

ANEKS I
CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Fiasp 100 jednostek/ml, FlexTouch roztwór do wstrzykiwań w fabrycznie napełnionym wstrzykiwaczu

Fiasp 100 jednostek/ml, Penfill roztwór do wstrzykiwań we wkładzie

Fiasp 100 jednostek/ml, roztwór do wstrzykiwań w fiolce

Fiasp 100 jednostek/ml, PumpCart roztwór do wstrzykiwań we wkładzie

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

1 ml roztworu zawiera 100 jednostek insuliny aspart* (co odpowiada 3,5 mg).

Fiasp 100 jednostek/ml, FlexTouch roztwór do wstrzykiwań w fabrycznie napełnionym wstrzykiwaczu

Każdy fabrycznie napełniony wstrzykiwacz zawiera 300 jednostek insuliny aspart w 3 ml roztworu.

Fiasp 100 jednostek/ml, Penfill roztwór do wstrzykiwań we wkładzie

Każdy wkład zawiera 300 jednostek insuliny aspart w 3 ml roztworu.

Fiasp 100 jednostek/ml, roztwór do wstrzykiwań w fiolce

Każda fiolka zawiera 1000 jednostek insuliny aspart w 10 ml roztworu.

Fiasp 100 jednostek/ml, PumpCart roztwór do wstrzykiwań we wkładzie

Każdy wkład zawiera 160 jednostek insuliny aspart w 1,6 ml roztworu.

*Insulina aspart wytwarzana jest w *Saccharomyces cerevisiae* w wyniku rekombinacji DNA.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Fiasp 100 jednostek/ml, FlexTouch roztwór do wstrzykiwań w fabrycznie napełnionym wstrzykiwaczu

Roztwór do wstrzykiwań (FlexTouch).

Fiasp 100 jednostek/ml, Penfill roztwór do wstrzykiwań we wkładzie

Roztwór do wstrzykiwań (Penfill).

Fiasp 100 jednostek/ml, roztwór do wstrzykiwań w fiolce

Roztwór do wstrzykiwań.

Fiasp 100 jednostek/ml, PumpCart roztwór do wstrzykiwań we wkładzie

Roztwór do wstrzykiwań (PumpCart).

Przezroczysty, bezbarwny, wodnisty roztwór.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Leczenie cukrzycy u dorosłych, młodzieży i dzieci powyżej 1. roku życia.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Produkt leczniczy Fiasp jest insuliną doposiłkową podawaną podskórnie do 2 minut przed rozpoczęciem posiłku, z możliwością podania do 20 minut po rozpoczęciu posiłku (patrz punkt 5.1).

Dawkowanie produktu leczniczego Fiasp jest dostosowywane indywidualnie i ustalane zgodnie z zapotrzebowaniem pacjenta. Produkt leczniczy Fiasp podawany we wstrzyknięciu podskórnym powinien być stosowany w skojarzeniu z preparatami insuliny o średnim lub długim czasie działania podawanymi przynajmniej raz na dobę. W schemacie leczenia baza-bolus około 50% zapotrzebowania może być pokryte za pomocą produktu leczniczego Fiasp, a reszta za pomocą preparatów insuliny o średnim lub długim czasie działania.

Całkowite dobowe indywidualne zapotrzebowanie na insulinę u dorosłych, młodzieży i dzieci może się różnić i zazwyczaj wynosi od 0,5 do 1 jednostki/kg/dobę.

Dla osiągnięcia optymalnej kontroli glikemii zalecane jest monitorowanie stężenia glukozy we krwi oraz dostosowywanie dawki insuliny.

Dostosowanie dawki produktu leczniczego może być konieczne w przypadku, gdy pacjenci zwiększają aktywność fizyczną, zmieniają dotychczas stosowaną dietę lub podczas równocześnie występujących chorób. Stężenie glukozy we krwi powinno być monitorowane odpowiednio do tych okoliczności.

Czas działania może różnić się w zależności od dawki, miejsca wstrzyknięcia, przepływu krwi, temperatury oraz poziomu aktywności fizycznej.

Pacjenci leczeni zgodnie ze schematem baza-bolus, którzy zapomnieli o przyjęciu doposiłkowej dawki insuliny, powinni sprawdzić stężenie glukozy we krwi, aby podjąć decyzję, czy potrzebne jest podanie insuliny. Pacjenci powinni powrócić do zwykłego schematu dawkowania podczas następnego posiłku.

Siła działania analogów insuliny, w tym produktu leczniczego Fiasp, wyrażana jest w jednostkach (j.). Jedna (1) jednostka produktu leczniczego Fiasp odpowiada 1 jednostce międzynarodowej insuliny ludzkiej lub 1 jednostce innego szybko działającego analogu insuliny.

Podczas zalecania produktu leczniczego Fiasp należy wziąć pod uwagę jego szybki początek działania (patrz punkt 5.1).

Dawka inicjująca

Pacjenci z cukrzycą typu 1

Zalecana dawka początkowa u nieprzyjmujących wcześniej insuliny pacjentów z cukrzycą typu 1 to około 50% całkowitej dawki dobowej insuliny. Dawka ta powinna zostać podzielona na ilość posiłków na podstawie ich wielkości i składu. Pozostałą częścią całkowitej dawki dobowej insuliny powinna być insulina o średnim lub długim czasie działania. Jako zasadę ogólną należy przyjąć, że do obliczenia początkowej dawki dobowej insuliny u nieprzyjmujących wcześniej insuliny pacjentów z cukrzycą typu 1 powinien być zastosowany przelicznik 0,2 do 0,4 jednostki insuliny na kilogram masy ciała.

Pacjenci z cukrzycą typu 2

Sugerowana dawka początkowa wynosi 4 jednostki do jednego lub większej liczby posiłków. Liczba wstrzyknięć i wielkość kolejnych dawek zależy od ustalonej indywidualnie glikemii docelowej oraz wielkości i składu posiłków.

Dostosowanie dawki może odbywać się codziennie na podstawie stężenia glukozy w osoczu oznaczonego samodzielnie przez pacjenta (ang. self-measured plasma glucose, SMPG) w poprzedniej(-ich) dobie(-ach) zgodnie z tabelą 1.

- Dawka przyjmowana przed śniadaniem powinna być dostosowana zgodnie z SMPG zmierzonym przed obiadem poprzedniego dnia.
- Dawka przyjmowana przed obiadem powinna być dostosowana zgodnie z SMPG zmierzonym przed kolacją poprzedniego dnia.
- Dawka przyjmowana przed kolacją powinna być dostosowana zgodnie z SMPG zmierzonym przed snem poprzedniego dnia.

