

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Fiasp® 100 Einheiten/ml FlexTouch® Injektionslösung im Fertigpen
 Fiasp® 100 Einheiten/ml Penfill® Injektionslösung in einer Patrone
 Fiasp® 100 Einheiten/ml Injektionslösung in einer Durchstechflasche
 Fiasp® 100 Einheiten/ml PumpCart® Injektionslösung in einer Patrone

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 ml Lösung enthält 100 Einheiten Insulin aspart* (entsprechend 3,5 mg).

Fiasp® 100 Einheiten/ml FlexTouch® Injektionslösung im Fertigpen

Jeder Fertigpen enthält 300 Einheiten Insulin aspart in 3 ml Lösung.

Fiasp® 100 Einheiten/ml Penfill® Injektionslösung in einer Patrone

Jede Patrone enthält 300 Einheiten Insulin aspart in 3 ml Lösung.

Fiasp® 100 Einheiten/ml Injektionslösung in einer Durchstechflasche

Jede Durchstechflasche enthält 1.000 Einheiten Insulin aspart in 10 ml Lösung.

Fiasp® 100 Einheiten/ml PumpCart® Injektionslösung in einer Patrone

Jede Patrone enthält 160 Einheiten Insulin aspart in 1,6 ml Lösung.

*Insulin aspart wird durch rekombinante DNS-Technologie gentechnisch in *Saccharomyces cerevisiae* hergestellt.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Fiasp® 100 Einheiten/ml FlexTouch® Injektionslösung im Fertigpen

Injektionslösung (FlexTouch®).

Fiasp® 100 Einheiten/ml Penfill® Injektionslösung in einer Patrone

Injektionslösung (Penfill®).

Fiasp® 100 Einheiten/ml Injektionslösung in einer Durchstechflasche

Injektionslösung.

Fiasp® 100 Einheiten/ml PumpCart® Injektionslösung in einer Patrone

Injektionslösung (PumpCart®).

Klare, farblose, wässrige Lösung.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Behandlung von Diabetes mellitus bei Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern ab dem Alter von 1 Jahr.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Fiasp® ist ein mahlzeitenbezogenes Insulin zur subkutanen Anwendung bis zu 2 Minuten vor Beginn der Mahlzeit. Es besteht auch die Möglichkeit zur Anwendung bis zu 20 Minuten nach Beginn der Mahlzeit (siehe Abschnitt 5.1).

Die Dosierung von Fiasp® ist individuell und wird gemäß dem Bedarf des Patienten festgelegt. Fiasp®, das per subkutaner Injektion verabreicht wird, sollte mit einem intermediär wirkenden oder lang wirkenden Insulin kombiniert werden, das mindestens einmal pro Tag verabreicht wird. Bei einem Basal-Bolus-Behandlungsschema können ungefähr 50 % des Insulinbedarfs durch Fiasp®, der Rest von einem intermediär wirkenden oder lang wirkenden Insulin gedeckt werden.

Der individuelle, tägliche Gesamt-Insulinbedarf von Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern kann variieren und liegt in der Regel zwischen 0,5 und 1 Einheit/kg/Tag.

Eine Überwachung des Blutzuckerspiegels und eine Anpassung der Insulindosis werden empfohlen, um eine optimale Einstellung des Blutzuckers zu erreichen.

Bei erhöhter körperlicher Aktivität, einer Änderung der Ernährungsgewohnheiten oder Begleiterkrankungen der Patienten kann eine Anpassung der Dosis notwendig sein. Unter solchen Bedingungen muss der Blutzuckerspiegel entsprechend überwacht werden.

Die Wirkdauer variiert abhängig von Dosis, Injektionsstelle, Durchblutung, Temperatur und dem Ausmaß der körperlichen Aktivität.

Patienten unter einer Basal-Bolus-Behandlung, die eine mahlzeitbezogene Dosis vergessen haben, werden angewiesen, ihren Blutzuckerspiegel zu messen, um zu entscheiden, ob eine Insulindosis notwendig ist. Bei der nächsten Mahlzeit sollen die Patienten zu ihrem gewohnten Dosierungsschema zurückkehren.

Die Wirkstärke von Insulinanaloga, einschließlich Fiasp®, wird in Einheiten ausgedrückt. Eine (1) Einheit Fiasp® entspricht 1 Internationalen Einheit Humaninsulin oder 1 Einheit anderer schnell wirkender Insulinanaloga.

Der frühe Wirkeintritt muss berücksichtigt werden, wenn Fiasp® verschrieben wird (siehe Abschnitt 5.1).

Beginn einer Insulintherapie

Patienten mit Diabetes mellitus Typ 1

Die empfohlene anfängliche Dosis für Insulin-naive Patienten mit Diabetes Typ 1 liegt bei ungefähr 50 % der täglichen Insulingesamtdosis und sollte nach Größe und Zusammensetzung der Mahlzeiten auf die Mahlzeiten verteilt werden. Der Rest der täglichen Insulingesamtdosis sollte als intermediär wirkendes oder lang wirkendes Insulin verabreicht werden. Im Allgemeinen können zur Berechnung der anfänglichen täglichen Insulingesamtdosis für Insulin-naive Patienten mit Typ 1 Diabetes 0,2 bis 0,4 Einheiten pro Kilogramm Körpergewicht angesetzt werden.

Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2

Die empfohlene Anfangsdosis beträgt 4 Einheiten zu einer oder mehreren Mahlzeiten. Die Anzahl der Injektionen und die nachfolgende Titration hängen von dem individuellen Ziel-Blutzuckerwert sowie der Größe und Zusammensetzung der Mahlzeiten ab.

Dosisanpassungen können täglich auf Basis der selbst gemessenen Plasmaglukosewerte (*self-measured plasma glucose*,

SMPG) vom Vortag/von den Vortagen gemäß Tabelle 1 erwogen werden.

- Die Dosis vor dem Frühstück sollte entsprechend dem SMPG vor dem Mittagessen des Vortags angepasst werden
- Die Dosis vor dem Mittagessen sollte entsprechend dem SMPG vor dem Abendessen des Vortags angepasst werden
- Die Dosis vor dem Abendessen sollte entsprechend dem SMPG vor dem Zubettgehen des Vortags angepasst werden

Tabelle 1 Dosisanpassung

SMPG (<i>self-measured plasma glucose</i>) (siehe oben)		Dosisanpassung
mmol/l	mg/dl	Einheit
< 4	< 71	-1
4-6	71-108	Keine Anpassung
> 6	> 108	+1

Spezielle Populationen

Ältere Patienten (≥ 65 Jahre)

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Fiasp® bei älteren Patienten im Alter von 65 bis 75 Jahren sind erwiesen. Eine engmaschige Überwachung des Blutzuckers wird empfohlen und die Insulindosis muss individuell angepasst werden (siehe Abschnitt 5.1 und 5.2). Die therapeutische Erfahrung mit Patienten ≥ 75 Jahre ist begrenzt.

Nierenfunktionsstörungen

Nierenfunktionsstörungen können den Insulinbedarf des Patienten verringern. Bei Patienten mit Nierenfunktionsstörungen muss die Überwachung des Blutzuckers intensiviert und die Dosis individuell angepasst werden (siehe Abschnitt 5.2).

Leberfunktionsstörungen

Leberfunktionsstörungen können den Insulinbedarf des Patienten verringern. Bei Patienten mit Leberfunktionsstörungen muss die Überwachung des Blutzuckers intensiviert und die Dosis individuell angepasst werden (siehe Abschnitt 5.2).

Kinder und Jugendliche

Fiasp® kann bei Jugendlichen und Kindern ab dem Alter von 1 Jahr angewendet werden (siehe Abschnitt 5.1). Es gibt keine klinische Erfahrung in der Anwendung dieses Arzneimittels bei Kindern im Alter von unter 2 Jahren.

Es wird empfohlen, Fiasp® vor der Mahlzeit (0-2 Minuten) zu verabreichen, mit der Flexibilität, dass eine Anwendung bis zu 20 Minuten nach Beginn der Mahlzeit in Situationen möglich ist, in denen Ungewissheit über die Einnahme der Mahlzeit besteht.

Umstellung von anderen Insulinarzneimitteln

Während der Umstellung von anderen Bolusinsulinen auf Fiasp® und in den ersten nachfolgenden Wochen wird eine engmaschige Überwachung des Blutzuckers empfohlen. Die Umstellung von einem anderen Bolusinsulin kann in Einheiten eins zu eins vorgenommen werden. Die Umstellung eines Patienten von einem anderen Insulintyp, -hersteller oder einer anderen Insulinmarke auf Fiasp® muss unter strenger medizinischer Überwachung erfolgen und kann eine Veränderung der Dosis erforderlich machen.

Dosis und Zeitpunkt der Gabe gleichzeitig angewendeter intermediär wirkender oder lang wirkender Insulinarzneimittel oder einer anderen begleitenden antidiabetischen Behandlung müssen eventuell angepasst werden.

