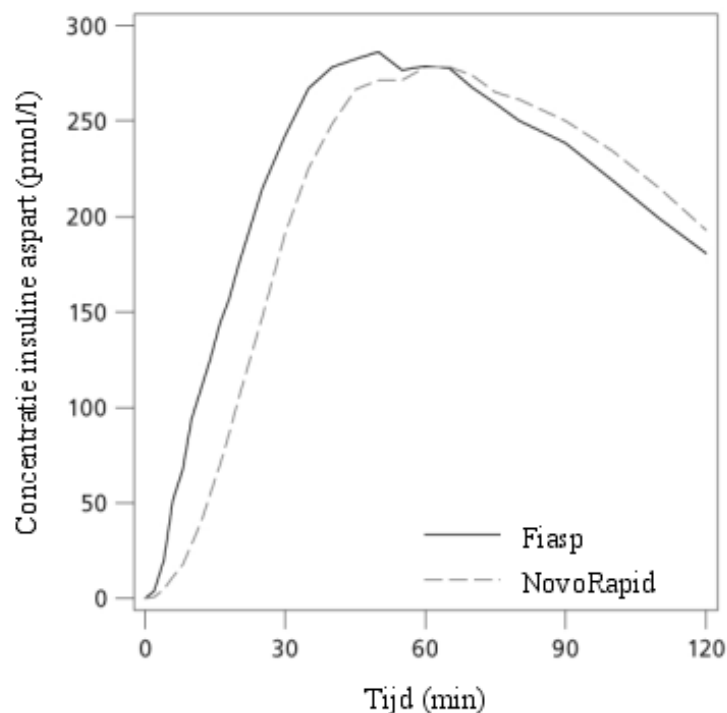
Over het algemeen werd er geen verhoogd risico op ernstige of aan de hand van de bloedglucosespiegel bevestigde hypoglykemie gezien in vergelijking met NovoRapid.

De waargenomen effecten en het veiligheidsprofiel waren vergelijkbaar tussen alle leeftijdsgroepen.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

Fiasp is een maaltijdinsuline-aspartformulering waarin de toevoeging van niacinamide (vitamine B₃) resulteert in een snellere initiële absorptie van insuline. De insuline verscheen ongeveer 4 minuten na toediening in de circulatie (afbeelding 1). Het verscheen tweemaal zo snel (overeenkomend met 5 minuten eerder) en de tijd tot 50% van de maximale concentratie was 9 minuten korter bij Fiasp vergeleken met NovoRapid. In de eerste 15 minuten was viermaal zoveel insuline beschikbaar en in de eerste 30 minuten tweemaal zoveel insuline.



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

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

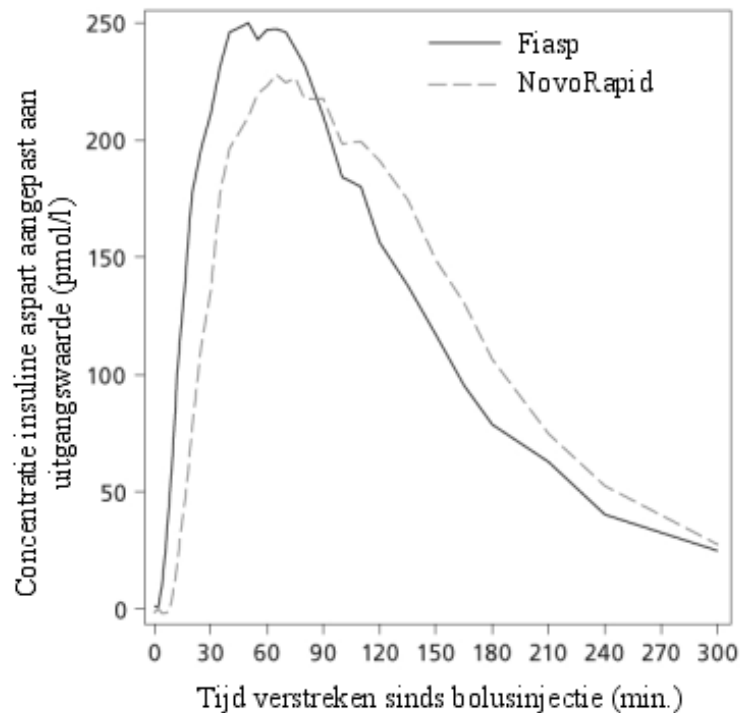
De totale blootstelling en maximale concentratie insuline neemt proportioneel toe met een toenemende subcutane Fiasp-dosis binnen de therapeutische dosisgrenzen.

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

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

Continue subcutane insuline-infusie (CSII)

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



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

Distributie

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

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

Biotransformatie

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

Eliminatie

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

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

Specifieke doelgroepen

Ouderen

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

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

Geslacht

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

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

Obesitas

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

Ras en etniciteit

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

Leverinsufficiëntie

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

Nierinsufficiëntie

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

Pediatrische patiënten

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

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

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

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

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Fenol
Metacresol
Glycerol
Zinkacetaat
Dinatriumfosfaatdihydraat
Argininehydrochloride
Niacinamide (vitamine B₃)
Zoutzuur (voor pH-aanpassing)
Natriumhydroxide (voor pH-aanpassing)
Water voor injecties

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Het geneesmiddel mag niet verdund of gemengd worden met andere geneesmiddelen behalve infusievloeistoffen zoals beschreven in rubriek 6.6.