Tabela 1 Dostosowanie dawki

SMPG (patrz wyżej)		Dostosowanie dawki
mmol/l	mg/dl	Jednostka
< 4	< 71	-1
4–6	71–108	Bez zmian
> 6	> 108	+1

Szczególne grupy pacjentów

Pacjenci w podeszłym wieku (≥ 65 lat)

Ustalono bezpieczeństwo i skuteczność produktu leczniczego Fiasp stosowanego u pacjentów w podeszłym wieku, od 65 do 75 lat. Zaleca się ściśle monitorowanie stężenia glukozy oraz dostosowanie dawki insuliny do indywidualnych potrzeb pacjenta (patrz punkty 5.1 i 5.2). Doświadczenie związane z leczeniem pacjentów w wieku 75 lat i powyżej jest ograniczone.

Zaburzenia czynności nerek

Zaburzenia czynności nerek mogą zmniejszyć zapotrzebowanie pacjenta na insulinę. U pacjentów z zaburzeniami czynności nerek zaleca się intensywne monitorowanie stężenia glukozy w osoczu oraz dostosowanie dawki insuliny do indywidualnych potrzeb (patrz punkt 5.2).

Zaburzenia czynności wątroby

Zaburzenia czynności wątroby mogą zmniejszyć zapotrzebowanie pacjenta na insulinę. U pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby zaleca się intensywne monitorowanie stężenia glukozy w osoczu oraz dostosowanie dawki insuliny do indywidualnych potrzeb (patrz punkt 5.2).

Dzieci i młodzież

Produkt leczniczy Fiasp może być stosowany u młodzieży i dzieci powyżej 1. roku życia (patrz punkt 5.1). Brak doświadczenia klinicznego na temat stosowania produktu leczniczego Fiasp u dzieci w wieku poniżej 2 lat.

Zaleca się podawanie produktu leczniczego Fiasp przed posiłkiem (do 2 minut), z możliwością podania do 20 minut po rozpoczęciu posiłku, w przypadku braku pewności co do przyjęcia posiłku.

Zmiana stosowanych insulinowych produktów leczniczych

Zalecane jest ściśle monitorowanie stężenia glukozy podczas zmiany z innych insulin doposiłkowych oraz przez kilka początkowych tygodni leczenia. Zmiana z jednej insuliny doposiłkowej na inną powinna zostać przeprowadzona po przeliczeniu jednostek jeden do jednego. Zmiana typu, rodzaju lub wytwórcy insuliny dotychczas stosowanej przez pacjenta, na produkt leczniczy Fiasp, musi odbywać się pod ścisłą kontrolą lekarza i może spowodować konieczność zmiany dawki.

Może zaistnieć konieczność dostosowania dawek i czasu podawania równocześnie stosowanych insulin o średnim lub długim czasie działania lub dostosowania innego towarzyszącego leczenia przeciwcukrzycowego.

Sposób podawania

Wstrzyknięcie podskórne

Fiasp podaje się we wstrzyknięciu podskórnym przez wstrzyknięcie w okolicę brzucha lub ramię (patrz punkt 5.2). Miejsca wstrzyknięć należy zmieniać w obrębie tego samego obszaru w celu zmniejszenia ryzyka lipodystrofii i amyloidozy skórnej (patrz punkty 4.4 i 4.8).

Fiasp 100 jednostek/ml, FlexTouch roztwór do wstrzykiwań w fabrycznie napełnionym wstrzykiwaczu

Fabrycznie napełniony wstrzykiwacz (FlexTouch) umożliwia wybór dawki w zakresie od 1 do 80 jednostek, z dokładnością do 1 jednostki.

Do wstrzykiwacza FlexTouch dołączona jest ulotka zawierająca szczegółowe instrukcje dotyczące stosowania, których należy przestrzegać. W celu zapoznania się z instrukcją dotyczącą stosowania, patrz „Instrukcja obsługi wstrzykiwacza” na końcu ulotki.

Fabrycznie napełniony wstrzykiwacz przeznaczony jest wyłącznie do podawania we wstrzyknięciach podskórnych. Jeśli konieczne jest podanie za pomocą strzykawki lub we wstrzyknięciu dożylnym, należy korzystać z fiolki. Jeśli konieczne jest podanie z użyciem pompy infuzyjnej, należy korzystać z fiolki lub wkładu PumpCart.

Fiasp 100 jednostek/ml, Penfill roztwór do wstrzykiwań we wkładzie

Podawanie insuliny za pomocą wstrzykiwacza wielokrotnego użytku

Jeśli konieczne jest podanie za pomocą strzykawki lub we wstrzyknięciu dożylnym, należy korzystać z fiolki. Jeśli konieczne jest podanie z użyciem pompy infuzyjnej, należy korzystać z fiolki lub wkładu PumpCart (patrz punkt 6.6).

Fiasp 100 jednostek/ml, roztwór do wstrzykiwań w fiolce

Podawanie za pomocą strzykawki

Produkt leczniczy w fiolkach jest przeznaczony do stosowania z odpowiednio wyskalowanymi strzykawkami insulinowymi (100 jednostek lub 100 jednostek/ml).

Ciągły podskórny wlew insuliny (CSII)

Produkt leczniczy Fiasp (roztwór do wstrzykiwań w fiolce) może być stosowany w ciągłym podskórnym wlewie insuliny (ang. *Continuous Subcutaneous Insulin Infusion* - CSII) za pomocą pomp do wlewu insuliny i w takim przypadku pokrywa zarówno zapotrzebowanie na insulinę doposiłkową (ok. 50%), jak i insulinę bazową. Powinien on być podawany zgodnie z instrukcjami dostarczonymi przez wytwórcę pompy, najlepiej w powłoki jamy brzusznej. W przypadku podawania przez pompę insulinową produkt leczniczy nie powinien być rozcieńczany ani mieszany z innymi rodzajami insuliny.

Pacjenci stosujący CSII powinni otrzymać instrukcje dotyczące korzystania z pompy oraz stosować odpowiednie zbiorniki i cewniki (patrz punkt 6.6). Zestaw do wlewu (cewnik i wenflon) powinien być wymieniany zgodnie z instrukcjami zawartymi w informacji dołączonej do zestawu do wlewu.

Pacjenci stosujący produkt leczniczy Fiasp za pomocą CSII muszą zostać przeszkoleni w zakresie podawania insuliny we wstrzyknięciach oraz dysponować innym systemem do podawania insuliny na wypadek awarii pompy.

Fiasp 100 jednostek/ml, PumpCart roztwór do wstrzykiwań we wkładzie

Podawanie za pomocą CSII

Wkład (PumpCart) należy stosować wyłącznie z przeznaczoną do tego wkładu pompą insulinową (patrz punkt 6.6).

Produkt leczniczy Fiasp pokrywa zarówno zapotrzebowanie na insulinę doposiłkową (ok. 50%), jak i insulinę bazową. Powinien on być podawany zgodnie z instrukcjami dostarczonymi przez wytwórcę pompy, najlepiej w powłoki jamy brzusznej. W celu zmniejszenia ryzyka lipodystrofii miejsce wlewu należy zmieniać w obrębie tego samego obszaru. Pacjenci stosujący CSII powinni otrzymać instrukcje dotyczące korzystania z pompy oraz stosować odpowiednie zbiorniki i cewniki (patrz punkt 6.6).

