

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

▼ Bu ilaç ek izlemeye tabidir. Bu üçgen yeni güvenlik bilgisinin hızlı olarak belirlenmesini sağlayacaktır. Sağlık mesleği mensuplarının şüpheli advers reaksiyonları TÜFAM'a bildirmeleri beklenmektedir. Bakınız Bölüm 4.8 Advers reaksiyonlar nasıl raporlanır?

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

FİASP® FlexTouch® 100 U/mL enjeksiyonluk çözelti içeren kullanıma hazır kalem

Steril

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

1 mL çözelti, 100 ünite insülin aspart* içerir (3,5 mg'a eşdeğer).

Her bir kullanıma hazır kalem, 3 mL çözelti içinde 300 ünite insülin aspart içerir.

*İnsülin aspart, *Saccharomyces cerevisiae*'de rekombinant DNA teknolojisi ile üretilmiş bir proteindir.

Yardımcı maddeler:

Disodyum fosfat dihidrat	0,53 mg/ml
Sodyum hidroksit	y.m. (pH ayarı için)

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Enjeksiyonluk çözelti (FlexTouch®).

Berrak, renksiz, sulu çözelti.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

FİASP® erişkin, adolesan ve 1 yaş ve üzeri çocuklarda diabetes mellitus tedavisinde endikedir.

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

FİASP®, yemeğin başlamasından 2 dakika öncesine kadar subkütan yolla uygulanan ve yemeğe başladıktan sonraki 20 dakika içinde de uygulama seçeneği olan bir yemek zamanı insülinidir (bkz. bölüm 5.1).

FİASP® doz uygulaması bireyseldir ve hastanın ihtiyaçlarına göre belirlenmektedir. Subkütan enjeksiyon yoluyla uygulanan FİASP®, günde en az bir kez kullanılan, orta-etkili veya uzun-

etkili insülinle kombinasyon halinde kullanılmalıdır. Bazal-bolus tedavi rejiminde, bu ihtiyacı yaklaşık %50'si FİASP® ile, geri kalanı orta-etkili veya uzun-etkili insülinle sağlanabilir.

Erişkin, adölesan ve çocuklarda toplam günlük insülin ihtiyacı bireysel olarak değişebilir ve genellikle 0,5 ve 1 ünite/kg/gün aralığındadır.

Optimal glisemik kontrole ulaşmak için, kan glukoz düzeyinin izlenmesi ve insülin dozunun ayarlanması önerilmektedir.

Hastanın fiziksel aktivitesi artarsa, olağan diyeti değişirse veya eşlik eden bir hastalık varsa, dozun ayarlanması gerekebilir. Bu koşullarda, kan glukoz düzeyleri yeterli sıklıkta izlenmelidir.

Etki süresi doza, enjeksiyon bölgesine, kan akışına, sıcaklığa ve fiziksel aktivite düzeyine göre değişecektir.

Bazal-bolus tedavisi alan ve yemek zamanında alınması gereken bir dozu unutan hastaların, insülin dozuna ihtiyacı olup olmadığına karar vermek için kan glukoz seviyelerini izlemesi tavsiye edilmektedir. Hastalar sonraki öğünde olağan doz programlarına devam etmelidir.

FİASP® dahil olmak üzere insülin analoglarının potensi ünite olarak ifade edilmektedir. Bir (1) FİASP® ünitesi, 1 uluslararası insan insülini ünitesine veya diğer hızlı etkili insülin analoglarının 1 ünitesine denk gelmektedir.

FİASP® reçete edilirken etkinin erken başlayacağı dikkate alınmalıdır (Bakınız bölüm 5.1).

Başlama

Tip 1 diabetes mellitus hastaları

İnsülin almayan tip 1 diyabet hastaları için önerilen başlangıç dozu, toplam günlük insülin dozunun yaklaşık %50'sidir ve öğünlerin büyüklüğüne ve yapısına göre öğünler arasında bölünmelidir. Toplam günlük insülin dozunun geri kalanı, orta veya uzun etkili insülin olarak uygulanmalıdır. Genel bir kural olarak, insülin almayan tip 1 diyabet hastalarında günlük toplam başlangıç insülin dozunu hesaplamak için, vücut ağırlığı kilogramı başına 0,2 ila 0,4 ünite insülin kullanılabilir.

Tip 2 diabetes mellitus hastaları

Önerilen başlangıç dozu, bir ya da daha fazla öğünde 4 ünitedir. Enjeksiyon sayısı ve bundan sonraki titrasyon, bireysel glisemik hedefe, öğünlerin sayısına ve yapısına göre değişecektir.

Tablo 1 doğrultusunda, önceki gün(ler)de hastanın ölçtüğü plazma glukozuna (SMPG) göre doz ayarlaması günlük olarak hesaplanabilir.

- Kahvaltıdan önceki doz, bir önceki günün öğle yemeğinden önceki SMPG'ye göre ayarlanmalıdır.
- Öğle yemeğinden önceki doz, bir önceki günün akşam yemeğinden önceki SMPG'ye göre ayarlanmalıdır.
- Akşam yemeğinden önceki doz, bir önceki günün yatma saatinden önceki SMPG'ye göre ayarlanmalıdır.

Tablo 1 Doz ayarlama

SMPG (yukarı bakınız)		Doz ayarlama
mmol/L	mg/dL	Ünite
<4	<71	-1
4-6	71-108	Ayarlama yok
>6	>108	+1

Diğer insülin tıbbi ürünlerinden geçiş

Yemek zamanında alınan diğer insülinlerden geçiş yaparken ilk birkaç hafta boyunca glukozun yakından izlenmesi önerilmektedir. Yemek zamanında alınan başka bir insülinde geçişte aynı ünite ile geçiş yapılabilir. Hastanın FİASP® dışındaki başka bir insülin tipi, markası veya üreticisinden yapacağı geçiş sıkı tıbbi gözetim altında gerçekleştirilmelidir. Dozda değişiklik yapılmasını gerektirebilir.

Birlikte alınan orta veya uzun etkili insülin tıbbi ürünlerinin veya birlikte kullanılan diğer antidiyabetik tedavinin dozu ve zamanlamasının ayarlanması gerekebilir.

Uygulama şekli:***Subkütan enjeksiyon***

FİASP®'ın subkütan yoldan karın duvarına veya üst kola enjeksiyon yoluyla uygulanması önerilmektedir (bkz. bölüm 5.2). Lipodistrofi ve kutanöz amiloidoz riskini azaltmak için, enjeksiyon yeri aynı bölge içinde sürekli değiştirilmelidir (bkz. Bölüm 4.4 ve 4.8).

Kullanıma hazır kalemle (FlexTouch®) uygulama

Kullanıma hazır kalem (FlexTouch®), 1 ünitelik artışlarla 1-80 ünite enjekte edebilir. FlexTouch® ayrıntılı kullanma talimatıyla birlikte sunulmaktadır. Uygulama talimatları için, kullanma talimatının sonundaki “Kullanma Kılavuzu”na bakınız. Kullanıma hazır kalem, sadece subkütan enjeksiyon içindir. Eğer şırınga ile uygulama, intravenöz enjeksiyon uygulaması veya infüzyon pompa uygulaması gerekli ise, bir flakon kullanılmalıdır.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:**Böbrek yetmezliği:**

Böbrek yetmezliği hastanın insülin ihtiyacını azaltabilir. Böbrek yetmezliği olan hastalarda, glukoz düzeyi takibi sıklaştırılmalıdır ve doz, kişiye özel ayarlanmalıdır (bkz. bölüm 5.2).