Art der Anwendung

Subkutane Injektion

Es wird empfohlen, Fiasp® subkutan mittels Injektion in die Bauchdecke oder den Oberarm zu verabreichen (siehe Abschnitt 5.2). Innerhalb desselben Bereichs sind die Injektionsstellen stets regelmäßig zu wechseln, um das Risiko einer Lipodystrophie und einer kutanen Amyloidose zu reduzieren (siehe Abschnitte 4.4. und 4.8).

Fiasp® 100 Einheiten/ml FlexTouch® Injektionslösung im Fertigpen

Der Fertigpen (FlexTouch®) gibt 1 – 80 Einheiten in Schritten von 1 Einheit ab. FlexTouch® liegt eine Packungsbeilage mit einer detaillierten Bedienungsanleitung bei, die befolgt werden muss. Für Anweisungen zur Anwendung, siehe „Bedienungsanleitung“ am Ende der Packungsbeilage.

Der Fertigpen ist nur für subkutane Injektionen geeignet. Falls die Anwendung einer Spritze oder intravenösen Injektion notwendig ist, sollte eine Durchstechflasche verwendet werden. Falls die Anwendung einer Infusionspumpe notwendig ist, sollte eine Durchstechflasche oder eine PumpCart® Patrone verwendet werden.

Fiasp® 100 Einheiten/ml Penfill® Injektionslösung in einer Patrone

Anwendung mit einem wiederverwendbaren Insulinpen

Falls die Anwendung einer Spritze oder intravenösen Injektion notwendig ist, sollte eine Durchstechflasche verwendet werden. Falls die Anwendung einer Infusionspumpe notwendig ist, sollte eine Durchstechflasche oder eine PumpCart® Patrone verwendet werden (siehe Abschnitt 6.6).

Fiasp® 100 Einheiten/ml Injektionslösung in einer Durchstechflasche

Anwendung mit einer Spritze

Die Durchstechflasche muss mit Insulinspritzen mit der entsprechenden Dosierskala (Einheiten-U100 oder 100 Einheiten/ml) verwendet werden.

Kontinuierliche subkutane Insulin-Infusion (Continuous subcutaneous insulin infusion - CSII)

Fiasp® Injektionslösung in einer Durchstechflasche kann für die CSII in Insulininfusionspumpen angewendet werden und deckt sowohl den Bolus-Insulinbedarf (ungefähr 50 %) als auch den Basal-Insulinbedarf. Es kann gemäß den Anweisungen des Pumpenherstellers verabreicht werden, bevorzugt in die Bauchdecke. Wird Fiasp® mit einer Insulininfusionspumpe angewendet, darf es nicht verdünnt oder mit anderen Insulinarzneimitteln gemischt werden.

Patienten, die eine CSII anwenden, müssen in den Gebrauch der Pumpe eingewiesen werden und den richtigen Schlauch und das korrekte Reservoir für die Pumpe benutzen (siehe Abschnitt 6.6). Das Infusionsset (Schlauch und Kanüle) muss gemäß

den Anweisungen in der Bedienungsanleitung des Infusionssets gewechselt werden.

Patienten, die Fiasp® mit Hilfe einer CSII anwenden, müssen für den Fall, dass die Pumpe versagt, auch in der Gabe von Insulin per Injektion geschult sein und eine alternative Insulintherapie bei sich haben.

Fiasp® 100 Einheiten/ml PumpCart® Injektionslösung in einer Patrone

Anwendung über CSII

Die Patrone (PumpCart®) ist nur für die Verwendung mit einem Insulininfusions-Pumpensystem, das für die Verwendung mit dieser Patrone geeignet ist, vorgesehen (siehe Abschnitt 6.6).

Fiasp® deckt sowohl den Bolus-Insulinbedarf (ungefähr 50 %) als auch den Basal-Insulinbedarf. Es kann gemäß den Anweisungen des Pumpenherstellers verabreicht werden, bevorzugt in den Bauch. Die Infusionsstelle ist innerhalb des gewählten Bereichs zu wechseln, um das Risiko einer Lipodystrophie zu reduzieren.

Patienten, die eine CSII anwenden, müssen in den Gebrauch der Pumpe eingewiesen werden und den richtigen Schlauch für die Pumpe benutzen (siehe Abschnitt 6.6). Das Infusionsset (Schlauch und Kanüle) muss gemäß den Anweisungen in der Bedienungsanleitung des Infusionssets gewechselt werden.

Patienten, die Fiasp® mit Hilfe einer CSII anwenden, müssen für den Fall, dass die Pumpe versagt, auch in der Gabe von Insulin per Injektion geschult sein und eine alternative Insulintherapie bei sich haben.

Die Patrone (PumpCart®) ist nur für CSII in Pumpensystemen geeignet, die für die Insulininfusion vorgesehen sind. Falls die Anwendung einer Spritze oder intravenösen Injektion notwendig ist, sollte eine Durchstechflasche verwendet werden.

Intravenöse Anwendung

Fiasp® 100 Einheiten/ml Injektionslösung in einer Durchstechflasche

Falls notwendig, kann Fiasp® auch intravenös von medizinischem Fachpersonal gegeben werden.

Bei intravenöser Anwendung sollte es in Konzentrationen von 0,5 Einheiten/ml bis 1 Einheit/ml Insulin aspart in Infusionssystemen, unter Verwendung von Infusionsbeuteln aus Polypropylen, gegeben werden. Fiasp® darf nicht mit anderen Insulinen oder anderen Arzneimitteln gemischt werden außer denen, die in Abschnitt 6.6 genannt werden. Für Anweisungen zur Verdünnung des Arzneimittels vor der Anwendung, siehe Abschnitt 6.6.

Während der Infusion muss der Blutzuckerspiegel überwacht werden. Es muss darauf geachtet werden, dass das Insulin in den Infusionsbeutel und nicht nur in den Einstich-Port injiziert wird.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Rückverfolgbarkeit

Um die Rückverfolgbarkeit biologischer Arzneimittel zu verbessern, müssen die Bezeichnung des Arzneimittels und die Chargenbezeichnung des angewendeten Arzneimittels eindeutig dokumentiert werden.

Hypoglykämie

Das Auslassen einer Mahlzeit oder ungeplante anstrengende körperliche Aktivität kann zu einer Hypoglykämie führen.

Eine Hypoglykämie kann auftreten, wenn die Insulindosis im Verhältnis zum Insulinbedarf zu hoch ist (siehe Abschnitte 4.8 und 4.9).

Patienten, deren Blutzuckereinstellung sich beispielsweise durch eine intensivierte Insulintherapie deutlich verbessert hat, können die Warnsymptome einer Hypoglykämie verändert wahrnehmen und sollten dementsprechend beraten werden. Bei Patienten mit schon lange bestehendem Diabetes mellitus verschwinden möglicherweise die üblichen Warnsymptome.

Der Zeitpunkt des Auftretens einer Hypoglykämie entspricht im Allgemeinen dem Zeitprofil der Wirkung des verabreichten Insulintyps. Infolge des früheren Wirkeintritts von Fiasp® kann eine Hypoglykämie im Vergleich zu anderen Bolusinsulinen möglicherweise früher nach der Injektion/Infusion auftreten (siehe Abschnitt 5.1).

Da Fiasp® bis zu 2 Minuten vor Beginn der Mahlzeit verabreicht werden sollte, mit der Möglichkeit der Anwendung bis zu 20 Minuten nach Beginn der Mahlzeit, ist die Zeit bis zum Wirkeintritt bei Patienten mit Begleiterkrankungen oder anderen Therapien, die eine verzögerte Resorption der Nahrung erwarten lassen, zu beachten.

Kinder und Jugendliche

Eine engmaschige Überwachung des Blutzuckerspiegels wird empfohlen, wenn dieses Arzneimittel nach dem Beginn der letzten Mahlzeit des Tages angewendet wird, um eine nächtliche Hypoglykämie zu vermeiden.

Hyperglykämie und diabetische Ketoazidose

Unzureichende Dosierungen oder das Unterbrechen der Therapie kann insbesondere bei Patienten, die Insulin benötigen, zu Hyperglykämie und möglicherweise zu diabetischer Ketoazidose führen, die tödlich sein kann.

Kontinuierliche subkutane Insulin-Infusion (CSII)

Bei Fehlfunktionen der Pumpe oder des Infusionssets kann es zu einer schnell einsetzenden Hyperglykämie und Ketose kommen. Eine schnelle Erkennung und Korrektur der Ursache der Hyperglykämie oder Ketose ist notwendig. Es kann eine zwischenzeitliche Therapie mit subkutanen Injektionen notwendig werden.

Unsachgemäßer Gebrauch der PumpCart® Patrone

Die Patrone (PumpCart®) ist nur für die Verwendung mit einem Insulininfusions-Pum-

pensystem geeignet, das für die Verwendung mit dieser Patrone vorgesehen ist. Es darf nicht mit anderen Insulininjektionssystemen, die nicht für die Patrone entwickelt wurden, verwendet werden, da dies zu einer falschen Insulindosis und folglich zu einer Hyper- oder Hypoglykämie führen kann (siehe Abschnitt 6.6).