Zestaw do wlewu (cewnik i wenflon) powinien być wymieniany zgodnie z instrukcjami zawartymi w informacji dołączonej do zestawu do wlewu.

Pacjenci stosujący produkt leczniczy Fiasp za pomocą CSII muszą zostać przeszkoleni w zakresie podawania insuliny we wstrzyknięciach oraz dysponować innym urządzeniem do podawania insuliny na wypadek awarii pompy.

Wkład (PumpCart) przeznaczony jest wyłącznie do podawania w ciągłym podskórnym wlewie insuliny za pomocą pompy infuzyjnej. Jeśli konieczne jest podanie za pomocą strzykawki lub we wstrzyknięciu dożylnym, należy korzystać z fiolki.

Podanie dożylne

Fiasp 100 jednostek/ml, roztwór do wstrzykiwań w fiolce

W razie potrzeby, produkt leczniczy Fiasp może być podawany dożylnie przez fachowy personel medyczny.

Do podania dożylnego produkt powinien być używany w stężeniach od 0,5 jednostki/ml do 1 jednostki/ml insuliny aspart w systemach infuzyjnych — z wykorzystaniem worków infuzyjnych wykonanych z polipropylenu.

Produkt leczniczy Fiasp nie może być mieszany z inną insuliną ani innymi produktami leczniczymi, poza wymienionymi w punkcie 6.6. Instrukcja dotycząca rozcieńczenia produktu leczniczego przed podaniem, patrz punkt 6.6

Podczas wlewu insuliny konieczne jest monitorowanie stężenia glukozy we krwi. Należy zachować ostrożność oraz upewnić się, że insulina została wstrzyknięta do worka infuzyjnego, a nie do portu wejściowego.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Identyfikowalność

W celu poprawienia identyfikowalności biologicznych produktów leczniczych należy czytelnie zapisać nazwę i numer serii podawanego produktu.

Hipoglikemia

Pominięcie posiłku lub nieplanowany duży wysiłek fizyczny może prowadzić do hipoglikemii.

Hipoglikemia może wystąpić jeśli dawka insuliny jest zbyt duża w stosunku do zapotrzebowania na insulinę (patrz punkty 4.8 i 4.9).

Pacjenci, u których kontrola stężenia glukozy we krwi znacznie poprawiła się, np. w wyniku intensywnej insulinoterapii, powinni zostać poinformowani, że typowe dla nich objawy zapowiadające hipoglikemię mogły ulec zmianie. U pacjentów długo chorujących na cukrzycę objawy zapowiadające hipoglikemię mogą nie występować.

Czas do wystąpienia hipoglikemii zwykle jest odzwierciedleniem profilu czasu działania stosowanego preparatu insuliny. W porównaniu z innymi rodzajami insuliny doposiłkowej hipoglikemia po wstrzyknięciu/wlewie produktu leczniczego Fiasp może wystąpić wcześniej ze względu na jego wcześniejszy początek działania (patrz punkt 5.1).

Ponieważ produkt leczniczy Fiasp powinien być podawany do 2 minut przed rozpoczęciem posiłku, z możliwością podania do 20 minut po rozpoczęciu posiłku, należy brać pod uwagę czas do

wystąpienia działania, gdy produkt jest zalecany pacjentom, u których współistniejące choroby lub przyjmowane leki mogą mieć wpływ na spowolnienie wchłaniania pokarmu.

Dzieci i młodzież

W celu uniknięcia nocnej hipoglikemii, zaleca się ściśle monitorowanie stężenia glukozy w przypadku podania tego produktu leczniczego po rozpoczęciu ostatniego posiłku w danym dniu.

Hiperglikemia i cukrzycowa kwasica ketonowa

Stosowanie nieodpowiednich dawek lub przerwanie leczenia, szczególnie u pacjentów wymagających podawania insuliny, może prowadzić do hiperglikemii i cukrzycowej kwasicy ketonowej — stanów, które mogą prowadzić do zgonu.

Ciągły podskórny wlew insuliny (CSII)

Nieprawidłowe działanie pompy lub zestawu do wlewu może prowadzić do szybkiego wystąpienia hiperglikemii i kwasicy ketonowej. Konieczne jest niezwłoczne rozpoznanie i usunięcie przyczyny hiperglikemii lub kwasicy ketonowej. Może być wymagane tymczasowe leczenie za pomocą wstrzyknięć podskórnych.

Niewłaściwe użycie PumpCart

Wkład (PumpCart) należy stosować wyłącznie z przeznaczoną do tego wkładu pompą insulinową. Produktu nie wolno stosować z innymi urządzeniami nieprzeznaczonymi do używania z tym wkładem, gdyż może to spowodować niedokładne dawkowanie insuliny, a w konsekwencji prowadzić do hiper- lub hipoglikemii.

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

Pacjentów należy poinformować o konieczności ciągłego zmieniania miejsca wstrzyknięcia, w celu zmniejszenia ryzyka lipodystrofii i amyloidozy skórnej. Po wstrzyknięciu insuliny w obszarze występowania takich odczynów, może być opóźnione wchłanianie insuliny i pogorszona możliwość kontroli glikemii. Zgłaszano, że nagle zmiana miejsca wstrzyknięcia na obszar niedotknięty zmianami skutkuje wystąpieniem hipoglikemii. Po zmianie miejsca wstrzyknięcia z obszaru występowania takich odczynów na obszar niedotknięty zmianami, zaleca się kontrolę stężenia glukozy we krwi; można też rozważyć dostosowanie dawki leków przeciwcukrzycowych.

Zmiana stosowanych insulinowych produktów leczniczych

Zmiana typu lub rodzaju insuliny powinna odbywać się pod ścisłą kontrolą lekarza. Zmiana stężenia insuliny, rodzaju (wytwórcy), typu, pochodzenia (insulina zwierzęca, ludzka lub analog insuliny ludzkiej) i (lub) metody wytwarzania (rekombinacja DNA lub insulina pochodzenia zwierzęcego) mogą spowodować potrzebę zmiany dawki. Pacjenci zmieniający leczenie z innej insuliny na Fiasp mogą wymagać innej dawki niż dawka dotychczas stosowanych insulinowych produktów leczniczych.

Choroby współistniejące

Współistniejące choroby, zwłaszcza zakażenia i stany gorączkowe, zwykle zwiększają zapotrzebowanie pacjenta na insulinę. Współistniejące choroby nerek, wątroby lub choroby mające wpływ na nadnercza, przysadkę mózgową lub tarczycę mogą powodować konieczność zmiany dawki insuliny.