Karaciğer yetmezliği:

Karaciğer yetmezliği hastanın insülin ihtiyacını azaltabilir. Karaciğer yetmezliği olan hastalarda, glukoz düzeyi takibi sıklaştırılmalıdır ve doz, kişiye özel ayarlanmalıdır (bkz. bölüm 5.2).

Pediyatrik popülasyon:

FİASP® 1 yaş ve üzerindeki çocuklarda ve adolesanlarda kullanılabilir (Bakınız bölüm 5.1). 2 yaşın altındaki çocuklarda FİASP®'ın kullanımı ile ilgili klinik deneyim bulunmamaktadır.

FİASP®'ın yemekten (0-2 dakika) önce uygulanması tavsiye edilir, yemek miktarı belirsiz olduğu durumlarda, yemek başladıktan 20 dakika sonraya kadar uygulama için esneklik vardır.

Geriyatrik popülasyon (≥ 65 yaş):

FİASP®'ın güvenlik ve etkililiği 65 ila 75 yaşındaki yaşlı hastalarda kanıtlanmıştır. Glukozun yakından izlenmesi önerilmektedir ve insülin dozu kişiye özel ayarlanmalıdır (bkz. bölüm 5.1 ve 5.2). 75 yaş ve üzerindeki hastalarda terapötik deneyim sınırlıdır.

4.3. Kontrendikasyonlar

Etkin madde veya bölüm 6.1'de listelenen yardımcı maddelerin herhangi birine karşı aşırı duyarlılık.

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri**Hipoglisemi**

Öğün atlanması veya planlanmamış ağır fiziksel egzersiz hipoglisemiye neden olabilir.

İnsülin dozu insülin ihtiyacına göre çok yüksekse hipoglisemi oluşabilir (bkz. bölüm 4.8 ve 4.9).

Yoğun (intensif) insülin tedavisi gibi tedavilerle kan glukoz kontrolü büyük oranda sağlanmış olan hastalarda, hipogliseminin alışlagelmiş uyarıcı semptomlarında değişiklik olabileceğinden hastalar bu konuda bilgilendirilmelidir. Uzun süredir diyabet olan hastalarda alışlagelmiş uyarıcı semptomlar kaybolabilir.

Hipogliseminin zamanı çoğunlukla uygulanan insülin formülasyonunun süre-etki profilini yansıtmaktadır. FİASP®'ın etkisi daha erken başladığı için, yemek zamanında alınan diğer insülinlerle karşılaştırıldığında, hipoglisemi enjeksiyondan/infüzyondan sonra daha erken görülebilir (bkz. bölüm 5.1).

FİASP® yemeğin başlamasından 2 dakika öncesine kadar uygulanabildiği ve yemeğe başladıktan sonraki 20 dakika içinde uygulama seçeneği olduğu için, eşlik eden hastalığı olan veya yemeğin absorpsiyonunu geciktirmesi beklenen bir tedavi uygulanan hastalara reçete edilirken, etkinin başlangıç zamanı göz önünde bulundurulmalıdır.

Pediyatrik popülasyon

Bu ilacı günün son öğününden sonra uygularsanız noktürnal hipoglisemiye önlemek için, kan glukoz seviyelerinin yakından izlenmesi önerilmektedir.

Hiperglisemi ve diyabetik ketoasidoz

Özellikle insüline ihtiyaç duyan hastalarda, yetersiz doz uygulaması veya tedavinin bırakılması hiperglisemiye ya da diyabetik ketoasidoza yol açabilir ve bu durumlar ölümcül olabilir.

Deri ve deri altı doku hastalıkları

Hastalara, lipodistrofi ve kutanöz amiloidoz gelişme riskini azaltmak için enjeksiyon bölgesini sürekli rotasyona tabi tutmaları konusunda talimat verilmelidir. Bu reaksiyonların görüldüğü bölgelerde insülin enjeksiyonlarını takiben gecikmiş insülin emilimi ve kötüleşmiş glisemik kontrol riski vardır. Enjeksiyon yerinde ani değişiklik yapıp, ciltte etkilenmemiş bir bölgeye

enjeksiyon yapmanın hipoglisemiye neden olduğu bildirilmiştir. Enjeksiyon yerinde etkilenen bir bölgeden etkilenmeyen bir bölgeye değişiklik yapıldıktan sonra kan şekerinin izlenmesi önerilir ve antidiyabetik ilaçların doz ayarlaması düşünülebilir.

Eşlik eden hastalıklar

Eşlik eden hastalıklar, özellikle de enfeksiyonlar ve ateşli hastalıklar, çoğu zaman hastanın insülin ihtiyacını artırmaktadır. Eşlik eden böbrek, karaciğer hastalıkları veya böbrek üstü bezi, hipofiz bezi veya tiroid bezini etkileyen hastalıklar insülin dozunun değiştirilmesini gerektirebilir.

Pioglitazon ve insülin tıbbi ürünlerinin kombinasyonu

Özellikle konjestif kalp yetmezliği gelişimi riski yüksek olan hastalarda, pioglitazon insülinle kombinasyon halinde kullanıldığında, konjestif kalp yetmezliği vakaları bildirilmiştir. Bu durum, pioglitazon ve insülin tıbbi ürünlerinin kombine tedavisi düşünüldüğünde göz önünde bulundurulmalıdır. Eğer bu kombinasyon kullanılırsa, hastalar kalp yetmezliği, kilo artışı ve ödem belirti ve semptomları açısından gözlemlenmelidir. Pioglitazon, kardiyak semptomlarda herhangi bir kötüleşme olduğunda kesilmelidir.

İnsüline başlanması ve glukoz kontrolünün sıklaştırılması

Glukoz kontrolünün sıklaştırılması ve ani düzelleme, geçici, geri dönüşümlü oftalmolojik refraksiyon hastalığı, diyabetik retinopatide kötüleşme, akut ağrılı periferik nöropati ve periferik ödemle ilişkilendirilmiştir. Ancak, uzun süreli glisemik kontrol, diyabetik retinopati ve nöropati riskini azaltır.

İnsülin antikorları

İnsülin uygulaması insülin antikorlarının oluşmasına neden olabilir. Nadir durumlarda, bu insülin antikorlarının varlığında, hiperglisemi veya hipoglisemiye eğilimin düzeltilmesi için insülin dozunun ayarlanmasını gerektirebilir.

Yanlışlıkla diğer ilaçlarla karıştırmaktan/tıbbi hatalardan kaçınma

Bu tıbbi ürün ile diğer insülin ürünlerinin yanlışlıkla karıştırılmasını önlemek için, hastalara her enjeksiyon öncesinde insülin etiketini mutlaka kontrol etmeleri söylenmelidir.

Hastalar uygulama yapmadan önce doz ünite sayısına bakarak doğrulamalıdır. Bu nedenle, hastaların kendi kendilerine enjeksiyon yapabilmeleri için doz göstergesini okuyabilmeleri gerekir. Kör ya da görme bozukluğu olan hastalara, her zaman, iyi gören ve insülin uygulaması konusunda eğitimli başka birinden yardım almaları söylenmelidir.

Saat dilimleri arasında seyahat etme

Hastalar farklı saat dilimleri arasında seyahat etmeden önce doktorlarına danışmalıdır.