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

Patienten müssen angewiesen werden, die Injektionsstelle regelmäßig zu wechseln, um das Risiko einer Lipodystrophie und einer kutanen Amyloidose zu reduzieren. Es besteht das potenzielle Risiko einer verzögerten Insulinresorption und einer schlechteren Blutzuckerkontrolle nach Insulininjektionen an Stellen mit diesen Reaktionen. Bei einem plötzlichen Wechsel der Injektionsstelle zu einem nicht betroffenen Bereich wurde darüber berichtet, dass dies zu Hypoglykämie führte. Nach einem Wechsel der Injektionsstelle von einem betroffenen zu einem nicht betroffenen Bereich wird eine Überwachung des Blutzuckers empfohlen und eine Dosisanpassung der Antidiabetika kann in Erwägung gezogen werden.

Umstellung von einem anderen Insulinarzneimittel

Die Umstellung eines Patienten auf einen anderen Insulintyp oder eine andere Insulinmarke muss unter strenger medizinischer Überwachung erfolgen. Veränderungen der Stärke, Insulinmarke (Hersteller), des Insulintyps, des Ursprungs (tierisches, humanes Insulin oder Humaninsulinanalogon) und/oder des Herstellungsverfahrens (rekombinante DNS gegenüber Insulin tierischen Ursprungs) können eine Veränderung der Dosis erforderlich machen. Es kann sein, dass Patienten, die von einem anderen Insulintyp auf Fiasp® umgestellt werden, eine veränderte Dosis gegenüber ihrem üblichen Insulinarzneimittel benötigen.

Begleiterkrankungen

Begleiterkrankungen, insbesondere Infektionen und fiebrige Zustände, erhöhen in der Regel den Insulinbedarf des Patienten. Begleiterkrankungen der Nieren, Leber oder Erkrankungen mit Einfluss auf Nebennieren, Hirnanhang- oder Schilddrüse können eine Anpassung der Insulindosis erforderlich machen.

Kombination von Pioglitazon und Insulinarzneimitteln

Es gibt Spontanmeldungen von Herzinsuffizienz, wenn Pioglitazon in Kombination mit Insulin, insbesondere Patienten mit Risikofaktoren für die Entwicklung von Herzinsuffizienz, verabreicht wurde. Dies sollte beachtet werden, falls eine Behandlung mit der Kombination von Pioglitazon und Insulinarzneimitteln erwogen wird. Falls die Kombination angewendet wird, müssen die Patienten hinsichtlich Anzeichen und Symptomen von Herzinsuffizienz, Gewichtszunahme und Ödemen beobachtet werden. Pioglitazon muss beim Auftreten jeglicher Verschlechterung kardialer Symptome abgesetzt werden.

Insulin-Ersttherapie und Verbesserung der Blutzuckereinstellung

Eine Intensivierung oder schnelle Verbesserung der Blutzuckereinstellung kann mit einer vorübergehenden, reversiblen ophthalmologischen Refraktionsstörung, Verschlechterung der diabetischen Retinopathie, akuter schmerzhafter peripherer Neuropathie und peripherem Ödem verbunden sein. Eine langfristige Verbesserung der Blutzuckereinstellung mindert jedoch das Risiko der diabetischen Retinopathie und Neuropathie.

Insulin-Antikörper

Die Anwendung von Insulin kann die Bildung von Insulin-Antikörpern verursachen. In seltenen Fällen kann das Vorhandensein solcher Insulin-Antikörper eine Anpassung der Insulindosis erforderlich machen, um die Entwicklung einer Hyper- oder Hypoglykämie zu korrigieren.

Vermeidung von versehentlichen Verwechslungen/Medikationsfehlern

Die Patienten müssen angewiesen werden, vor jeder Injektion immer das Insulin-Etikett zu überprüfen, um versehentliche Verwechslungen zwischen diesem Arzneimittel und anderen Insulinarzneimitteln zu vermeiden.

Die Patienten müssen die Doseinheiten vor der Anwendung visuell überprüfen. Voraussetzung für eine Selbstinjektion durch den Patienten ist daher, dass dieser die Dosierskala ablesen kann. Blinde oder sehbehinderte Patienten müssen angewiesen werden, sich immer von einer Person mit gutem Sehvermögen helfen zu lassen, die in der Gabe von Insulinen geschult ist.

Reisen in andere Zeitzonen

Bevor der Patient in andere Zeitzonen reist, sollte er sich mit seinem Arzt beraten.

Sonstige Bestandteile

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol (23 mg) Natrium pro Dosis, d. h., es ist nahezu „natriumfrei“.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Der Glucosestoffwechsel wird von einigen Arzneimitteln beeinflusst.

Die folgenden Substanzen können den Insulinbedarf senken:

Orale Antidiabetika, Monoaminoxidasehemmer (MAO-Hemmer), Betarezeptorenblocker, Angiotensin-Converting-Enzym (ACE)-Hemmer, Salicylate, anabole Steroide, Sulfonamide und GLP-1-Rezeptor-Agonisten.

Die folgenden Substanzen können den Insulinbedarf erhöhen:

Orale Kontrazeptiva, Thiazide, Glucocorticoide, Schilddrüsenhormone, Sympathomimetika, Wachstumshormone und Danazol.

Betarezeptorenblocker können die Symptome einer Hypoglykämie verschleiern.

Octreotid/Lanreotid kann den Insulinbedarf entweder erhöhen oder senken.

Alkohol kann die blutzuckersenkende Wirkung von Insulin verstärken oder verringern.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Fiasp® kann während der Schwangerschaft angewendet werden.

Daten aus zwei randomisierten kontrollierten klinischen Studien mit Insulin aspart (322 + 27 exponierte Schwangerschaften) lassen nicht auf Nebenwirkungen von Insulin aspart auf die Schwangerschaft oder auf die Gesundheit des Fetus/Neugeborenen im Vergleich mit löslichem Humaninsulin schließen.

Es wird empfohlen, schwangere Frauen mit Diabetes (Typ 1 Diabetes, Typ 2 Diabetes oder Schwangerschaftsdiabetes) während der gesamten Schwangerschaft und Frauen mit Diabetes, die eine Schwangerschaft planen, intensiv zu überwachen und den Blutzuckerspiegel engmaschig zu kontrollieren. Im ersten Trimenon fällt gewöhnlich der Insulinbedarf, steigt aber anschließend im Verlauf des zweiten und dritten Trimenons wieder an. Nach der Entbindung kehrt der Insulinbedarf normalerweise schnell wieder auf das Niveau vor der Schwangerschaft zurück.

Stillzeit

Während der Stillzeit kann Fiasp® uneingeschränkt zur Therapie eingesetzt werden. Die Insulinbehandlung einer stillenden Mutter stellt kein Risiko für das Kind dar. Eventuell muss jedoch die Dosis angepasst werden.

Fertilität

Tierexperimentelle Studien zur Reproduktion haben keine Unterschiede zwischen Insulin aspart und Humaninsulin in Bezug auf die Fertilität gezeigt.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Eine Hypoglykämie kann die Konzentrations- und Reaktionsfähigkeit eines Patienten herabsetzen. Dies kann in Situationen, in denen diese Fähigkeiten von besonderer Bedeutung sind (z. B. beim Fahren eines Autos oder beim Bedienen von Maschinen), ein Risiko darstellen.

Dem Patienten sollte geraten werden, Vorsichtsmaßnahmen zur Vermeidung von Hypoglykämien beim Führen von Fahrzeugen zu treffen. Dies ist bei Patienten mit häufigen Hypoglykämie-Episoden oder verringerter oder fehlender Wahrnehmung von Hypoglykämie-Warnsymptomen besonders wichtig. In diesen Fällen sollte überlegt werden, ob das Führen eines Fahrzeugs ratsam ist.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die während der Behandlung am häufigsten gemeldete Nebenwirkung ist Hypoglykämie (siehe Abschnitt „Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen“ unten).

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Die unten dargestellten Nebenwirkungen (Tabelle 2) basieren auf Daten aus 6 abge-

schlossenen, therapeutischen, konfirmatorischen Studien bei Erwachsenen. Die Häufigkeiten sind nach der folgenden Konvention definiert: Sehr häufig ($\geq 1/10$); häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$); gelegentlich ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); selten ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); sehr selten ($< 1/10.000$) und nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Siehe Tabelle 2

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Allergische Reaktionen

Die für Fiasp® berichteten allergischen Hautreaktionen (1,8% gegenüber 1,5% beim Vergleichspräparat) sind unter anderem Ekzem, Ausschlag, Ausschlag mit Juckreiz, Urtikaria und Dermatitis.