Stosowanie pioglitazonu w skojarzeniu z insulinowymi produktami leczniczymi

Zgłaszano przypadki zastoinowej niewydolności serca związane z leczeniem pioglitazonem w skojarzeniu z insuliną, w szczególności u pacjentów obciążonych czynnikami ryzyka rozwoju zastoinowej niewydolności serca. Należy brać to pod uwagę w przypadku rozważania leczenia skojarzonego pioglitazonem i insulinowymi produktami leczniczymi. Jeśli stosuje się leczenie

skojarzone, należy obserwować, czy u pacjentów pojawiają się przedmiotowe i podmiotowe objawy zastoinowej niewydolności serca, przyrost masy ciała i obrzęki. Należy zaprzestać stosowania pioglitazonu w przypadku nasilenia się kardiologicznych objawów niepożądanych.

Rozpoczęcie leczenia insuliną i intensyfikacja kontroli stężenia glukozy

Intensyfikacja lub szybka poprawa kontroli stężenia glukozy wiąże się z przemijającym, odwracalnym zaburzeniem refrakcji oka, nasileniem się objawów retinopatii cukrzycowej, ostrą bolesną neuropatią obwodową i obrzękami obwodowymi. Jednak długotrwała kontrola glikemii zmniejsza ryzyko retinopatii cukrzycowej i neuropatii.

Przeciwciała skierowane przeciwko insulinie

Podawanie insuliny może spowodować powstanie przeciwciał skierowanych przeciwko insulinie. W rzadkich przypadkach obecność takich przeciwciał może wymagać dostosowania dawki insuliny w celu zmniejszenia skłonności do występowania hiperglikemii lub hipoglikemii.

Unikanie przypadkowego podania niewłaściwego rodzaju insuliny / błędu medycznego

Pacjenci muszą zostać poinstruowani, że zawsze przed każdym wstrzyknięciem muszą sprawdzić etykietę w celu uniknięcia przypadkowego podania innej insuliny niż Fiasp.

Przed podaniem pacjenci muszą również sprawdzić ilość jednostek w dawce. Aby pacjenci mogli samodzielnie podawać lek, muszą być w stanie odczytać skalę dawkowania. Pacjenci niewidomi lub niedowidzący muszą zostać poinformowani o konieczności uzyskania pomocy osoby dobrze widzącej, przeszkolonej w zakresie podawania insuliny.

Podróżowanie między strefami czasowymi

Przed podróżą między różnymi strefami czasowymi pacjent powinien zasięgnąć porady lekarza.

Substancje pomocnicze

Ten produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol sodu (23 mg) na dawkę, to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu”.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Wiele produktów leczniczych ma wpływ na metabolizm glukozy.

Zapotrzebowanie na insulinę mogą zmniejszać następujące substancje:
doustne leki przeciwcukrzycowe, inhibitory monoamino oksydazy (ang. monoamine oxidase inhibitor, MAOI), leki blokujące receptory beta-adrenergiczne, inhibitory enzymu konwertującego angiotensynę (ang. angiotensin converting enzyme inhibitors, ACEI), salicylany, steroidy anaboliczne, sulfonamidy i agoniści receptora GLP-1.

Zapotrzebowanie na insulinę mogą zwiększać następujące substancje:
doustne środki antykoncepcyjne, leki tiazydowe, glikokortykosteroidy, hormony tarczycy, leki sympatykomimetyczne, hormon wzrostu i danazol.

Leki blokujące receptory beta-adrenergiczne mogą maskować objawy hipoglikemii.

Oktreotyd i lanreotyd mogą zarówno zwiększać, jak i zmniejszać zapotrzebowanie na insulinę.

Alkohol może nasilać lub zmniejszać hipoglikemizujące działanie insuliny.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Produkt leczniczy Fiasp może być stosowany w okresie ciąży.

Dane z dwóch randomizowanych, kontrolowanych badań klinicznych przeprowadzonych z użyciem insuliny aspart (322 + 27 kobiet w ciąży) nie wskazują żadnego niepożądanego wpływu insuliny aspart na ciążę ani na zdrowie płodu/novorodka w porównaniu z rozpuszczalną insuliną ludzką.

W okresie ciąży lub jej planowania u pacjentek z cukrzycą (typu 1, typu 2 lub cukrzycą ciążową) zalecana jest intensywna kontrola i monitorowanie stężenia glukozy we krwi. Zapotrzebowanie na insulinę zwykle zmniejsza się w pierwszym trymestrze ciąży, a następnie zwiększa się w czasie trzeciego i trzeciego. Po porodzie zapotrzebowanie na insulinę zazwyczaj gwałtownie wraca do poziomu sprzed okresu ciąży.

Karmienie piersią

Brak ograniczeń dotyczących stosowania produktu leczniczego Fiasp podczas karmienia piersią. Stosowanie insuliny przez karmiącą matkę nie stanowi zagrożenia dla dziecka. Może jednak zaistnieć konieczność dostosowania dawki.

Płodność

Badania na zwierzętach dotyczące wpływu na reprodukcję nie wykazały żadnych różnic między insuliną aspart a insuliną ludzką pod względem wpływu na płodność.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

W przypadku wystąpienia hipoglikemii może dojść do zaburzenia koncentracji i wydłużenia czasu reakcji pacjenta. Może to stwarzać zagrożenie w sytuacjach, kiedy zdolności te są szczególnie ważne (np. podczas prowadzenia pojazdów lub obsługiwanie maszyn).

Należy zalecić pacjentom podjęcie środków ostrożności w celu uniknięcia hipoglikemii podczas prowadzenia pojazdów. Jest to szczególnie ważne u tych pacjentów, u których objawy zapowiadające hipoglikemię są słabo nasilone albo nie występują lub u których hipoglikemia występuje często. W takich przypadkach należy rozważyć, czy możliwe jest prowadzenie pojazdów.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Działaniem niepożądanym najczęściej obserwowanym w trakcie leczenia jest hipoglikemia (patrz poniżej w punkcie „Opis wybranych działań niepożądanych”).

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Wymienione poniżej działania niepożądane (tabela 2) pochodzą z 6 zakończonych badań klinicznych prowadzonych w celu potwierdzenia skuteczności klinicznej u osób dorosłych. Kategorie częstości są zdefiniowane zgodnie z następującą konwencją: bardzo często ($\geq 1/10$); często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$); rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$); bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$) oraz nieznaną (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Tabela 2 Działania niepożądane w badaniach klinicznych

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Bardzo często	Często	Niezbyt często	Częstość nieznaną
Zaburzenia układu immunologicznego			nadwrażliwość	reakcja anafilaktyczna

Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	hipoglikemia			
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej		objawy alergii skórnej	lipodystrofia	amyloidoza skórna†
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania		reakcje w miejscu wstrzyknięcia/wlewu		

† na podstawie informacji uzyskanych po wprowadzeniu produktu do obrotu

Opis wybranych działań niepożądanych

Reakcje alergiczne

Objawy alergii skórnej zgłaszane po zastosowaniu produktu leczniczego Fiasp (1,8% w porównaniu z 1,5% w przypadku leku porównawczego) obejmowały wyprysk, wysypkę, wysypkę ze świądem, pokrzywkę i zapalenie skóry.