Hipokalemi

İnsülin aspart dahil tüm insülin ilaçları, ekstraselülerden intraselüler boşluğa potasyum geçişine neden olarak hipokalemiye yol açar. Tedavi edilmeyen hipokalemi, solunum felcine,

ventriküler aritmiye ve ölüme neden olabilir. Hipokalemi riski olan hastalarda (örn. potasyum düşürücü ilaçlar kullanan hastalar, serum potasyum konsantrasyonuna duyarlı ilaçlar alan hastalar) potasyum düzeyleri izlenmelidir.

Diğer insülin tıbbi ürünlerinden geçiş

Hastaların yeni bir çeşit veya marka insüline geçişi, sıkı bir tıbbi gözetim altında yapılmalıdır. Dozaj, marka (üretici), tip, orijin (hayvan insülini, insan insülini veya insülin analogu) ve/veya üretim metodundaki (hayvan kaynaklı insüline karşı rekombinant DNA insülini) değişiklikler doz değişikliklerine neden olabilir. Hastalar diğer tip insülininden FİASP®'a geçtiklerinde olağan insülin ürünleriyle kullandıkları dozda değişiklik gerekebilir. Bununla birlikte, öğün zamanı uygulanan insülinler göz önünde bulundurulduğunda, FİASP® ile NovoRapid®'in farmakokinetik profilleri, özellikle uygulamanın ardından ilk 1 saat içinde belirgin şekilde farklıdır. FİASP®'ın etkisi NovoRapid®'e göre daha erken başlar ve ilk 1 saat içinde glukoz düşürücü etkisi daha fazladır. FİASP® hastalara reçete edilirken bu durum göz önünde bulundurulmalı ve geçiş yapma işlemi yalnızca hekim gözetimi altında gerçekleştirilmelidir (bkz. bölüm 4.2).

Takip edilebilirlik

Biyoteknolojik ürünlerin takip edilebilirliğinin sağlanması için uygulanan ürünün ticari ismi ve seri numarası mutlaka hasta dosyasına kaydedilmelidir.

Yardımcı maddeler

Bu tıbbi ürün her “doz”unda 1 mmol (23 mg)'dan daha az sodyum ihtiva eder; yani aslında "sodyum içermez".

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Bazı ilaçların glukoz metabolizması ile etkileşime girdiği bilinmektedir.

Aşağıdaki maddeler insülin ihtiyacını azaltabilir:

Oral antidiyabetikler, monoamin oksidaz inhibitörleri (MAOI), beta blokörler, anjiyotensin dönüştürücü enzim (ADE) inhibitörleri, salisilatlar, anabolik steroidler, sülfonamidler ve GLP-1 reseptör agonistleri.

Aşağıdaki maddeler insülin ihtiyacını artırabilir:

Oral kontraseptifler, tiyazidler, glukokortikoidler, tiroid hormonları, semptomimetikler, büyüme hormonu ve danazol.

Beta blokörler hipoglisemi semptomlarını maskeleyebilirler.

Oktreotid/lanreotid insülin ihtiyacını artırabilir ya da azaltabilir.

Alkol insülinin hipoglisemik etkisini güçlendirebilir ya da azaltabilir.

Özel popülasyona ilişkin ek bilgiler:

Pediyatrik popülasyon:

FİASP® ile herhangi bir etkileşim çalışması yapılmamıştır.

4.6. Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi: B.

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

Herhangi bir bilgi bulunmamaktadır.

Gebelik dönemi

FİASP® gebelikte kullanılabilir.

İnsülin aspart ile yapılan randomize kontrollü iki klinik çalışmadan (322 + 27 gebelik maruziyeti) elde edilen veriler, çözünebilir insan insülini ile karşılaştırıldığında, insülin aspartın gebelik ya da fetüs/yenidoğanın sağlığı üzerinde herhangi bir advers etkisinin olmadığını göstermiştir.

Diyabetli kadınların (tip 1 diyabet, tip 2 diyabet ya da gestasyonel diyabet) gebelikleri süresince ve gebe kalmayı planladıkları zaman kan glukozunun yoğun şekilde kontrolü ve takip edilmesi önerilmektedir. İnsülin gereksinimi genellikle ilk trimesterde azalmakta ve ikinci ve üçüncü trimesterde giderek artmaktadır. Doğum sonrasında, insülin ihtiyacı normal olarak hızla gebelik öncesi seviyesine döner.

Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar, gebelik / embriyonal / fetal gelişim / doğum ya da doğum sonrası gelişim ile ilgili olarak doğrudan ya da dolaylı zararlı etkiler olduğunu göstermemektedir (bkz. bölüm 5.3).

Gebe kadınlara verilirken tedbirli olunmalıdır.

Laktasyon dönemi

Laktasyon döneminde FİASP® tedavisinde herhangi bir kısıtlama yoktur. Emziren annelerin insülin kullanmasının bebek için hiçbir riski yoktur. Bununla birlikte, dozun ayarlanması gerekebilir.

Üreme yeteneği/Fertilite

Hayvan üreme çalışmaları insülin aspart ve insan insülini arasında fertilite açısından herhangi bir fark ortaya koymamıştır.

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

Hastanın konsantre olma ve reaksiyon gösterme becerisi hipoglisemiye bağlı olarak bozulabilir. Bu durum, bu becerilerin özel önem gösterdiği koşullarda risk oluşturabilir (ör. araba sürme veya makine kullanma).

Hastalar araba sürme esnasında hipoglisemiye girmemeleri için gerekli önlemleri almaları konusunda uyarılmalıdır. Bu durum özellikle hipogliseminin uyarıcı semptomlarını daha az olarak fark eden veya hiç fark edemeyen kişiler için ya da sık sık hipoglisemi atağı geçiren hastalar için önemlidir. Bu gibi durumlarda araç kullanımının uygunluğu değerlendirilmelidir.

4.8. İstenmeyen etkiler

Güvenlilik profilinin özeti

Tedavi sırasında en sık bildirilen advers reaksiyon hipoglisemidir (bkz. aşağıdaki 'Seçili advers reaksiyonların tanımı' bölümü).

Advers reaksiyonların tablo halinde listesi

Aşağıda listelenen advers reaksiyonlar (Tablo 2), yetişkinlerde tamamlanmış 6 terapötik doğrulama çalışmasından elde edilen verilere dayanmaktadır. Sıklık kategorileri şu şekilde tanımlanmaktadır: Çok yaygın ($\geq 1/10$); yaygın ($\geq 1/100$ ila $< 1/10$); yaygın olmayan ($\geq 1/1.000$ ila $< 1/100$); seyrek ($\geq 1/10.000$ ila $< 1/1.000$); çok seyrek ($< 1/10.000$), bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor).

Tablo 2 Klinik çalışmalardaki advers reaksiyonlar

MedDRA sistem organ sınıfı	Çok Yaygın	Yaygın	Yaygın Olmayan	Bilinmiyor
Bağışıklık sistemi hastalıkları			Aşırı duyarlılık	Anafilaktik reaksiyonlar
Metabolizma ve beslenme hastalıkları	Hipoglisemi			
Deri ve deri altı doku hastalıkları		Alerjik deri reaksiyonları	Lipodistrofi	Kutanöz amiloidoz†
Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar		Enjeksiyon/infüzyon bölgesi reaksiyonları		

† Pazarlama sonrası kaynaklardan elde edilen advers reaksiyon.