Bei Fiasp® wurden gelegentlich generalisierte Überempfindlichkeitsreaktionen (manifestiert durch generalisierten Hautausschlag und Gesichtsoedem) berichtet (0,2% gegenüber 0,3% beim Vergleichspräparat).

Hypoglykämie

Hypoglykämie kann auftreten, wenn die Insulindosis im Verhältnis zum Insulinbedarf zu hoch ist. Schwere Hypoglykämien können zu Bewusstlosigkeit und/oder Krampfanfällen führen und mit einer vorübergehenden oder dauerhaften Störung der Gehirnfunktion oder sogar dem Tod enden. Die Symptome einer Hypoglykämie treten in der Regel plötzlich auf. Diese können sein: kalter Schweiß, kalte blasse Haut, Ermattung, Nervosität oder Zittern, Angstgefühle, ungewöhnliche Müdigkeit oder Schwäche, Verwirrung, Konzentrationschwierigkeiten, Benommenheit, Heißhunger, Sehstörungen, Kopfschmerzen, Übelkeit und Herzklopfen (siehe Abschnitte 4.4 und 5.1). Eine Hypoglykämie kann nach einer Injektion/Infusion von Fiasp® im Vergleich zu anderen mahlzeitenbezogenen Insulinen aufgrund des früheren Wirkeintritts früher auftreten.

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

Lipodystrophie (einschließlich Lipohypertrophie, Lipoatrophy) und kutane Amyloidose können an der Injektionsstelle auftreten und die lokale Insulinresorption verzögern. Lipodystrophie an der Injektions-/Infusionsstelle trat bei Patienten, die mit Fiasp® behandelt wurden, auf (0,5% gegenüber 0,2% beim Vergleichspräparat). Ein regelmäßiges Wechseln der Injektionsstelle innerhalb des jeweiligen Injektionsbereichs kann helfen, diese Reaktionen zu reduzieren oder zu verhindern (siehe Abschnitt 4.4).

Reaktionen an der Injektions-/ Infusionsstelle

Reaktionen an der Injektionsstelle (einschließlich Ausschlag, Rötungen, Entzündungen, Schmerzen und Blutergüsse) traten bei Patienten, die mit Fiasp® behandelt wurden, auf (1,3% gegenüber 1,0% beim Vergleichspräparat). Bei Patienten, die eine CSII (n = 261) anwendeten: Reaktionen an der Infusionsstelle (einschließlich Rötungen, Entzündungen, Reizungen, Schmerzen, Blutergüsse und Juckreiz) wurden bei mit Fiasp® behandelten Patienten berichtet (10,0% gegenüber 8,3% beim Vergleichspräparat). Diese Reaktionen sind in der

Tabelle 2 Nebenwirkungen aus klinischen Studien

Systemorganklasse gemäß MedDRA	Sehr häufig	Häufig	Gelegentlich	Nicht bekannt
Erkrankungen des Immunsystems			Überempfindlichkeit	Anaphylaktische Reaktionen
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Hypoglykämie			
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes		Allergische Hautreaktionen	Lipodystrophie	Kutane Amyloidose†
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort		Reaktionen an der Injektions-/ Infusionsstelle		

† Arzneimittelnebenwirkung aus Meldungen nach Markteinführung.

Regel leicht und vorübergehend und verschwinden normalerweise im Laufe der Behandlung.

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit wurden in einer therapeutischen konfirmatorischen Studie bei Kindern mit Typ 1 Diabetes im Alter von 2 bis unter 18 Jahren untersucht. In der Studie wurden 519 Patienten mit Fiasp® behandelt. Insgesamt weisen Häufigkeit, Art und Schwere der Nebenwirkungen bei Kindern und Jugendlichen nicht auf einen Unterschied zu den Erfahrungen bei Erwachsenen hin. Lipodystrophie (einschließlich Lipohypertrophie, Lipoatrophy) an der Injektionsstelle wurde in dieser Studie mit pädiatrischen Patienten im Vergleich zu den Studien bei Erwachsenen häufiger berichtet (siehe oben). Bei Kindern und Jugendlichen wurde Lipodystrophie mit einer Häufigkeit von 2,1% für Fiasp® gegenüber 1,6% für NovoRapid® berichtet.

Andere spezielle Populationen

Basierend auf den Ergebnissen aus klinischen Studien mit Insulin aspart im Allgemeinen weisen Häufigkeit, Art und Schwere der beobachteten Nebenwirkungen bei älteren Patienten und Patienten mit Nieren- oder Leberfunktionsstörungen nicht auf einen Unterschied zu den allgemeinen Erfahrungen in der Gesamtbevölkerung hin. Das Sicherheitsprofil bei sehr alten Patienten (≥ 75 Jahre) oder Patienten mit mittelschweren bis schweren Nieren- oder Leberfunktionsstörungen ist begrenzt. Fiasp® wurde bei älteren Patienten angewendet, um die pharmakokinetischen Eigenschaften zu untersuchen (siehe Abschnitt 5.2).

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn, Website: www.bfarm.de anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Für Insulin kann keine spezifische Überdosierung angegeben werden, eine Hypoglykämie kann sich jedoch stufenweise entwickeln, wenn, verglichen mit dem Bedarf des Patienten, zu hohe Dosen gegeben werden:

- Leichte Hypoglykämien können durch orale Gabe von Glucose bzw. anderen zuckerhaltigen Lebensmitteln behandelt werden. Diabetes-Patienten sollten deshalb immer glucosehaltige Lebensmittel bei sich haben.
- Schwere Hypoglykämien, bei denen sich der Patient nicht selbst helfen kann, können mit einer intramuskulären oder subkutanen Injektion von Glucagon (0,5 bis 1 mg), die von einer geschulten Person gegeben wird, oder der intravenösen Gabe von Glucose durch einen Arzt oder anderes medizinisches Fachpersonal behandelt werden. Spricht der Patient nicht innerhalb von 10 bis 15 Minuten auf Glucagon an, ist Glucose intravenös zu geben. Sobald der Patient wieder bei Bewusstsein ist, empfiehlt sich die orale Gabe von Kohlenhydraten, um einen Rückfall zu vermeiden.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antidiabetika, Insuline und Analoga zur Injektion, schnell wirkend
ATC-Code: A10AB05.

Wirkmechanismus

Fiasp® ist eine schnell wirksame Insulin aspart-Formulierung. Die Primärwirkung von Fiasp® ist die Regulierung des Glucosestoffwechsels. Insuline, einschließlich Insulin aspart, dem Wirkstoff in Fiasp®, entfalten ihre spezifische Wirkung durch die Bindung an Insulinrezeptoren. An Rezeptoren gebundenes Insulin senkt die Konzentration von Glucose im Blut, indem es die Aufnahme der Glucose in Zellen der Skelettmuskulatur und des Fettgewebes verstärkt und die Freisetzung von Glucose aus der Leber hemmt. Insulin hemmt die Lipolyse im Fettgewebe, hemmt die Proteolyse und verstärkt die Proteinsynthese.

Pharmakodynamische Wirkungen

Fiasp® ist eine Insulin aspart-Formulierung für die Bolusgabe, die zusätzliches Nicotinamid (Vitamin B₃) enthält, wodurch im Vergleich mit NovoRapid® eine schnellere anfängliche Resorption von Insulin erreicht wird.

Der Wirkeintritt war bei Fiasp® 5 Minuten früher und die Zeit bis zur maximalen Glucose-Infusionsrate 11 Minuten früher als bei NovoRapid®. Die maximale blutzuckersenkende Wirkung von Fiasp® trat zwischen 1 und 3 Stunden nach der Injektion ein. Die blutzuckersenkende Wirkung in den ersten 30 Minuten (AUC_{GIR, 0-30 Min}) war bei Fiasp® 51 mg/kg und bei NovoRapid® 29 mg/kg (Fiasp®/NovoRapid® Verhältnis: 1,74 [1,47; 2,10]_{95% KI}). Die gesamte blutzuckersenkende Wirkung und die maximale blutzuckersenkende Wirkung (GIR_{max}) waren bei Fiasp® und NovoRapid® vergleichbar. Die Gesamtwirkung und auch die maximale blutzuckersenkende Wirkung von Fiasp® steigen innerhalb des therapeutischen Dosisbereichs mit höheren Dosen linear an.

Fiasp® hat einen früheren Wirkeintritt im Vergleich zu NovoRapid® (siehe Abschnitt 5.2), was zu einer anschließenden erhöhten frühen blutzuckersenkenden Wirkung führt. Dies muss beachtet werden, wenn Fiasp® verschrieben wird.

Die Wirkdauer war bei Fiasp® im Vergleich mit NovoRapid® kürzer; sie dauerte 3–5 Stunden.

Die intra-individuelle Variabilität (von Tag zu Tag) der blutzuckersenkenden Wirkung war bei Fiasp® gering, sowohl für die frühe (AUC_{GIR, 0-1h}, VK ~ 26%) als auch die gesamte (AUC_{GIR, 0-12h}, VK ~ 18%) und die maximale blutzuckersenkende Wirkung (GIR_{max}, VK ~ 19%).