W przypadku produktu leczniczego Fiasp uogólnione reakcje nadwrażliwości (objawiające się uogólnioną skórą wysypką i obrzękiem twarzy) zgłaszano niezbyt często (0,2% w porównaniu z 0,3% w przypadku leku porównawczego).

Hipoglikemia

Hipoglikemia może wystąpić, gdy dawka insuliny jest zbyt duża w stosunku do zapotrzebowania. Ciężka hipoglikemia może prowadzić do utraty przytomności i (lub) drgawek, a w następstwie do przemijającego lub trwałego upośledzenia czynności mózgu, a nawet do śmierci. Objawy hipoglikemii zwykle pojawiają się nagle. Mogą to być: zimne poty, chłodna blada skóra, zmęczenie, pobudzenie nerwowe lub drżenie, niepokój, nienaturalne uczucie zmęczenia lub osłabienia, stan splątania, zaburzenia koncentracji, senność, uczucie silnego głodu, zaburzenia widzenia, ból głowy, nudności i kołatanie serca (patrz punkty 4.4 i 5.1). W porównaniu z innymi rodzajami insuliny doposiłkowej, hipoglikemia po wstrzyknięciu/wlewie produktu leczniczego Fiasp może wystąpić wcześniej ze względu na szybszy początek działania.

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

Lipodystrofia (włączając lipohipertrofię, lipoatrofię) i amyloidoza skórna mogą wystąpić w miejscu wstrzyknięcia i spowodować miejscowe opóźnienie wchłaniania insuliny. U pacjentów leczonych produktem leczniczym Fiasp zgłaszano (0,5% w porównaniu z 0,2% w przypadku leku porównawczego) lipodystrofię w miejscu wstrzyknięcia/wlewu. Ciągła zmiana miejsca wstrzyknięcia w obrębie danego obszaru może zmniejszyć ryzyko wystąpienia takich reakcji lub im zapobiec (patrz punkt 4.4).

Reakcje w miejscu wstrzyknięcia/wlewu

U pacjentów leczonych produktem leczniczym Fiasp zgłaszano (1,3% w porównaniu z 1,0% w przypadku leku porównawczego) reakcje w miejscu wstrzyknięcia (w tym wysypkę, zaczerwienienie, stan zapalny, ból i zasinienie). U pacjentów stosujących produkt leczniczy Fiasp w ciągłym podskórnym wlewie insuliny (CSII) (N=261) zgłaszano (10,0% w porównaniu z 8,3% w przypadku leku porównawczego) reakcje w miejscu wlewu (w tym zaczerwienienie, stan zapalny, podrażnienie, ból, zasinienie i swędzenie). Reakcje te są zwykle łagodne i przemijające oraz zazwyczaj ustępują w czasie trwania leczenia.

Dzieci i młodzież

Bezpieczeństwo i skuteczność potwierdzono w badaniu prowadzonym z udziałem dzieci z cukrzycą typu 1 w wieku od 2 do 18 lat. Badanie obejmowało 519 pacjentów leczonych produktem Fiasp. W ogólnym podsumowaniu częstość, rodzaj i ciężkość działań niepożądanych u dzieci i młodzieży nie wskazują na różnice w porównaniu z doświadczeniem dotyczącym pacjentów dorosłych.

W wymienionym badaniu z udziałem dzieci i młodzieży, lipodystrofia (w tym lipohipertrofia, lipoatrofia) w miejscu wstrzyknięcia była zgłaszana częściej w porównaniu z badaniami z udziałem dorosłych (patrz powyżej). Wśród dzieci i młodzieży lipodystrofia była zgłaszana z częstością 2,1% w przypadku produktu Fiasp w porównaniu z 1,6% w przypadku produktu NovoRapid.

Inne szczególne grupy pacjentów

Na podstawie wyników badań klinicznych z zastosowaniem insuliny aspart stwierdzono, że częstość, rodzaj i nasilenie działań niepożądanych zaobserwowanych u pacjentów w podeszłym wieku i u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek lub wątroby nie wykazują żadnych różnic w stosunku do szerokiego doświadczenia klinicznego dotyczącego populacji ogólnej. Profil bezpieczeństwa u pacjentów w bardzo podeszłym wieku (≥ 75 lat) lub pacjentów z umiarkowanymi do ciężkich zaburzeniami czynności nerek lub wątroby jest ograniczony. Produkt leczniczy Fiasp podawano pacjentom w podeszłym wieku w celu badania właściwości farmakokinetycznych (patrz punkt 5.2).

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w [załączniku V](#).

4.9 Przedawkowanie

Nie można dokładnie określić dawki powodującej przedawkowanie insuliny, a hipoglikemia może rozwijać się stopniowo, jeśli podano zbyt dużą dawkę w stosunku do zapotrzebowania pacjenta:

- łagodna hipoglikemia może być leczona za pomocą doustnie podawanej glukozy lub produktów zawierających cukier. Zaleca się, aby pacjenci z cukrzycą zawsze mieli przy sobie produkty zawierające cukier.
- ciężka hipoglikemia, kiedy pacjent nie jest w stanie podjąć żadnego działania, może być leczona glukagonem (w dawce od 0,5 mg do 1 mg) podanym domięśniowo lub podskórnie przez osobę przeszkoloną lub glukozą podaną dożylnie przez osobę należącą do fachowego personelu medycznego. Glukozę należy podać dożylnie w przypadku, gdy stan pacjenta nie poprawia się w ciągu 10 do 15 minut po podaniu glukagonu. Po odzyskaniu przytomności zalecane jest doustne podanie pacjentowi węglowodanów w celu zapobiegania nawrotowi hipoglikemii.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki stosowane w cukrzycy. Insuliny i ich analogi do wstrzykiwań, szybko działające. Kod ATC: A10AB05.

Mechanizm działania

Produkt leczniczy Fiasp jest szybko działającą formą insuliny aspart. Podstawowym działaniem produktu leczniczego Fiasp jest regulowanie metabolizmu glukozy. Insuliny, w tym insulina aspart, substancja czynna produktu leczniczego Fiasp, wywierają swoje swoiste działanie przez wiązanie się z receptorami insulinowymi. Insulina związana z receptorem obniża stężenie glukozy we krwi przez ułatwienie wychwytu glukozy przez komórki mięśni szkieletowych i tkanki tłuszczowej oraz przez hamowanie uwalniania glukozy z wątroby. Insulina hamuje lipolizę w adipocytach, hamuje proteolizę i wzmacnia syntezę białek.

Działanie farmakodynamiczne

Produkt leczniczy Fiasp jest doposiłkową formą insuliny aspart, w przypadku której dodatek nikotynamidu (witaminy B₃) powoduje szybsze początkowe wchłanianie insuliny w porównaniu z produktem leczniczym NovoRapid.