Seçili advers reaksiyonların tanımı

Alerjik reaksiyonlar

FİASP® ile bildirilen alerjik deri reaksiyonları (%1,8; komparatör %1,5) arasında egzama, döküntü, pruritik kızarıklık, ürtiker ve dermatit bulunmaktadır.

FİASP® tedavisinde genel aşırı duyarlılık reaksiyonları (genel deri kızarıklıklığı ve yüzde ödem olarak görülmektedir) yaygın olmayan bir sıklıkta bildirilmiştir (%0,2; komparatör %0,3).

Hipoglisemi

İnsülin ihtiyacına göre insülin dozu çok yüksekse hipoglisemi gerçekleşebilir. Şiddetli hipoglisemi, bilinç kaybı ve/veya konvülsiyonlara neden olabilir ve beyin fonksiyonlarında geçici ya da kalıcı hasara, hatta ölüme yol açabilir. Hipoglisemi semptomları genellikle birdenbire ortaya çıkar. Bu semptomlar arasında soğuk terleme, soğuk solgun deri, halsizlik, sinirlilik veya titreme, huzursuzluk, anormal yorgunluk veya güçsüzlük, konfüzyon, konsantrasyon güçlüğü, sersemlik, aşırı açlık, görme değişiklikleri, baş ağrısı, bulantı ve çarpıntı olabilir (bkz. bölüm 4.4 ve 5.1). FİASP®'ın etkisi daha erken başladığı için, yemek zamanında alınan diğer insülinlerle karşılaştırıldığında, hipoglisemi enjeksiyon/infüzyondan sonra daha erken görülebilir.

Deri ve deri altı doku hastalıkları

Lipodistrofi (lipohipertrofi ve lipoatrofiyi kapsayan) ve kutanöz amiloidoz enjeksiyon bölgesinde oluşabilir ve lokal insülin absorpsiyonunu geciktirebilir. FİASP® ile tedavi edilen hastalarda enjeksiyon/infüzyon bölgesinde lipodistrofi bildirilmiştir (%0,5; komparatör %0,2). Belirtilen enjeksiyon alanı içerisinde enjeksiyon yerinin sürekli olarak değiştirilmesi, bu reaksiyonların gelişme riskini azaltabilir veya önleyebilir (bkz. Bölüm 4.4.).

Enjeksiyon/infüzyon bölgesi reaksiyonları

FİASP® ile tedavi edilen hastalarda enjeksiyon/infüzyon bölgesi reaksiyonları (döküntü, kızarıklık, inflamasyon, ağrı ve morarma dahil) bildirilmiştir (%1,3; komparatör %1,0). CSII kullanan hastalarda (n = 261): FİASP® ile tedavi edilen hastalarda infüzyon bölgesi reaksiyonları (kızarıklık, inflamasyon, iritasyon, ağrı, morarma ve kaşıntı dahil) bildirilmiştir (%10; komparatör %8,3). Bu reaksiyonlar genellikle hafif ve geçicidir, normalde, tedavi devam ederken kaybolur.

Pediyatrik popülasyon

2 ila 18 yaşın altındaki tip 1 diyabetli çocuklarda terapötik bir doğrulayıcı çalışmada güvenlik ve etkililik araştırılmıştır. Çalışmada, 519 hasta FİASP® ile tedavi edilmiştir. Genel olarak pediyatrik popülasyondaki advers reaksiyonların sıklığı, türü ve şiddeti, erişkin popülasyonundaki deneyim farklılıklarını göstermez. Pediyatrik hastalarda yapılan bu çalışmada, enjeksiyon bölgesinde lipodistrofi (lipohipertrofi, lipoatrofi dahil) erişkinlerde yapılan çalışmalara kıyasla daha sık bildirilmiştir (yukarıya bakınız). Pediyatrik popülasyonda lipodistrofi sıklığı FİASP® için %2,1, NovoRapid® için %1,6. olarak bildirilmiştir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Genel olarak insülin aspartla yapılan klinik çalışmaların sonuçlarına göre, yaşlı hastalarda ve böbrek veya karaciğer yetmezliği olan hastalarda görülen advers reaksiyonların sıklığı, tipi ve şiddeti, genel popülasyondan farklılık göstermemektedir. Çok yaşlı hastalardaki (≥ 75 yaş) veya orta ya da ileri derecede böbrek yetmezliği veya karaciğer yetmezliği olan hastalardaki güvenlik profili sınırlıdır. FİASP® yaşlı hastalara farmakokinetik özelliklerin incelenmesi amacıyla uygulanmıştır (bkz. bölüm 5.2).

Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması

Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonlarının raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlama yapılması, ilacın yarar/risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlar. Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TUFAM)'ne bildirmeleri gerekmektedir (www.titck.gov.tr; e-posta: tufam@titck.gov.tr; tel: 0 800 314 00 08; faks: 0 312 218 35 99).

4.9. Doz aşımı ve tedavisi

İnsülin için spesifik olarak bir doz aşımı tanımlanamamaktadır; ancak, hastaya ihtiyacı olandan daha yüksek doz verilirse birbirini takip eden evreler halinde hipoglisemi gelişebilir:

- Hafif hipoglisemi atakları oral yoldan glukoz veya şekerli gıdalar alınarak tedavi edilebilir. Bu nedenle, diyabetli hastaların her zaman yanlarında glukoz içeren ürünler bulundurması önerilmektedir.
- Hastanın kendini tedavi edemediği şiddetli hipoglisemi atakları, eğitimli birinin intramüsküler veya subkütan yoldan uygulayacağı glukagon ile (0,5 ila 1 mg) veya bir sağlık mesleği mensubunun intravenöz yoldan uygulayacağı glukoz ile tedavi edilebilir. Hasta 10 ila 15 dakika içinde glukagona yanıt vermezse, intravenöz yoldan glukoz uygulanmalıdır. Atığın tekrarının önlenmesi amacıyla hastanın bilinci yerine geldiğinde oral yolla karbonhidrat verilmesi önerilmektedir.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Diyabette kullanılan ilaçlar. Enjeksiyon için insülinler ve analoglar, hızlı etkili.

ATC kodu: A10AB05.

Etki mekanizması

FİASP®, hızlı etkili bir insülin aspart formülasyonudur.

FİASP®'ın primer etkinliği, glukoz metabolizmasını düzenlemektir. FİASP®'ın etkin maddesi olan insülin aspart dahil olmak üzere insülinler, spesifik etkilerini insülin reseptörlerine bağlanarak gösterir. Reseptöre bağlanan insülin, iskelet kaslarına ve yağ dokularına glukozun hücre alımını sağlayarak ve karaciğerden glukoz açığa çıkmasını inhibe ederek kan şekerini düşürmektedir. İnsülin, adipositlerdeki lipolizi ve proteolizi inhibe eder, protein sentezini ise artırır.

Farmakodinamik etkiler

FİASP®, formülasyonuna nikotinamid (B₃ vitamini) eklenerek, NovoRapid®'e göre başlangıçta daha hızlı insülin absorpsiyonu sağlayan, yemek zamanında kullanılan bir insülin aspart preparatıdır.