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Fiasp® wurde an 2.068 erwachsenen Patienten mit Typ 1 Diabetes (1.143 Patienten) und Typ 2 Diabetes (925 Patienten) in 3 randomisierten Studien zur Wirksamkeit und Sicherheit (18–26 Behandlungswochen) untersucht. Darüber hinaus wurde Fiasp® an 777 pädiatrischen Patienten mit Typ 1 Diabetes in einer randomisierten Studie zur

Wirksamkeit und Sicherheit (26 Behandlungswochen) untersucht. In der Studie wurden keine Kinder im Alter von unter 2 Jahren randomisiert.

Patienten mit Diabetes mellitus Typ 1

Der Behandlungseffekt von Fiasp® wurde hinsichtlich des Erreichens der glykämischen Kontrolle bei prandialer oder postprandialer Verabreichung bewertet. Prandial verabreichtes Fiasp® war in der Senkung des HbA_{1c} gegenüber NovoRapid® nicht unterlegen, und die Verbesserung des HbA_{1c} war bei Fiasp® statistisch signifikant besser. Postprandial verabreichtes Fiasp® erreichte eine ähnliche HbA_{1c}-Senkung wie prandial verabreichtes NovoRapid® (Tabelle 3).

Siehe Tabelle 3 unten

33,3% der Patienten, die mit prandial verabreichtem Fiasp® behandelt wurden, erreichten einen HbA_{1c}-Zielwert < 7%, verglichen mit 23,3% der Patienten, die mit postprandial verabreichtem Fiasp® und 28,2% der Patienten, die mit prandial verabreichtem NovoRapid® behandelt wurden. Die geschätzte Wahrscheinlichkeit, einen

Tabelle 3 Ergebnisse aus einer klinischen Studie mit 26-wöchiger Basal-Bolus-Behandlung von Patienten mit Typ 1 Diabetes

	Fiasp® prandial + Insulin detemir	Fiasp® postprandial + Insulin detemir	NovoRapid® prandial + Insulin detemir
n	381	382	380
HbA_{1c} (%)			
Ausgangswert → Studienende	7,6 → 7,3	7,6 → 7,5	7,6 → 7,4
Adjustierte Änderung gegenüber dem Ausgangswert	-0,32	-0,13	-0,17
Geschätzter Behandlungsunterschied	-0,15 [-0,23; -0,07] ^{CE}	0,04 [-0,04; 0,12] ^D	
HbA_{1c} (mmol/mol)			
Ausgangswert → Studienende	59,7 → 56,4	59,9 → 58,6	59,3 → 57,6
Adjustierte Änderung gegenüber dem Ausgangswert	-3,46	-1,37	-1,84
Geschätzter Behandlungsunterschied	-1,62 [-2,50; -0,73] ^{CE}	0,47 [-0,41; 1,36] ^D	
Blutzuckeranstieg 2 Stunden postprandial (mmol/l)^A			
Ausgangswert → Studienende	6,1 → 5,9	6,1 → 6,7	6,2 → 6,6
Adjustierte Änderung gegenüber dem Ausgangswert	-0,29	0,67	0,38
Geschätzter Behandlungsunterschied	-0,67 [-1,29; -0,04] ^{CE}	0,30 [-0,34; 0,93] ^D	
Blutzuckeranstieg 1 Stunde postprandial (mmol/l)^A			
Ausgangswert → Studienende	5,4 → 4,7	5,4 → 6,6	5,7 → 5,9
Adjustierte Änderung gegenüber dem Ausgangswert	-0,84	1,27	0,34
Geschätzter Behandlungsunterschied	-1,18 [-1,65; -0,71] ^{CE}	0,93 [0,46; 1,40] ^D	
Körpergewicht (kg)			
Ausgangswert → Studienende	78,6 → 79,2	80,5 → 81,2	80,2 → 80,7
Adjustierte Änderung gegenüber dem Ausgangswert	0,67	0,70	0,55
Geschätzter Behandlungsunterschied	0,12 [-0,30; 0,55] ^C	0,16 [-0,27; 0,58] ^D	
Beobachtete Rate schwerer oder BG-bestätigter Hypoglykämien^B pro Patientenzahl der Exposition (Prozentsatz der Patienten)			
	59,0 (92,7)	54,4 (95,0)	58,7 (97,4)
Geschätztes Inzidenzratenverhältnis	1,01 [0,88; 1,15] ^C	0,92 [0,81; 1,06] ^D	

Ausgangs- und Studienende-Werte basieren auf dem Mittelwert der letzten verfügbaren, beobachteten Werte. Angabe des 95%-Konfidenzintervalls in „[]“

^A Mahlzeitentest

^B Schwere Hypoglykämie (Episode, bei der Fremdhilfe erforderlich war) oder durch Blutglucosewert (BG) bestätigte Hypoglykämie, definiert als Episoden mit Plasmaglukose < 3,1 mmol/l ohne Berücksichtigung von Symptomen

^C Der Unterschied bezieht sich auf prandial verabreichtes Fiasp® – prandial verabreichtes NovoRapid®

^D Der Unterschied bezieht sich auf postprandial verabreichtes Fiasp® – prandial verabreichtes NovoRapid®

^E Statistisch signifikant besser bei prandial verabreichtem Fiasp®

HbA_{1c}-Wert < 7 % zu erzielen, war statistisch signifikant größer mit prandial verabreichtem Fiasp® als mit prandial verabreichtem NovoRapid® (Odds Verhältnis: 1,47 [1,02; 2,13]^{95% KI}). Zwischen postprandial verabreichtem Fiasp® und prandial verabreichtem NovoRapid® ergab sich kein signifikanter Unterschied.

Mit prandial verabreichtem Fiasp® wurde nach 1 Stunde und nach 2 Stunden ein signifikant niedrigerer postprandialer Glucoseanstieg erreicht als mit prandial verabreichtem NovoRapid®. Postprandial verabreichtes Fiasp® führte zu einem höheren postprandialen Glucoseanstieg nach 1 Stunde und einem vergleichbaren postprandialen Glucoseanstieg nach 2 Stunden als bei prandial verabreichtem NovoRapid® (Tabelle 3).

Die mediane Gesamt-Bolusinsulin-Dosis am Studienende war für prandial verabreichtes Fiasp®, postprandial verabreichtes Fiasp® und prandial verabreichtes NovoRapid® ähnlich (Änderung gegenüber dem Ausgangswert am Studienende: prandial verabreichtes Fiasp®: 0,33 → 0,39 Einheiten/kg/Tag; postprandial verabreichtes Fiasp®: 0,35 → 0,39 Einheiten/kg/Tag und prandial verabreichtes NovoRapid®: 0,36 → 0,38 Einheiten/kg/Tag). Die Veränderungen in der medianen Gesamt-Basalinsulin-Dosis zwi-

schen Ausgangswert und Studienende waren vergleichbar bei prandial verabreichtem Fiasp® (0,41 → 0,39 Einheiten/kg/Tag), postprandial verabreichtem Fiasp® (0,43 → 0,42 Einheiten/kg/Tag) und prandial verabreichtem NovoRapid® (0,43 → 0,43 Einheiten/kg/Tag).

Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2

Die Nichtunterlegenheit gegenüber NovoRapid® hinsichtlich der Senkung des HbA_{1c} zwischen Ausgangswert und Studienende wurde bestätigt (Tabelle 4).

Siehe Tabelle 4 unten

Die postprandiale Anwendung wurde bei Patienten mit Typ 2 Diabetes nicht untersucht.

74,8 % der Patienten, die mit Fiasp® behandelt wurden, erreichten einen HbA_{1c}-Zielwert < 7 %, verglichen mit 75,9 % der Patienten, die mit NovoRapid® behandelt wurden. Es gab keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen Fiasp® und NovoRapid® hinsichtlich der geschätzten Wahrscheinlichkeit, einen HbA_{1c}-Wert < 7 % zu erzielen.

Die mediane Gesamt-Bolusinsulin-Dosis am Studienende war für Fiasp® und NovoRapid® ähnlich (Änderung gegenüber

dem Ausgangswert am Studienende: Fiasp®: 0,21 → 0,49 Einheiten/kg/Tag und NovoRapid®: 0,21 → 0,51 Einheiten/kg/Tag). Änderungen der medianen Gesamt-Basalinsulin-Dosis vom Ausgangswert bis Studienende waren für Fiasp® (0,56 → 0,53 Einheiten/kg/Tag) und NovoRapid® (0,52 → 0,48 Einheiten/kg/Tag) vergleichbar.

Ältere Patienten

In den drei kontrollierten klinischen Studien waren 192 von 1.219 (16 %) mit Fiasp® behandelten Patienten mit Typ 1 Diabetes oder Typ 2 Diabetes ≥ 65 Jahre alt und 24 von 1.219 (2 %) waren ≥ 75 Jahre alt. Es wurden insgesamt keine Unterschiede bei der Sicherheit oder Wirksamkeit zwischen älteren und jüngeren Patienten festgestellt.