Początek działania następował o 5 minut wcześniej, a czas do osiągnięcia maksymalnej szybkości wlewu glukozy był o 11 minut krótszy w przypadku produktu leczniczego Fiasp niż w przypadku produktu leczniczego NovoRapid. W przypadku produktu leczniczego Fiasp maksymalne zmniejszenie stężenia glukozy występowało między 1 a 3 godziną po wstrzyknięciu. Zmniejszenie stężenia glukozy w ciągu pierwszych 30 minut ($AUC_{GIR, 0-30 \text{ min}}$) wynosiło 51 mg/kg w przypadku produktu leczniczego Fiasp oraz 29 mg/kg w przypadku produktu leczniczego NovoRapid (współczynnik Fiasp/NovoRapid: 1,74 [1,47; 2,10]_{95% CI}). Całkowite zmniejszenie stężenia glukozy i maksymalne (GIR_{max}) zmniejszenie stężenia glukozy były porównywalne dla produktu leczniczego Fiasp i produktu leczniczego NovoRapid. Całkowite i maksymalne zmniejszenie stężenia glukozy przez produkt leczniczy Fiasp rosły liniowo wraz ze zwiększaniem dawki w zakresie dawek terapeutycznych.

Produkt leczniczy Fiasp, w porównaniu z produktem leczniczym NovoRapid (patrz punkt 5.2), ma wcześniejszy początek działania oraz wynikające z tego zwiększone działanie obniżające stężenie cukru, występujące wcześniej. Należy wziąć to pod uwagę podczas zalecania produktu leczniczego Fiasp.

Czas działania produktu leczniczego Fiasp był krótszy w porównaniu z produktem leczniczym NovoRapid i trwał 3–5 godzin.

Dobowa zmienność wewnątrzsobnicza w zmniejszaniu stężenia glukozy we krwi była niska w przypadku produktu leczniczego Fiasp zarówno dla wczesnego ($AUC_{GIR, 0-1h}$, CV~26%), całkowitego ($AUC_{GIR, 0-12h}$, CV~18%), jak i maksymalnego efektu zmniejszania stężenia glukozy (GIR_{max} , CV~19%).

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Produkt leczniczy Fiasp badano z udziałem 2068 dorosłych pacjentów z cukrzycą typu 1 (1143 pacjentów) i z cukrzycą typu 2 (925 pacjentów) w 3 randomizowanych badaniach oceniających skuteczność i bezpieczeństwo (18–26 tygodni leczenia). Ponadto, produkt leczniczy Fiasp badano w grupie 777 dzieci i młodzieży z cukrzycą typu 1 w randomizowanym badaniu oceniającym skuteczność i bezpieczeństwo (26 tygodni leczenia). W badaniu nie uczestniczyły dzieci w wieku poniżej 2 lat.

Pacjenci z cukrzycą typu 1

Efekt terapeutyczny, jakim było uzyskanie kontroli glikemii, był oceniany podczas podawania produktu leczniczego Fiasp doposiłkowo lub po posiłku. Produkt leczniczy Fiasp podawany doposiłkowo był równoważny produktowi leczniczemu NovoRapid pod względem obniżania stężenia HbA_{1c}, a poprawa odnośnie stężenia HbA_{1c} była statystycznie istotnie wyższa na korzyść produktu leczniczego Fiasp. Podając produkt leczniczy Fiasp po posiłku, osiągnięto podobne obniżenie stężenia HbA_{1c} jak po doposiłkowym podaniu produktu leczniczego NovoRapid (tabela 3).

Tabela 3 Wyniki 26-tygodniowego badania klinicznego dotyczącego stosowania insuliny w schemacie baza-bolus u pacjentów z cukrzycą typu 1

	Fiasp doposiłkowo + insulina detemir	Fiasp po posiłku + insulina detemir	NovoRapid doposiłkowo + insulina detemir
N	381	382	380
HbA_{1c} (%)			
Wartość wyjściowa → Koniec badania	7,6 → 7,3	7,6 → 7,5	7,6 → 7,4
Zmiana skorygowana względem wartości wyjściowej	-0,32	-0,13	-0,17
<i>Szacunkowa różnica w leczeniu</i>	<i>-0,15 [-0,23; -0,07]^{C,E}</i>	<i>0,04 [-0,04; 0,12]^D</i>	

HbA_{1c} (mmol/mol)			
Wartość wyjściowa → Koniec badania	59,7 → 56,4	59,9 → 58,6	59,3 → 57,6
Zmiana skorygowana względem wartości wyjściowej	-3,46	-1,37	-1,84
<i>Szacunkowa różnica w leczeniu</i>	<i>-1,62 [-2,50; -0,73]^{C,E}</i>	<i>0,47 [-0,41; 1,36]^D</i>	
Zmiana stężenia glukozy w osoczu (mmol/l) 2 godziny po posiłku^A			
Wartość wyjściowa → Koniec badania	6,1 → 5,9	6,1 → 6,7	6,2 → 6,6
Zmiana skorygowana względem wartości wyjściowej	-0,29	0,67	0,38
<i>Szacunkowa różnica w leczeniu</i>	<i>-0,67 [-1,29; -0,04]^{C,E}</i>	<i>0,30 [-0,34; 0,93]^D</i>	
Zmiana stężenia glukozy w osoczu (mmol/l) 1 godzinę po posiłku^A			
Wartość wyjściowa → Koniec badania	5,4 → 4,7	5,4 → 6,6	5,7 → 5,9
Zmiana skorygowana względem wartości wyjściowej	-0,84	1,27	0,34
<i>Szacunkowa różnica w leczeniu</i>	<i>-1,18 [-1,65; -0,71]^{C,E}</i>	<i>0,93 [0,46; 1,40]^D</i>	
Masa ciała (kg)			
Wartość wyjściowa → Koniec badania	78,6 → 79,2	80,5 → 81,2	80,2 → 80,7
Zmiana skorygowana względem wartości wyjściowej	0,67	0,70	0,55
<i>Szacunkowa różnica w leczeniu</i>	<i>0,12 [-0,30; 0,55]^C</i>	<i>0,16 [-0,27; 0,58]^D</i>	
Obserwowana częstość występowania przypadków ciężkiej lub potwierdzonej pomiarem stężenia glukozy w osoczu hipoglikemii^B na pacjentorok ekspozycji (odsetek pacjentów)			
<i>Wskaźnik szacunkowej częstości</i>	<i>1,01 [0,88; 1,15]^C</i>	<i>0,92 [0,81; 1,06]^D</i>	

Wartości wyjściowe i wartości oznaczone na koniec badania są oparte na średniej z obserwowanych ostatnio dostępnych wartości. 95% przedział ufności podano w nawiasach kwadratowych

^A Test posiłkowy

^B Ciężka hipoglikemia (epizod wymagający pomocy innej osoby) lub hipoglikemia potwierdzona pomiarem stężenia glukozy we krwi zdefiniowana jako epizody potwierdzone na podstawie stwierdzenia stężenia glukozy w osoczu < 3,1 mmol/l niezależnie od objawów

^C Różnica między podawanym doposiłkowo produktem leczniczym Fiasp a podawanym doposiłkowo produktem leczniczym NovoRapid