NovoRapid® ile karşılaştırıldığında, FİASP®'ın etkisi 5 dakika daha önce başlamış ve maksimum glukoz infüzyonu hızına kadar geçen süre 11 dakika daha kısa olmuştur. FİASP®'ın maksimum glukoz düşürücü etkisi enjeksiyondan 1 ila 3 saat sonra gerçekleşmiştir. İlk 30 dakikadaki glukoz düşürücü etki (EAA_{GIR, 0-30dk}) FİASP® ile 51 mg/kg, NovoRapid® ile 29 mg/kg'dır (FİASP®/NovoRapid® oranı: 1,74 [1,47;2,10]_{%95 GA}). Toplam glukoz düşürücü etki ve maksimum (GIR_{maks}) glukoz düşürücü etki FİASP® ve NovoRapid® arasında benzerdir. FİASP®'ın toplam ve maksimum glukoz düşürücü etkisi, terapötik doz aralığında dozla birlikte doğrusal olarak yükselmektedir.

FİASP®'ın etkisi, NovoRapid® ile kıyaslandığında daha erken başlamaktadır (Bakınız bölüm 5.2), ardından artmış erken glukoz düşürücü etkiye yol açar. FİASP® reçete edilirken bu dikkate alınmalıdır.

Etki süresi NovoRapid® ile karşılaştırıldığında FİASP® için daha kısadır ve 3-5 saat sürmektedir.

Glukoz düşürücü etkide hastalar arasında günden güne gözlemlenen değişkenlik, FİASP® için erken ($EAA_{GIR, 0-1sa}$, $VK \sim \%26$), toplam ($EAA_{GIR, 0-12sa}$, $VK \sim \%18$) ve maksimum (GIR_{maks} , $VK \sim \%19$) glukoz düşürücü etkilerde düşüktür.

Klinik etkililik ve güvenlik

FİASP®, toplam 2068 yetişkin tip 1 (1143 hasta) ve tip 2 diyabetli (925 hasta) hasta üzerinde, 3 randomize etkililik ve güvenlik çalışmasında (18-26° haftalık tedavi) incelenmiştir. Ayrıca, FİASP® 777 tip 1 diyabetli pediatrik vakada randomize etkililik ve güvenlik çalışmasında (26 haftalık tedavi) incelenmiştir. Çalışmada 2 yaşın altındaki çocuklar yer almamıştır.

Tip 1 diabetes mellitus hastaları

Yemek zamanında veya yemek sonrasında uygulanan FİASP®'ın glisemik kontrolün sağlanmasındaki tedavi etkisi incelenmiştir. Yemek zamanında uygulanan FİASP®, HbA_{1c} seviyesinin düşürülmesinde NovoRapid®'ten daha aşağı değildir, aksine HbA_{1c} 'deki düzelme FİASP® lehine istatistiksel açıdan anlamlıdır. Yemekten sonra uygulanan FİASP® ile, yemek zamanında uygulanan NovoRapid®'e benzer bir HbA_{1c} düşüşü elde edilmiştir (Tablo 3).

Tablo 3 Tip 1 diyabet hastalarında gerçekleştirilen 26 haftalık bazal-bolus klinik çalışmasının sonuçları

	Yemek zamanı FİASP® + insülin detemir	Yemek sonrası FİASP® + insülin detemir	Yemek zamanı NovoRapid® + insülin detemir
N	381	382	380
HbA_{1c} (%)			
Başlangıç → Çalışma sonu	7,6 → 7,3	7,6 → 7,5	7,6 → 7,4
Başlangıca göre düzeltilmiş değişim	-0,32	-0,13	-0,17
Tahmini tedavi farkı	-0,15 [-0,23;-0,07] ^{CE}	0,04 [-0,04;0,12] ^D	
HbA_{1c} (mmol/mol)			
Başlangıç → Çalışma sonu	59,7 → 56,4	59,9 → 58,6	59,3 → 57,6
Başlangıca göre düzeltilmiş değişim	-3,46	-1,37	-1,84
Tahmini tedavi farkı	-1,62 [-2,50;-0,73] ^{CE}	0,47[-0,41;1,36] ^D	
Yemekten 2 saat sonraki glukoz artışı (mmol/L)^A			
Başlangıç → Çalışma sonu	6,1 → 5,9	6,1 → 6,7	6,2 → 6,6
Başlangıca göre düzeltilmiş değişim	-0,29	0,67	0,38
Tahmini tedavi farkı	-0,67 [-1,29;-0,04] ^{CE}	0,30 [-0,34;0,93] ^D	
Yemekten 1 saat sonraki glukoz artışı (mmol/L)^A			
Başlangıç → Çalışma sonu	5,4 → 4,7	5,4 → 6,6	5,7 → 5,9
Başlangıca göre düzeltilmiş değişim	-0,84	1,27	0,34
Tahmini tedavi farkı	-1,18[-1,65;-0,71] ^{CE}	0,93[0,46;1,40] ^D	
Vücut Ağırlığı (kg)			
Başlangıç → Çalışma sonu	78,6 → 79,2	80,5 → 81,2	80,2 → 80,7
Başlangıca göre düzeltilmiş değişim	0,67	0,70	0,55
Tahmini tedavi farkı	0,12 [-0,30;0,55] ^C	0,16 [-0,27;0,58] ^D	
Hasta maruziyet yılı başına şiddetli veya kan glukozuyla teyit edilmiş hipoglisemi^B (hasta yüzdesi)			
Tahmini oran	59,0 (92,7) 1,01 [0,88;1,15] ^C	54,4 (95,0) 0,92 [0,81;1,06] ^D	58,7 (97,4)

Başlangıç, çalışma sonu değerleri, gözlemlenen son mevcut değerlere göre. %95 güven aralığı '[]' içinde belirtilmiştir.

^A Yemek testi

^B Şiddetli hipoglisemi (başka birinin yardımını gerektiren atak) veya kan glukozuyla (KG) teyit edilmiş hipoglisemi, semptomlardan bağımsız olarak, plazma glukozunun < 3,1 mmol/L olarak tespit edildiği ataklar şeklinde tanımlanmıştır.

^C Yemek zamanı kullanılan FİASP® ile yemek zamanı kullanılan NovoRapid® arasındaki fark

^D Yemek sonrası kullanılan FİASP® ile yemek zamanı kullanılan NovoRapid® arasındaki fark

^E Yemek zamanı kullanılan FİASP® lehine istatistiki açıdan anlamlı

Yemek zamanında kullanılan FİASP® ile tedavi edilen hastaların %33,3'ü <%7 olan HbA_{1c} hedefine ulaşırken, yemek sonrası kullanılan FİASP® ile tedavi edilen hastaların %23,3'ü, yemek zamanı kullanılan NovoRapid® ile tedavi edilen hastaların ise %28,2'si hedefe ulaşmıştır. HbA_{1c} <%7'ye ulaşmadaki tahmini olasılık, yemek zamanı kullanılan FİASP® için yemek zamanı kullanılan NovoRapid®'e göre istatistiki açıdan anlamlı düzeyde daha yüksektir (olasılık oranı: 1,47 [1,02; 2,13]_{95% GA}). Yemek sonrası kullanılan FİASP® ve yemek zamanı kullanılan NovoRapid® arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir fark görülmemiştir.

Yemek zamanında uygulanan NovoRapid® ile karşılaştırıldığında, yemek zamanında uygulanan FİASP®'in yemekten 1 ve 2 saat sonraki glukoz artışı anlamlı derecede daha düşüktür. Yemekten sonra uygulanan FİASP®'in ise, yemek zamanında uygulanan NovoRapid®'e göre, yemekten 1 saat sonraki glukoz artışı daha yüksek, yemekten 2 saat sonraki glukoz artışı benzerdir (Tablo 3).