Kontinuierliche subkutane Insulin-Infusion (CSII)

In einer 6-wöchigen, randomisierten (2:1), doppelblinden, aktiv kontrollierten Parallelgruppenstudie wurde die Kompatibilität von Fiasp® und NovoRapid® für die Verabreichung mit einem CSII-System bei erwachsenen Patienten mit Typ 1 Diabetes untersucht. Es gab keine mikroskopisch bestätigten Episoden von Infusionsset-Verschlässen in der mit Fiasp® (n = 25) oder mit NovoRapid® (n = 12) behandelten Gruppe. Zwei Patienten aus der mit Fiasp®

Tabelle 4 Ergebnisse aus einer klinischen Studie mit 26-wöchiger Basal-Bolus-Behandlung von Patienten mit Typ 2 Diabetes

	Fiasp® + Insulin glargin	NovoRapid® + Insulin glargin
n	345	344
HbA_{1c} (%)		
Ausgangswert → Studienende	8,0 → 6,6	7,9 → 6,6
Adjustierte Änderung gegenüber dem Ausgangswert	-1,38	-1,36
Geschätzter Behandlungsunterschied	-0,02 [-0,15; 0,10]	
HbA_{1c} (mmol/mol)		
Ausgangswert → Studienende	63,5 → 49,0	62,7 → 48,6
Adjustierte Änderung gegenüber dem Ausgangswert	-15,10	-14,86
Geschätzter Behandlungsunterschied	-0,24 [-1,60; 1,11]	
Blutzuckeranstieg 2 Stunden postprandial (mmol/l)^A		
Ausgangswert → Studienende	7,6 → 4,6	7,3 → 4,9
Adjustierte Änderung gegenüber dem Ausgangswert	-3,24	-2,87
Geschätzter Behandlungsunterschied	-0,36 [-0,81; 0,08]	
Blutzuckeranstieg 1 Stunde postprandial (mmol/l)^A		
Ausgangswert → Studienende	6,0 → 4,1	5,9 → 4,6
Adjustierte Änderung gegenüber dem Ausgangswert	-2,14	-1,55
Geschätzter Behandlungsunterschied	-0,59 [-1,09; -0,09] ^C	
Körpergewicht (kg)		
Ausgangswert → Studienende	89,0 → 91,6	88,3 → 90,8
Adjustierte Änderung gegenüber dem Ausgangswert	2,68	2,67
Geschätzter Behandlungsunterschied	0,00 [-0,60; 0,61]	
Beobachtete Rate schwerer oder BG-bestätigter Hypoglykämien^B pro Patientenjahr der Exposition (Prozentsatz der Patienten)	17,9 (76,8)	16,6 (73,3)
Geschätztes Inzidenzratenverhältnis	1,09 [0,88; 1,36]	

Ausgangs- und Studienende-Werte basieren auf dem Mittelwert der letzten verfügbaren, beobachteten Werte. Angabe des 95 %-Konfidenzintervalls in „[]“

^A Mahlzeitentest

^B Schwere Hypoglykämie (Episode, bei der Fremdhilfe erforderlich war) oder durch Blutglucosewert (BG) bestätigte Hypoglykämie, definiert als Episoden mit Plasmaglucoese < 3,1 mmol/l ohne Berücksichtigung etwaiger Symptome

^C Statistisch signifikant besser bei Fiasp®

behandelten Gruppe berichteten von jeweils zwei behandlungsbedingten Reaktionen an der Infusionsstelle.

In einer 2-wöchigen Crossover-Studie zeigte Fiasp® eine größere postprandiale blutzuckersenkende Wirkung jeweils 1 Stunde und 2 Stunden nach einem standardisierten Mahlzeitentest (Behandlungsunterschied: -0,50 mmol/l [-1,07; 0,07]_{95% KI} bzw. -0,99 mmol/l [-1,95; -0,03]_{95% KI}), verglichen mit NovoRapid® bei Anwendung per CSII.

Kinder und Jugendliche

Die Wirksamkeit und Sicherheit von Fiasp® wurden in einer 1:1:1 randomisierten, aktiv kontrollierten klinischen Studie bei Kindern und Jugendlichen mit Typ 1 Diabetes im Alter von 1 bis 18 Jahren über einen Zeitraum von 26 Wochen untersucht (n = 777). In dieser Studie wurden die Wirksamkeit und Sicherheit von prandial (0–2 Minuten vor der Mahlzeit) oder postprandial verabreichtem Fiasp® (20 Minuten nach Beginn der Mahlzeit) und prandial verabreichtem NovoRapid®, beides in Kombination mit Insulin degludec angewandt, verglichen. Patienten im prandialen Fiasp® Studienarm umfassten 16 Kinder im Alter von 2–5 Jahren, 100 Kinder im Alter von 6–11 Jahren und 144 Jugendliche im Alter von 12–17 Jahren. Patienten im postprandialen Fiasp® Studienarm umfassten 16 Kinder im Alter von 2–5 Jahren, 100 Kinder im Alter von 6–11 Jahren und 143 Jugendliche im Alter von 12–17 Jahren. Prandial verabreichtes Fiasp® zeigte eine überlegene glykämische Kontrolle im Vergleich zu prandialem NovoRapid® in Bezug auf die HbA_{1c}-Änderung (geschätzter Behandlungsunterschied, ETD: -0,17 % [-0,30; -0,03]_{95% KI}). Postprandial verabreichtes Fiasp® zeigte eine nicht unterlegene glykämische Kontrolle im Vergleich zu prandialem NovoRapid® (ETD: 0,13 % [-0,01; 0,26]_{95% KI}). Prandiales Fiasp® zeigte eine statistisch signifikante Verbesserung des mittleren postprandialen Blutzuckeranstiegs nach 1 Stunde über alle drei Hauptmahlzeiten im Vergleich zu NovoRapid® (gemessen durch SMPG). Für postprandiales Fiasp® begünstigte dieser Vergleich prandiales NovoRapid®. Es wurde kein insgesamt erhöhtes Risiko für schwere oder durch den Blutglucosewert bestätigte Hypoglykämien im Vergleich zu NovoRapid® beobachtet. Die beobachteten Wirkungen und Sicherheitsprofile waren in allen Altersgruppen vergleichbar.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Fiasp® ist eine Insulin aspart-Formulierung für die mahlzeitenbezogene Gabe, bei der die Zugabe von Nicotinamid (Vitamin B₃) die anfängliche Resorption von Insulin beschleunigt. Insulin wurde ungefähr 4 Minuten nach Verabreichung im Blutkreislauf nachgewiesen (Abbildung 1). Die Zeit bis zum ersten Auftreten im Blut war bei Fiasp® zweimal so schnell (entsprechend 5 Minuten früher) und die Zeit bis zum Erreichen von 50 % der Maximalkonzentration 9 Minuten kürzer als bei NovoRapid®, wodurch in den ersten 15 Minuten vier Mal so viel Insulin und in

den ersten 30 Minuten doppelt so viel Insulin verfügbar war.

Siehe Abbildung 1 unten

Die Gesamt-Insulinexposition war bei Fiasp® und NovoRapid® vergleichbar. Die mittlere C_{max} bei einer Dosis von 0,2 Einheiten/kg Körpergewicht beträgt 298 pmol/l und ist vergleichbar mit der von NovoRapid®.

Die Gesamtexposition und die maximale Insulinkonzentration steigen innerhalb des therapeutischen Dosisbereichs mit zunehmenden subkutanen Dosen von Fiasp® proportional an.

Die absolute Bioverfügbarkeit von Insulin aspart nach subkutaner Verabreichung von Fiasp® in Abdomen, Deltoideus und Oberschenkel liegt bei ungefähr 80 %.

Nach Verabreichung von Fiasp® war die Zeit bis zum ersten Auftreten im Blut unabhängig von der Injektionsstelle. Die Zeit bis zum Erreichen der Maximalkonzentration und der Insulin aspart-Gesamtexposition waren bei Verabreichung in Bauch, Oberarm und Oberschenkel vergleichbar. Die frühe Insulinexposition und die Maximalkonzentration waren bei Verabreichung in Bauch und Oberarm vergleichbar, aber bei Verabreichung in den Oberschenkel geringer.

Kontinuierliche subkutane Insulin-Infusion (CSII)

Bei Anwendung von CSII war die Zeit bis zum Erreichen der Maximalkonzentration bei Fiasp® 26 Minuten kürzer als bei NovoRapid®, wodurch in den ersten 30 Minuten ungefähr dreimal so viel Insulin verfügbar war (Abbildung 2).

Siehe Abbildung 2 auf Seite 8

Verteilung

Insulin aspart weist eine niedrige Bindungsaffinität an Plasmaproteine (< 10 %) auf, die der von normalem Humaninsulin ähnlich ist.