^D Różnica między podawanym po posiłku produktem leczniczym Fiasp a podawanym doposiłkowo produktem leczniczym NovoRapid

^E Statystycznie istotne na korzyść produktu leczniczego Fiasp podawanego doposiłkowo

33,3% pacjentów leczonych produktem leczniczym Fiasp podawanym doposiłkowo osiągnęło docelową wartość HbA_{1c} < 7% w porównaniu do 23,3% pacjentów leczonych produktem leczniczym Fiasp podawanym po posiłku i do 28,2% pacjentów leczonych produktem leczniczym NovoRapid podawanym doposiłkowo. Szacunkowa szansa osiągnięcia wartości HbA_{1c} < 7% była statystycznie istotnie wyższa w przypadku produktu leczniczego Fiasp podawanego doposiłkowo niż w przypadku produktu leczniczego NovoRapid (iloraz szans: 1,47 [1,02; 2,13]_{95% CI}). Nie wykazano statystycznie istotnej różnicy między produktem leczniczym Fiasp podawanym po posiłku a produktem leczniczym NovoRapid podawanym doposiłkowo.

Podanie produktu leczniczego Fiasp doposiłkowo powodowało znacząco większe obniżenie stężenia glukozy w osoczu 1 godzinę i 2 godziny po posiłku w porównaniu z produktem leczniczym NovoRapid podanym doposiłkowo. Podanie produktu leczniczego Fiasp po posiłku powodowało większe obniżenie stężenia glukozy w osoczu 1 godzinę po posiłku niż w przypadku doposiłkowego podania produktu leczniczego NovoRapid, a podanie produktu leczniczego Fiasp 2 godziny po posiłku powodowało porównywalne obniżenie stężenia glukozy w osoczu po posiłku, jak w przypadku doposiłkowego podania produktu leczniczego NovoRapid (tabela 3).

Mediana całkowitej dawki insuliny podawanej jako bolus była na końcu badania podobna w przypadku produktu leczniczego Fiasp podawanego doposiłkowo, produktu leczniczego Fiasp podawanego po posiłku i produktu leczniczego NovoRapid podawanego doposiłkowo (zmiana na końcu badania w stosunku do wartości wyjściowej: produkt leczniczy Fiasp podawany doposiłkowo: 0,33 → 0,39 jednostki/kg/dobę; produkt leczniczy Fiasp podawany po posiłku: 0,35 → 0,39 jednostki/kg/dobę; produkt leczniczy NovoRapid podawany doposiłkowo: 0,36 → 0,38 jednostki/kg/dobę). Zmiany mediany całkowitej dawki insuliny bazowej na końcu badania w stosunku do wartości wyjściowej były porównywalne w przypadku produktu leczniczego Fiasp podawanego doposiłkowo (0,41 → 0,39 jednostki/kg/dobę), produktu leczniczego Fiasp

podawanego po posiłku (0,43 → 0,42 jednostki/kg/dobę) i produktu leczniczego NovoRapid podawanego doposiłkowo (0,43 → 0,43 jednostki/kg/dobę).

Pacjenci z cukrzycą typu 2

Potwierdzono, że zmniejszenie wartości HbA_{1c} na końcu badania w stosunku do wartości wyjściowej było równoważne do uzyskanego w przypadku produktu leczniczego NovoRapid (tabela 4).

Tabela 4 Wyniki 26-tygodniowego badania klinicznego gdzie stosowano insulinę w schemacie baza-bolus u pacjentów z cukrzycą typu 2

	Fiasp + insulina glargine	NovoRapid + insulina glargine
N	345	344
HbA_{1c} (%)		
Wartość wyjściowa → Koniec badania	8,0 → 6,6	7,9 → 6,6
Zmiana skorygowana względem wartości wyjściowej	-1,38	-1,36
<i>Szacunkowa różnica w leczeniu</i>	<i>-0,02 [-0,15; 0,10]</i>	
HbA_{1c} (mmol/mol)		
Wartość wyjściowa → Koniec badania	63,5 → 49,0	62,7 → 48,6
Zmiana skorygowana względem wartości wyjściowej	-15,10	-14,86
<i>Szacunkowa różnica w leczeniu</i>	<i>-0,24 [-1,60; 1,11]</i>	
Zmiana stężenia glukozy w osoczu (mmol/l) 2 godziny po posiłku^A		
Wartość wyjściowa → Koniec badania	7,6 → 4,6	7,3 → 4,9
Zmiana skorygowana względem wartości wyjściowej	-3,24	-2,87
<i>Szacunkowa różnica w leczeniu</i>	<i>-0,36 [-0,81; 0,08]</i>	
Zmiana stężenia glukozy w osoczu (mmol/l) 1 godzinę po posiłku^A		
Wartość wyjściowa → Koniec badania	6,0 → 4,1	5,9 → 4,6
Zmiana skorygowana względem wartości wyjściowej	-2,14	-1,55
<i>Szacunkowa różnica w leczeniu</i>	<i>-0,59 [-1,09; -0,09]^C</i>	
Masa ciała (kg)		
Wartość wyjściowa → Koniec badania	89,0 → 91,6	88,3 → 90,8
Zmiana skorygowana względem wartości wyjściowej	2,68	2,67
<i>Szacunkowa różnica w leczeniu</i>	<i>0,00 [-0,60; 0,61]</i>	
Obserwowana częstość występowania przypadków ciężkiej lub potwierdzonej pomiarem stężenia glukozy w osoczu hipoglikemii^B na pacjentorok ekspozycji (odsetek pacjentów)		
	17,9 (76,8)	16,6 (73,3)
<i>Wskaźnik szacunkowej częstości</i>	<i>1,09 [0,88; 1,36]</i>	

Wartości wyjściowe i wartości oznaczone na koniec badania są oparte na średniej z obserwowanych ostatnio dostępnych wartości. 95% przedział ufności podano w nawiasach kwadratowych

^A Test posiłkowy

^B Ciężka hipoglikemia (epizod wymagający pomocy innej osoby) lub hipoglikemia potwierdzona pomiarem stężenia glukozy we krwi zdefiniowana jako epizody potwierdzone na podstawie stężenia glukozy w osoczu < 3,1 mmol/l niezależnie od objawów

^C Statystycznie istotne na korzyść produktu leczniczego Fiasp

Dawkowania po posiłku u pacjentów z cukrzycą typu 2 nie badano.

74,8% pacjentów leczonych produktem leczniczym Fiasp osiągnęło docelową wartość HbA_{1c} < 7% w porównaniu z 75,9% pacjentów leczonych produktem leczniczym NovoRapid. Nie było statystycznie istotnej różnicy między produktami leczniczymi Fiasp i NovoRapid w odniesieniu do szacowanych szans osiągnięcia wartości HbA_{1c} < 7%.