Çalışma sonundaki medyan toplam bolus insülin dozu, yemek zamanı uygulanan FİASP®, yemek sonrası uygulanan FİASP® ve yemek zamanı uygulanan NovoRapid® için benzerdir (başlangıçtan çalışma sonuna kadar değişim: yemek zamanı FİASP®: 0,33→0,39 ünite/kg/gün; yemek sonrası FİASP®: 0,35→0,39 ünite/kg/gün; yemek zamanı NovoRapid® 0,36→0,38 ünite/kg/gün). Başlangıçtan çalışma sonuna kadar medyan toplam bazal insülin dozu değişimi, yemek zamanı uygulanan FİASP® (0,41→0,39 ünite/kg/gün), yemek sonrası uygulanan FİASP® (0,43→0,42 ünite/kg/gün) ve yemek zamanı uygulanan NovoRapid® (0,43→0,43 ünite/kg/gün) için benzerdir.

Tip 2 diabetes mellitus hastaları

Başlangıçtan çalışma sonuna kadar görülen HbA_{1c} düşüşünün, NovoRapid® ile elde edilenden daha aşağı olmadığı doğrulanmıştır. (Tablo 4).

Tablo 4 Tip 2 diyabet hastalarında gerçekleştirilen 26 haftalık bazal-bolus klinik çalışmasının sonuçları

	FİASP® + insülin glarjin	NovoRapid® + insülin glarjin
N	345	344
HbA_{1c} (%)		
Başlangıç → Çalışma sonu	8,0 → 6,6	7,9 → 6,6
Başlangıca göre düzeltilmiş değişim	-1,38	-1,36
Tahmini tedavi farkı	-0,02[-0,15;0,10]	
HbA_{1c} (mmol/mol)		
Başlangıç → Çalışma sonu	63,5 → 49,0	62,7 → 48,6
Başlangıca göre düzeltilmiş değişim	-15,10	-14,86
Tahmini tedavi farkı	-0,24 [-1,60;1,11]	
Yemekten 2 saat sonraki glukoz artışı (mmol/L)^A		
Başlangıç → Çalışma sonu	7,6 → 4,6	7,3 → 4,9

Başlangıca göre düzeltilmiş değişim	-3,24	-2,87
Tahmini tedavi farkı	-0,36 [-0,81;0,08]	
Yemekten 1 saat sonraki glukoz artışı (mmol/L)^A		
Başlangıç → Çalışma sonu	6,0 → 4,1	5,9 → 4,6
Başlangıca göre düzeltilmiş değişim	-2,14	-1,55
Tahmini tedavi farkı	-0,59 [-1,09;-0,09] ^C	
Vücut Ağırlığı (kg)		
Başlangıç → Çalışma sonu	89,0 → 91,6	88,3 → 90,8
Başlangıca göre düzeltilmiş değişim	2,68	2,67
Tahmini tedavi farkı	0,00 [-0,60;0,61]	
Hasta maruziyet yılı başına şiddetli veya kan glukozuyla teyit edilmiş hipoglisemi^B (hasta yüzdesi)		
	17,9 (76,8)	16,6 (73,3)
Tahmini oran	1,09 [0,88;1,36]	

Başlangıç, çalışma sonu değerleri, gözlemlenen son mevcut değerlere göre. %95 güven aralığı '[]' içinde belirtilmiştir.

^A Yemek testi

^B Şiddetli hipoglisemi (başka birinin yardımını gerektiren atak) veya kan glukozuyla (KG) teyit edilmiş hipoglisemi, semptomlardan bağımsız olarak, plazma glukozunun < 3,1 mmol/L olarak tespit edildiği ataklar şeklinde tanımlanmıştır.

^C FİASP® lehine istatistiki açıdan anlamlı

Yemek sonrası doz uygulaması tip 2 diyabet hastalarında incelenmemiştir.

FİASP® ile tedavi edilen hastaların %74,8'i <%7 olan HbA_{1c} hedefine ulaşırken, NovoRapid® ile tedavi edilen hastaların %75,9'u hedefe ulaşmıştır. HbA_{1c} <%7'ye ulaşmadaki tahmini olasılıkta FİASP® ve NovoRapid® arasında istatistiki açıdan anlamlı bir fark olmamıştır.

Çalışma sonundaki medyan toplam bolus insülin dozu, FİASP® ve NovoRapid® için benzerdir (başlangıçtan çalışma sonuna kadar değişim: FİASP®: 0,21→0,49 ünite/kg/gün ve NovoRapid®: 0,21→0,51 ünite/kg/gün). Başlangıçtan çalışma sonuna kadar medyan toplam bazal insülin dozu değişimi FİASP® (0,56→0,53 ünite/kg/gün) ve NovoRapid® (0,52→0,48 ünite/kg/gün) için benzerdir.

Geriyatrik popülasyon (≥65 yaş)

Kontrollü üç klinik çalışmada, tip 1 diyabet veya tip 2 diyabet hastası olan ve FİASP® ile tedavi edilen 1219 hastanın 192'si (%16) 65 yaş ve üzerinde, 1219 hastanın 24'ü (%2) ise 75 yaş ve üzerindedir. Yaşlı hastalar ve genç hastalar arasında güvenlik ya da etkililik açısından genel bir fark görülmemiştir.

Pediyatrik popülasyon

FİASP®'ın etkililik ve güvenliliği 1 ila 18 yaş arası tip 1 diyabetli çocuk ve adölesanlarda 26 hafta süren (N=777) 1:1:1 randomize aktif kontrollü klinik bir çalışmada incelenmiştir.

Bu çalışmada insülin degludek ile birlikte kullanılan yemek zamanında (yemekten 0-2 dakika önce) ya da yemek sonrası (yemek başladıktan 20 dakika sonra) uygulanan FİASP® ve yemek zamanında uygulanan NovoRapid®'in etkililik ve güvenliliği karşılaştırılmıştır. FİASP® yemek