Das Verteilungsvolumen (V_d) nach intravenöser Verabreichung betrug 0,22 l/kg (z. B. 15,4 l bei einem Patienten mit 70 kg); das entspricht dem Volumen der extrazellulären Flüssigkeit im Körper.

Biotransformation

Der Abbau von Insulin aspart erfolgt ähnlich dem von Humaninsulin; alle gebildeten Metaboliten sind inaktiv.

Elimination

Die Halbwertszeit von Fiasp® nach subkutaner Injektion beträgt 57 Minuten und ist vergleichbar mit NovoRapid®.

Nach intravenöser Verabreichung von Fiasp® war die Clearance schnell (1 l/h/kg), und die Eliminationshalbwertszeit betrug 10 Minuten.

Spezielle Populationen

Ältere Menschen

Bei älteren Patienten mit Typ 1 Diabetes zeigte Fiasp® einen früheren Expositionseintritt und eine höhere frühe Insulinexposition als NovoRapid®, die Gesamtexposition und die Maximalkonzentration waren jedoch ähnlich. Die Insulin aspart-Gesamtexposition und die Maximalkonzentration nach Verabreichung von Fiasp® waren bei älteren Patienten um 30 % höher als bei jüngeren erwachsenen Patienten.

Geschlecht

Die Wirkung des Geschlechts auf die Pharmakokinetik von Fiasp® wurde in einer studienübergreifenden Analyse der pharmakokinetischen Studien untersucht. Fiasp® zeigte bei weiblichen und männlichen Patienten mit Typ 1 Diabetes einen vergleichbar früheren Expositionseintritt und eine höhere frühe Insulinexposition als bei NovoRapid®, während die Gesamtexposition und die Maximalkonzentration im Vergleich zu NovoRapid® ähnlich waren.

Abbildung 1 Mittleres Insulinprofil bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 1 nach subkutaner Injektion

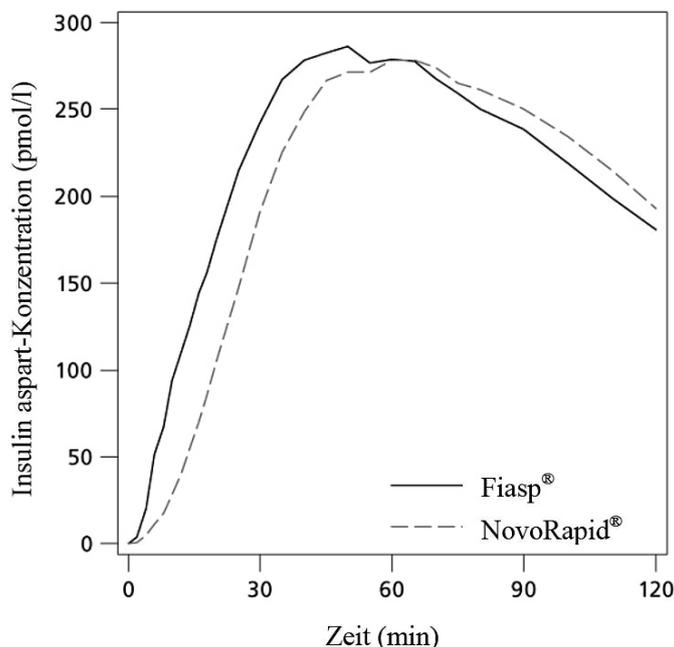
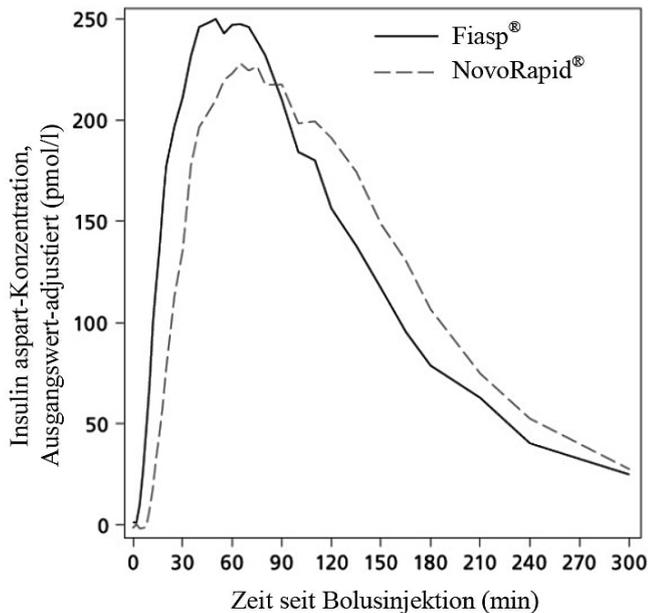


Abbildung 2 Mittlere Insulinprofile bei Patienten mit Typ 1 Diabetes bei Anwendung von CSII (0–5 Stunden), adjustiert um die Basalinsulininfusion



Die frühe und maximale Insulinexposition bei Fiasp® war bei weiblichen und männlichen Patienten mit Typ 1 Diabetes vergleichbar. Die Gesamt-Insulinexposition war jedoch bei weiblichen Patienten mit Typ 1 Diabetes größer als bei männlichen.

Adipositas

Mit steigendem BMI (*body mass index*) verlangsamte sich die anfängliche Resorptionsrate; die Gesamtexposition war jedoch in allen BMI-Bereichen ähnlich. Im Vergleich zu NovoRapid® war der Einfluss des BMI auf die Resorption bei Fiasp® weniger ausgeprägt, wodurch die anfängliche Exposition verhältnismäßig höher war.

Ethnische Zugehörigkeit

Die Wirkung der ethnischen Zugehörigkeit (Schwarze gegenüber Weißen und Menschen lateinamerikanischer gegenüber nicht-lateinamerikanischer Herkunft) auf die Gesamt-Insulinexposition bei Fiasp® basiert auf Ergebnissen einer populationspharmakokinetischen Analyse bei Patienten mit Typ 1 Diabetes. Für Fiasp® ergaben sich bezüglich der Exposition keine Unterschiede zwischen den untersuchten ethnischen Gruppen.

Eingeschränkte Leberfunktion

Eine Einzeldosis-Studie zur Pharmakokinetik von Insulin aspart wurde mit NovoRapid® bei 24 Patienten mit einer normalen bis stark eingeschränkten Leberfunktion durchgeführt. Bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion war die Resorptionsrate verringert und variierte stärker.

Eingeschränkte Nierenfunktion

Eine Einzeldosis-Studie zur Pharmakokinetik von Insulin aspart wurde mit NovoRapid® bei 18 Patienten mit einer normalen bis stark eingeschränkten Nierenfunktion durchgeführt. Es wurde kein offensichtlicher Effekt der Kreatinin-Clearance-Rate auf AUC, C_{max}, CL/F und T_{max} von Insulin aspart festgestellt. Es lagen nur limitierte Daten für Patienten mit mittlerer oder stark eingeschränk-

ter Nierenfunktion vor. Patienten mit Nierenversagen, die eine Dialysebehandlung benötigen, wurden nicht untersucht.

Kinder und Jugendliche

Bei Kindern (6–11 Jahre) und Jugendlichen (12–18 Jahre) zeigte Fiasp® einen früheren Expositionseintritt und eine höhere frühe Insulinexposition als NovoRapid®, die Gesamtexposition und Maximalkonzentration waren jedoch ähnlich.

Der Wirkeintritt und die frühe Insulinexposition bei Fiasp® waren bei Kindern und Jugendlichen ähnlich wie bei Erwachsenen. Die Gesamtexposition bei Fiasp® war bei Kindern und Jugendlichen bei Dosen von 0,2 Einheiten/kg Körpergewicht geringer als bei Erwachsenen, die maximale Konzentration von Insulin aspart im Serum war jedoch in allen Altersgruppen ähnlich.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Basierend auf den konventionellen Studien zur Sicherheitspharmakologie, Toxizität bei wiederholter Gabe, Reproduktions- und Genotoxizität lassen die präklinischen Daten keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen. *In-vitro*-Studien zur Rezeptorbindungskinetik an Insulin- und IGF-1-Rezeptoren und zu Auswirkungen auf das Zellwachstum zeigten, dass Insulin aspart diesbezüglich keine relevanten Unterschiede zu Humaninsulin aufweist. Studien zeigen zudem, dass die Dissoziation von Insulin aspart vom Insulinrezeptor äquivalent zu der von Humaninsulin ist.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

- Phenol
- Metacresol (Ph. Eur.)
- Glycerol
- Zinkacetat
- Natriummonohydrogenphosphat-Dihydrat (Ph. Eur.)