6.3 Houdbaarheid

30 maanden.

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

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

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

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

Fiasp 100 eenheden/ml oplossing voor injectie in een injectieflacon

Na ingebruikname mag het geneesmiddel maximaal 4 weken worden bewaard (inclusief de tijd in het pompreservoir, zie rubriek 6.6). Bewaren beneden 30°C. Kan worden bewaard in de koelkast (2°C-8°C). Niet in de vriezer bewaren. De injectieflacon in de buitenverpakking bewaren ter bescherming tegen licht.

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

Na ingebruikname of wanneer meegenomen als reserve kan het geneesmiddel worden bewaard gedurende maximaal 2 weken beneden 30°C. Daarna kan het worden gebruikt gedurende maximaal 7 dagen beneden 37°C in een insuline-infusiepompstelsel dat ontwikkeld is voor gebruik met deze patroon (zie rubriek 6.6). Niet in de koelkast bewaren. Niet in de vriezer bewaren. Als de patroon wordt meegenomen als reserve en niet wordt gebruikt, moet de patroon in de buitenverpakking worden bewaard ter bescherming tegen licht.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

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

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

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

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

Fiasp 100 eenheden/ml oplossing voor injectie in een injectieflacon

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

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

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

Voor bewaarcondities na ingebruikname van het geneesmiddel of wanneer meegenomen als reserve, zie rubriek 6.3.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

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

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

Elke voorgevulde pen bevat 3 ml oplossing.

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

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

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

Elke patroon bevat 3 ml oplossing.

Verpakkingsgrootten van 5 en 10 patronen.

Fiasp 100 eenheden/ml oplossing voor injectie in een injectieflacon

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

Elke injectieflacon bevat 10 ml oplossing.

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

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

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

Elke patroon bevat 1,6 ml oplossing.

Verpakkingsgrootten van 5 patronen en een multiverpakking van 25 (5 verpakkingen van 5) patronen.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

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

Fiasp dat bevroren is geweest, mag niet worden gebruikt.

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

De voorgevulde pen (FlexTouch) is ontworpen om te worden gebruikt met injectienaalden ontwikkeld volgens de ISO-pennaaldstandaard met een lengte tussen 4 mm en 8 mm en een dikte tussen 30G en 32G uitsluitend bestemd voor subcutane injectie. Naalden en voorgevulde pennen mogen niet worden gedeeld. De patroon mag niet opnieuw worden gevuld. De patiënt moet na elke injectie de naald weggooien.

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

De patroon (Penfill) is ontworpen om te worden gebruikt met herbruikbare Novo Nordisk insulinepennen en injectienaalden ontwikkeld volgens de ISO-pennaaldstandaard met een lengte tussen 4 mm en 8 mm en een dikte tussen 30G en 32G uitsluitend bestemd voor subcutane injectie. Naalden en patronen mogen niet worden gedeeld. De patroon mag niet opnieuw worden gevuld. De patiënt moet na elke injectie de naald weggooien.

Fiasp 100 eenheden/ml oplossing voor injectie in een injectieflacon

Naalden en spuiten mogen niet worden gedeeld.
De patiënt moet na elke injectie de naald weggooien.

Toediening via CSII

Wanneer Fiasp uit een injectieflacon wordt opgetrokken, kan het gedurende maximaal 6 dagen worden gebruikt in een infusiepomp (CSII), zoals beschreven in rubriek 4.2 en in de bijsluiter. Slangen waarvan het binnenoppervlak is vervaardigd uit polyethyleen of polyolefine zijn na beoordeling verenigbaar bevonden met pompgebruik.

Intraveneus gebruik

Van Fiasp is aangetoond dat het stabiel is bij kamertemperatuur gedurende 24 uur in de infusievloeistoffen zoals natriumchloride 9 mg/ml (0,9%) oplossing voor injectie of 5% glucose-oplossing voor injectie. Voor intraveneus gebruik moet het worden gebruikt in concentraties van 0,5 eenheid/ml tot 1 eenheid/ml insuline aspart in infusiesystemen, met infusiezakken van polypropyleen.

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

De patroon mag niet worden gedeeld of opnieuw worden gevuld.

De patroon (PumpCart) is alleen voor gebruik met de volgende insuline-infusiepompssystemen: de Accu-Chek Insight en YpsoPump insulinepompen. Slangen waarvan het binnenoppervlak is vervaardigd uit polyethyleen of polyolefine zijn na beoordeling verenigbaar bevonden met pompgebruik.

Verwijdering

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

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

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

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

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

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 09 januari 2017
Datum van laatste verlenging:

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

08/2021

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