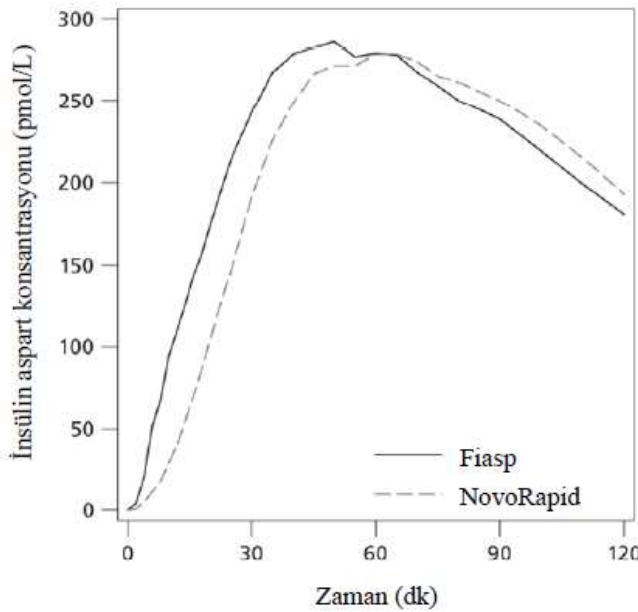
zamanı kolundaki hastalar 2-5 yaş arası 16 çocuk, 6-11 yaş arası 100 çocuk ve 12-17 yaş arası 144 adolesan içeriyordu. FİASP®'ın yemek sonrası kolundaki hastalar 2-5 yaş arası 16 çocuk, 6-11 yaş arası 100 çocuk ve 12-17 yaş arası 143 adolesandan oluşuyordu. Yemek zamanında uygulanan FİASP®, yemek zamanında uygulanan NovoRapid® ile HbA1c'deki değişim açısından karşılaştırıldığında anlamlı derecede yüksek glisemik kontrol göstermiştir (ETD: %-0,17 [-0,30; -0,03] %95 CI). Yemek sonrası uygulanan FİASP®, yemek zamanında uygulanan NovoRapid® ile karşılaştırıldığında benzer glisemik kontrol göstermiştir (ETD: 0.13% [-0.01; 0.26] %95 CI). Yemek zamanı uygulanan FİASP®, NovoRapid® ile karşılaştırıldığında 3 ana öğün boyunca yemek sonrası glukoz artışında ilk 1 saat içinde istatistiksel olarak anlamlı bir iyileşme göstermiştir (SMPG ölçümü). Yemek sonrası FİASP® için bu karşılaştırmada yemek zamanı NovoRapid® tercih edilmiştir. NovoRapid® ile karşılaştırıldığında genel olarak ciddi bir risk artışı yoktur ya da kan glukozu ile doğrulanmış hipoglisemi gözlenmemiştir. Gözlemlenen etkililik ve güvenlik profilleri tüm yaş grupları arasında karşılaştırılabilmektedir.

5.2. Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

Emilim:

FİASP®, formülasyonuna nikotinamid (B₃ vitamini) eklenerek, başlangıçta daha hızlı insülin absorpsiyonu sağlayan, yemek zamanında kullanılan bir insülin aspart preparatıdır. İnsülin, uygulamadan yaklaşık 4 dakika sonra dolaşımda görülmüştür (Şekil 1). NovoRapid® ile karşılaştırıldığında, FİASP® ile insülinin ortaya çıkışı iki kat daha hızlı olmuştur (5 dakika önce) ve %50 maksimum konsantrasyona kadar geçen süre 9 dakika daha kısadır, ayrıca ilk 15 dakikada mevcut olan insülin dört kat daha fazladır, ilk 30 dakikada ise mevcut olan insülin iki kat daha fazladır.



Şekil 1. Subkütan enjeksiyon sonrası tip 1 diyabet hastalarındaki ortalama insülin profili

Toplam insülin maruziyeti FİASP® ve NovoRapid® arasında benzerdir. 0,2 ünite/kg vücut ağırlığı dozu için ortalama C_{maks} değeri 298 pmol/L'dir ve NovoRapid® ile benzerdir.

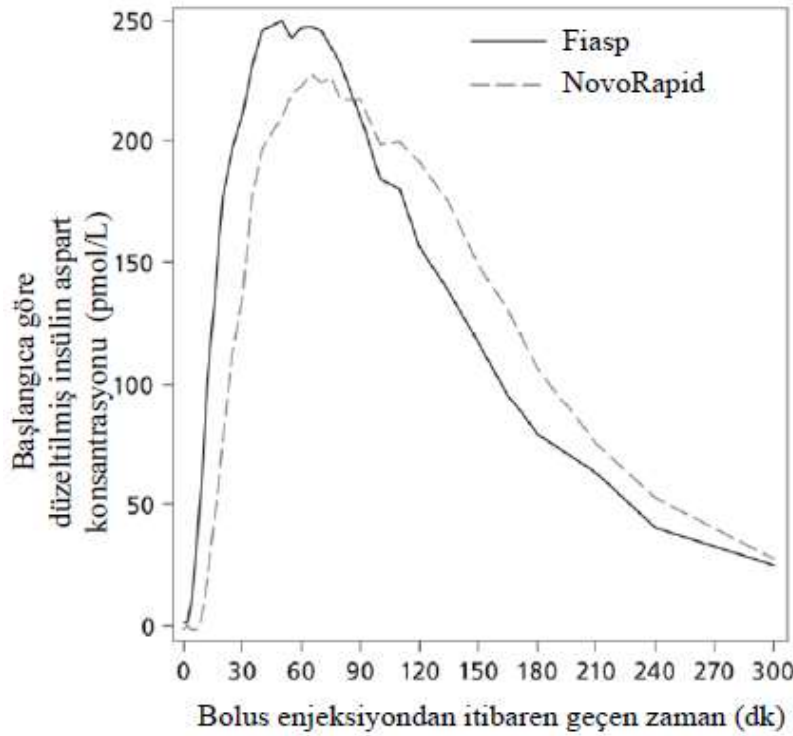
Terapötik doz aralığında subkütan FİASP® dozu yükseldikçe, toplam maruziyet ve maksimum insülin konsantrasyonu orantılı olarak yükselmektedir.

Karın, delta kası ve bacak bölgelerine subkütan FİASP® uygulamasından sonra insülin aspartın mutlak biyoyararlanımı yaklaşık %80'dir.

FİASP® uygulamasından sonra insülinin ortaya çıkışındaki hız, enjeksiyon bölgesinden bağımsız olarak korunur. Maksimum konsantrasyona kadar geçen süre ve toplam insülin aspart maruziyeti karın, üst kol ve bacak bölgeleri arasında benzerdir. Erken insülin maruziyeti ve maksimum konsantrasyon, karın ve üst kol bölgelerinde benzerdir ama bacakta biraz daha düşüktür.

Sürekli subkütan insülin infüzyonu (SSİİ)

SSİİ ortamındaki maruziyet başlangıcı (maksimum konsantrasyona kadar geçen süre), NovoRapid® ile karşılaştırıldığında FİASP® için 26 dakika daha kısadır ve ilk 30 dakikada mevcut olan insülinin yaklaşık üç kat daha yüksek olmasını sağlamaktadır (Şekil 2).



Şekil 2. SSİİ ortamında (0-5 saat) tip 1 diyabet hastalarındaki bazal insülin infüzyonuna göre düzeltilmiş ortalama insülin profili

Dağılım:

İnsülin aspartın plazma proteinlerine bağlanma afinitesi (<%10) düşüktür ve normal insan insülininde görülene benzerdir.

İntravenöz uygulamadan sonra görülen dağılım hacmi (V_d) 0,22 L/kg'dir (örn. 70 kg biri için 15,4 L) ve vücutta bulunan hücre dışı sıvı hacmine denk gelmektedir.

Biyotransformasyon:

İnsülin aspartın degradasyonu insan insülinine benzerdir; oluşan tüm metabolitler inaktiftir.

Eliminasyon:

Subkütan uygulama sonrası FİASP®'ın yarılanma ömrü 57 dakikadır ve NovoRapid® ile benzerdir.

Doğrusallık/doğrusal olmayan durum:

Herhangi bir bilgi bulunmamaktadır.

Hastalardaki karakteristik özellikler

Geriyatrik popülasyon (≥ 65 yaş):

NovoRapid® ile karşılaştırıldığında FİASP®, tip 1 diyabetli yaşlı hastalarda daha erken ve yüksek insülin maruziyeti gösterirken, benzer toplam maruziyet ve benzer maksimum konsantrasyon sağlamıştır.