- Argininhydrochlorid
- Nicotinamid (Vitamin B₃)
- Salzsäure (zur Einstellung des pH-Werts)
- Natriumhydroxid (zur Einstellung des pH-Werts)
- Wasser für Injektionszwecke

6.2 Inkompatibilitäten

Das Arzneimittel darf, außer mit den unter Abschnitt 6.6 aufgeführten Infusionsflüssigkeiten, nicht mit anderen Arzneimitteln verdünnt und gemischt werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

30 Monate.

Fiasp® 100 Einheiten/ml FlexTouch® Injektionslösung im Fertigpen

Nach dem ersten Öffnen oder bei Verwendung als Ersatz darf das Arzneimittel maximal 4 Wochen gelagert werden. Nicht über 30 °C lagern. Kann im Kühlschrank gelagert werden (2 °C–8 °C). Nicht einfrieren. Die Kappe auf dem Pen aufgesetzt lassen, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Fiasp® 100 Einheiten/ml Penfill® Injektionslösung in einer Patrone

Nach dem ersten Öffnen oder bei Verwendung als Ersatz darf das Arzneimittel maximal 4 Wochen gelagert werden. Nicht über 30 °C lagern. Nicht im Kühlschrank lagern. Nicht einfrieren. Falls die Patrone als Ersatz mitgeführt wird und noch nicht verwendet wurde, sollte diese im Umkarton aufbewahrt werden, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Fiasp® 100 Einheiten/ml Injektionslösung in einer Durchstechflasche

Nach dem ersten Öffnen darf das Arzneimittel maximal 4 Wochen gelagert werden (einschließlich der Zeit in einem Pumpenreservoir, siehe Abschnitt 6.6). Nicht über 30 °C lagern. Kann im Kühlschrank gelagert werden (2 °C–8 °C). Nicht einfrieren. Die Durchstechflasche im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Fiasp® 100 Einheiten/ml PumpCart® Injektionslösung in einer Patrone

Nach dem ersten Öffnen oder bei Verwendung als Ersatz darf das Arzneimittel maximal 2 Wochen nicht über 30 °C gelagert werden. Danach kann es bis zu 7 Tage nicht über 37 °C in einem Insulininfusions-Pumpensystem, das für die Verwendung mit dieser Patrone geeignet ist, verwendet werden (siehe Abschnitt 6.6). Nicht im Kühlschrank lagern. Nicht einfrieren. Wenn die Patrone als Ersatz mitgeführt wird und noch nicht verwendet wurde, sollte diese im Umkarton aufbewahrt werden, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Fiasp® 100 Einheiten/ml FlexTouch® Injektionslösung im Fertigpen

Im Kühlschrank lagern (2 °C–8 °C). Nicht einfrieren. Vom Kühlaggregat fernhalten. Die Kappe auf dem Pen aufgesetzt lassen, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Fiasp® 100 Einheiten/ml Penfill® Injektionslösung in einer Patrone

Im Kühlschrank lagern (2 °C–8 °C). Nicht einfrieren. Vom Kühlaggregat fernhalten. Die Patrone im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Fiasp® 100 Einheiten/ml Injektionslösung in einer Durchstechflasche

Im Kühlschrank lagern (2 °C–8 °C). Nicht einfrieren. Vom Kühlaggregat fernhalten. Die Durchstechflasche im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Fiasp® 100 Einheiten/ml PumpCart® Injektionslösung in einer Patrone

Im Kühlschrank lagern (2 °C–8 °C). Nicht einfrieren. Vom Kühlaggregat fernhalten. Die Patrone im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Aufbewahrungsbedingungen nach Anbruch des Arzneimittels oder bei Verwendung als Ersatz, siehe Abschnitt 6.3.

6.5 Art und Inhalt des BehältnissesFiasp® 100 Einheiten/ml FlexTouch® Injektionslösung im Fertigpen

Patrone (Typ 1 Glas) mit einem Kolben (Halobutylgummi) und einem Stopfen (Halobutylgummi/Polyisopren), enthalten in einem Mehrdosen-Einweg-Fertigpen aus Polypropylen, Polyoxymethylen, Polycarbonat und Acrylnitril-Butadien-Styrol.

Jeder Fertigpen enthält 3 ml Lösung. Packungsgrößen mit 1 (mit oder ohne Nadeln) Fertigpen, 5 (ohne Nadeln) Fertigen und eine Bündelpackung mit 10 (2 Packungen zu je 5) (ohne Nadeln) Fertigen.

Fiasp® 100 Einheiten/ml Penfill® Injektionslösung in einer Patrone

Patrone (Typ 1 Glas) mit einem Kolben (Halobutylgummi) und einem Stopfen (Halobutylgummi/Polyisopren) in einem Umkarton. Jede Patrone enthält 3 ml Lösung. Packungsgrößen von 5 und 10 Patronen.

Fiasp® 100 Einheiten/ml Injektionslösung in einer Durchstechflasche

Durchstechflasche (Typ 1 Glas), verschlossen mit einer Halobutyl/Polyisopren-Gummi-scheibe und einem schützenden Schnappdeckel aus Kunststoff, um ein vor Manipulationen sicheres Behältnis in einem Umkarton zu erhalten.

Jede Durchstechflasche enthält 10 ml Lösung. Packungsgrößen von 1 Durchstechflasche, 5 Durchstechflaschen und eine Bündelpackung mit 5 (5 Packungen zu je 1) Durchstechflaschen.

Fiasp® 100 Einheiten/ml PumpCart® Injektionslösung in einer Patrone

Patrone (Typ 1 Glas) mit einem Kolben (Halobutylgummi) und einem Gummiverschluss (Halobutylgummi/Polyisopren) in einem Umkarton.

Jede Patrone enthält 1,6 ml Lösung. Packungsgrößen von 5 Patronen und eine Bündelpackung mit 25 (5 Packungen zu je 5) Patronen.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Fiasp® darf nicht verwendet werden, wenn die Lösung nicht klar und farblos aussieht.

Einmal gefrorenes Fiasp® darf nicht mehr verwendet werden.

Fiasp® 100 Einheiten/ml FlexTouch® Injektionslösung im Fertigpen

Der Fertigpen (FlexTouch®) ist für die Verwendung mit Injektionsnadeln geeignet, die gemäß dem ISO-Standard für Pen-Nadeln mit einer Länge zwischen 4 mm und 8 mm und einer Stärke zwischen 30G und 32G nur für subkutane Injektionen entwickelt wurden.

Nadeln und Fertigen dürfen nicht mit Anderen geteilt werden. Die Patrone darf nicht wieder aufgefüllt werden.

Der Patient muss die Nadel nach jeder Injektion entsorgen.

Fiasp® 100 Einheiten/ml Penfill® Injektionslösung in einer Patrone

Die Patrone (Penfill®) ist für die Verwendung mit wiederverwendbaren Insulinpens von Novo Nordisk und Injektionsnadeln geeignet, die gemäß dem ISO-Standard für Pen-Nadeln mit einer Länge zwischen 4 mm und 8 mm und einer Stärke zwischen 30G und 32G nur für subkutane Injektionen entwickelt wurden.

Nadeln und Patronen dürfen nicht mit Anderen geteilt werden. Die Patrone darf nicht wieder aufgefüllt werden.

Der Patient muss die Nadel nach jeder Injektion entsorgen.

Fiasp® 100 Einheiten/ml Injektionslösung in einer Durchstechflasche

Nadeln und Spritzen dürfen nicht mit Anderen geteilt werden.

Der Patient muss die Nadel nach jeder Injektion entsorgen.

Anwendung über CSII

Wenn Fiasp® aus einer Durchstechflasche entnommen wird, kann es wie in Abschnitt 4.2 und in der Packungsbeilage beschrieben, für maximal 6 Tage in einer Infusionspumpe (CSII) angewendet werden. Schläuche, deren Oberflächenmaterialien aus Polyethylen oder Polyolefin hergestellt sind, erwiesen sich im Rahmen einer Evaluierung als kompatibel im Gebrauch mit den Pumpen.

Intravenöse Anwendung

Fiasp® ist bei Raumtemperatur in Infusionsflüssigkeiten, wie 9 mg/ml (0,9%) Natriumchlorid-Injektionslösung oder 5% Glucose-Injektionslösung, 24 Stunden lang stabil. Bei intravenöser Anwendung sollte es in Konzentrationen von 0,5 Einheiten/ml bis 1 Einheit/ml Insulin aspart in Infusions-Systemen mit Polypropylen-Infusionsbeuteln verwendet werden.

Fiasp® 100 Einheiten/ml PumpCart® Injektionslösung in einer Patrone

Die Patrone darf nicht mit Anderen geteilt oder wieder aufgefüllt werden.

Die Patrone (PumpCart®) darf nur mit den folgenden Insulininfusions-Pumpensystemen verwendet werden: Accu-Chek® Insight und YpsoPump® Insulinpumpen.

Schläuche, deren Oberflächenmaterialien aus Polyethylen oder Polyolefin hergestellt sind, erwiesen sich im Rahmen einer Evaluierung als kompatibel im Gebrauch mit den Pumpen.

Entsorgung

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

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

8. ZULASSUNGSNUMMERN

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 DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:
09. Januar 2017
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung:
18. August 2021

10. STAND DER INFORMATION

08/2021

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu> verfügbar.

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55
60329 Frankfurt