FİASP® uygulamasını takiben, toplam insülin aspart maruziyeti ve maksimum konsantrasyon yaşlı hastalarda genç erişkin hastalara göre %30 daha yüksektir.

Cinsiyet:

Cinsiyetin FİASP®'ın farmakokinetiği üzerindeki etkisi, farmakokinetik çalışmalar üzerinde yapılan çapraz çalışma analizi ile incelenmiştir. Hem kadın hem erkek tip 1 diyabet hastalarında, NovoRapid® ile karşılaştırıldığında FİASP® daha erken maruziyet başlangıcı ve daha yüksek erken insülin maruziyeti gösterirken, benzer toplam maruziyet ve benzer maksimum konsantrasyon sağlamıştır.

FİASP®'ın erken ve maksimum insülin maruziyeti, hem kadın hem erkek tip 1 diyabet hastaları için benzerdir. Ancak, toplam insülin maruziyeti tip 1 hastası kadınlarda erkeklere göre daha yüksektir.

Obezite:

Vücut kitle indeksi (VKİ) yükseldikçe başlangıç absorpsiyon hızı yavaşlarken, toplam maruziyet ise farklı VKİ düzeyleri için benzerdir. NovoRapid® ile karşılaştırıldığında, göreceli olarak daha yüksek başlangıç maruziyetine sebep olduğundan VKİ'nin absorpsiyon üzerindeki etkisi FİASP® için daha az belirgindir.

İrk ve etnik köken:

İrk ve etnik kökenin (Beyazlar ve Siyahlar, İspanyollar ve İspanyol olmayanlar) FİASP®'ın toplam insülin maruziyeti üzerindeki etkisi, tip 1 diyabet hastalarında yapılan bir popülasyon farmakokinetik analizinin sonuçlarına dayanmaktadır. FİASP® için incelenen ırklar ve etnik gruplar arasında maruziyet açısından fark görülmemiştir.

Karaciğer yetmezliği:

Normalden şiddetli yetmezliğe kadar değişen karaciğer fonksiyonu aralığındaki 24 hasta üzerinde NovoRapid® ile insülin aspartın tek dozlu bir farmakokinetik çalışması yapılmıştır. Karaciğer yetmezliği olan hastalarda absorpsiyon hızı düşmüştür ve daha değişkendir.

Böbrek yetmezliği:

Normalden şiddetli yetmezliğe kadar değişen böbrek fonksiyonu aralığındaki 18 hasta üzerinde NovoRapid® ile insülin aspartın tek dozlu bir farmakokinetik çalışması yapılmıştır. İnsülin aspartın EAA, C_{maks}, CL/F ve t_{maks} değerleri üzerinde kreatinin klerens değerlerinin bir etkisi görülmemiştir. Hafif ve şiddetli böbrek yetmezliği olan hastalardaki veriler sınırlıdır. Diyalize ihtiyaç duyan böbrek yetmezliği hastaları incelenmemiştir.

Pediyatrik popülasyon:

NovoRapid® ile karşılaştırıldığında, çocuklarda (6-11 yaş) ve adolesanlarda (12-18 yaş) FİASP® daha erken maruziyet başlangıcı ve daha yüksek erken insülin maruziyeti gösterirken, benzer toplam maruziyet ve benzer maksimum konsantrasyon sağlamıştır.

FİASP®'ın maruziyet başlangıcı ve erken insülin maruziyeti çocuklar ve adolesanlarda erişkinlere benzerdir. FİASP®'ın toplam maruziyeti, 0,2 ünite/kg vücut ağırlığı dozu için çocuklar ve adolesanlarda erişkinlere göre daha düşükken, maksimum serum insülin aspart konsantrasyonu tüm yaş grupları arasında benzerdir.

5.3. Klinik öncesi güvenlik verileri

İnsülin aspart maruziyeti sonrası güvenlik farmakolojisi, tekrarlayan doz toksisitesi, genotoksikite ve üreme toksisitesi ile ilgili yapılan konvansiyonel çalışmalardan elde edilen klinik olmayan veriler, insanlar için özel bir tehlike göstermemiştir. İnsülin ve IGF-I reseptör bölgelerine bağlanma ve hücre büyümesi üzerine olan etkileri de dahil olmak üzere, *in vitro* testlerde insülin aspart insan insülinine benzer bir davranış göstermiştir. Çalışmalar aynı zamanda insülin reseptörüne bağlanan insülin aspartın ayrışmasının insan insüliniyle eşdeğer olduğunu göstermiştir.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Fenol
Metakrezol
Gliserol
Çinko asetat
Disodyum fosfat dihidrat
Arjinin hidroklorür
Nikotinamid (B₃ vitamini)
Hidroklorik asit (pH ayarı için)
Sodyum hidroksit (pH ayarı için)
Enjeksiyonluk su

6.2. Geçimsizlikler

Bu tıbbi ürün, bölüm 6.6'da açıklanan infüzyon sıvıları dışında diğer tıbbi ürünlerle seyreltilmemeli veya karıştırılmamalıdır.

6.3. Raf ömrü

30 ay.

İlk kez açılmasını takiben ya da yedek olarak taşınırken, maksimum 4 hafta boyunca saklanabilir. 30°C ve altında saklayınız. Buzdolabında saklanabilir (2°C-8°C). Dondurmayınız. Işıktan korumak için, kalemin kapağını kapalı tutunuz.

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

Buzdolabında saklayınız (2°C-8°C). Dondurmayınız. Dondurucu kısmın uzağında saklayınız. Işıktan korumak için, kalemin kapağını kapalı tutunuz.

İlk kez açılmasını takiben ya da yedek olarak taşıırken uygulanan saklama koşulları için bölüm 6.3'e bakınız.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

Polipropilen, polioksimetilen, polikarbonat ve akrilonitril butadiyen stirenden yapılmış, çok dozlu, kullandıktan sonra atılabilen, kullanıma hazır enjeksiyon kalemi içinde pistonlu (halobütil) ve tıpalı (halobutil/poliizopren) kartuş (tip 1 cam).

Her bir kullanıma hazır kalem 3 mL çözelti içerir.

1, 5 ve 10 (çoklu paket) kullanıma hazır enjeksiyon kalem içeren ambalaj boyutları (iğne ucu içermez).

Tüm ambalaj boyutları piyasada mevcut olmayabilir.

6.6 Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler

Eğer çözelti, berrak ve renksiz görünümde değilse FİASP® kullanılmamalıdır.

Dondurulmuş FİASP® kullanılmamalıdır.

Kullanıma hazır kalem (FlexTouch), uzunlukları 4 mm ila 8 mm arasında ve ölçüsü 30G ile 32G arasında olan kalem iğnesi ISO standardına göre geliştirilmiş enjeksiyon iğneleri ile kullanılmak üzere sadece subkutan enjeksiyon için tasarlanmıştır.

Hasta her enjeksiyondan sonra iğneyi atmalıdır.

İğne uçları ve kullanıma hazır enjeksiyon kalemleri paylaşılmamalıdır. Kartuş tekrar doldurulmamalıdır.

Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller “Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği” ve “Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmeliği” gerekliliklerine uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

Novo Nordisk Sağlık Ürünleri Tic. Ltd. Şti.

Nispetiye Cad. Akmerkez E3 Blok Kat:7

34335 Etiler – İstanbul Türkiye

Tel: 0 212 385 40 40

Faks: 0 212 282 21 20

8. RUHSAT NUMARASI

2018/643

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 22.11.2018

Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