Mediana całkowitej dawki insuliny podawanej jako bolus po zakończeniu badania była podobna dla produktów leczniczych Fiasp i NovoRapid (zmiana na końcu badania w stosunku do wartości wyjściowej: Fiasp: 0,21 → 0,49 jednostki/kg/dobę i NovoRapid: 0,21 → 0,51 jednostki/kg/dobę). Zmiany mediany całkowitej dawki insuliny bazowej na końcu badania w stosunku do wartości wyjściowej były porównywalne dla produktu leczniczego Fiasp (0,56 → 0,53 jednostki/kg/dobę) i NovoRapid (0,52 → 0,48 jednostki/kg/dobę).

Pacjenci w podeszłym wieku

W trzech kontrolowanych badaniach klinicznych 192 z 1219 (16%) pacjentów z cukrzycą typu 1 lub typu 2 leczonych produktem leczniczym Fiasp było w wieku ≥ 65 lat, a 24 z 1219 (2%) było w wieku ≥ 75 lat. Ogólnie nie stwierdzono różnic w bezpieczeństwie ani skuteczności stosowania produktu leczniczego u pacjentów w podeszłym wieku i młodszych.

Ciągły podskórny wlew insuliny (CSII)

W 6-tygodniowym, randomizowanym (2:1), aktywnie kontrolowanym, prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby w grupach równoległych badaniu oceniano zgodność produktów leczniczych Fiasp i NovoRapid podawanych za pomocą CSII u dorosłych pacjentów z cukrzycą typu 1. Ani w grupie przyjmującej produkt leczniczy Fiasp (N = 25), ani produkt leczniczy NovoRapid (N = 12) nie wystąpiły potwierdzone mikroskopowo epizody niedrożności zestawu do wlewu. Dwóch pacjentów z grupy przyjmującej produkt leczniczy Fiasp zgłosiło po dwie reakcje w miejscu wkłucia związane z leczeniem.

W 2-tygodniowym badaniu krzyżowym wykazano większy efekt obniżania poposiłkowego stężenia glukozy w osoczu przez produkt leczniczy Fiasp po standaryzowanym teście posiłkowym w przypadku odpowiedzi po 1 godzinie i 2 godzinach (różnica w leczeniu: -0,50 mmol/l [-1,07; 0,07]_{95% CI} i -0,99 mmol/l [-1,95; -0,03]_{95% CI}) w porównaniu z produktem leczniczym NovoRapid z zastosowaniem CSII.

Dzieci i młodzież

Skuteczność oraz bezpieczeństwo stosowania produktu leczniczego Fiasp oceniano w randomizowanym 1:1:1, aktywnie kontrolowanym badaniu klinicznym trwającym 26 tygodni, przeprowadzonym wśród dzieci i młodzieży z cukrzycą typu 1, w wieku od 1 do 18 lat (N=777). W badaniu tym porównywano skuteczność i bezpieczeństwo stosowania produktu leczniczego Fiasp podawanego doposiłkowo (0-2 minuty przed posiłkiem) lub po posiłku (20 minut po rozpoczęciu posiłku) do stosowania produktu NovoRapid podawanego doposiłkowo, oba produkty stosowano w skojarzeniu z insuliną degludec.

Grupa badana, w której stosowano Fiasp doposiłkowo obejmowała 16 dzieci w wieku 2–5 lat, 100 dzieci w wieku 6–11 lat oraz 144 nastolatków w wieku 12–17 lat. Grupa badana, w której stosowano Fiasp po posiłku obejmowała 16 dzieci w wieku 2–5 lat, 100 dzieci w wieku 6–11 lat oraz 143 nastolatków w wieku 12–17 lat.

Wykazano wyższą skuteczność w kontrolowaniu glikemii produktu Fiasp podawanego doposiłkowo w porównaniu z produktem NovoRapid podawanym doposiłkowo w odniesieniu do zmiany HbA1c (ETD: -0,17% [-0,30; -0,03]_{95% CI}). Wykazano nie mniejszą skuteczność w kontrolowaniu glikemii z zastosowaniem produktu Fiasp podawanym po posiłku w porównaniu z produktem NovoRapid podawanym doposiłkowo (ETD: 0,13% [-0,01; 0,26]_{95% CI}). W przypadku produktu Fiasp podawanego doposiłkowo wykazano statystycznie istotną poprawę średnich wartości glikemii mierzonych po 1. godzinie od posiłku w odniesieniu do wszystkich trzech głównych posiłków, w porównaniu do produktu NovoRapid (mierzone za pomocą SMPG, ang. *Self-Measured Plasma Glucose*). To porównanie w przypadku produktu Fiasp podawanego po posiłku było korzystniejsze dla produktu NovoRapid podawanego doposiłkowo.

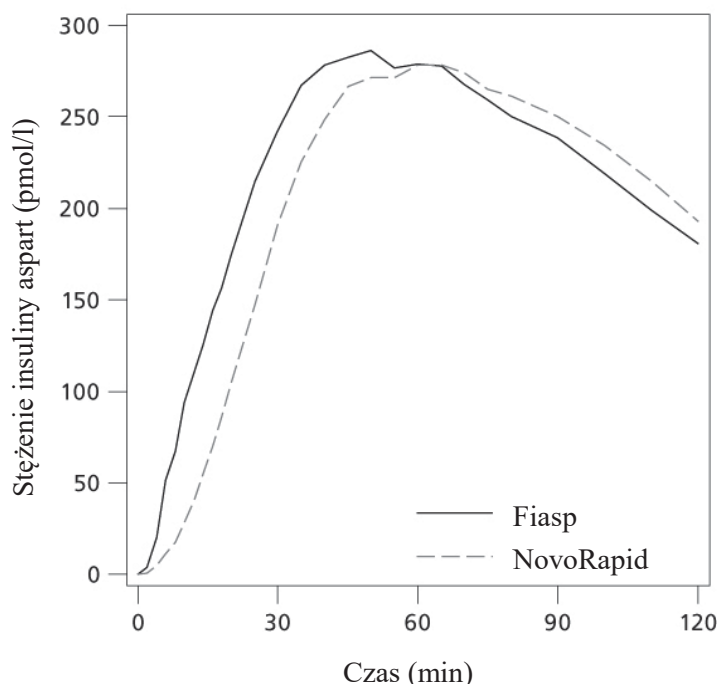
W porównaniu z produktem NovoRapid nie zaobserwowano zwiększonego ryzyka hipoglikemii ciężkiej lub potwierdzonej pomiarem stężenia cukru we krwi.

Obserwowana skuteczność oraz bezpieczeństwo stosowania były porównywalne we wszystkich grupach wiekowych.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Produkt leczniczy Fiasp jest doposiłkową formą insuliny aspart, w przypadku której dodatek niktynamidu (witaminy B₃) powoduje szybsze początkowe wchłanianie insuliny. Insulina pojawiała się w krwiobiegu około 4 minuty po podaniu (rysunek 1). Owo pojawienie się następowało dwukrotnie szybciej (co odpowiada 5 minutom wcześniej), a czas do osiągnięcia 50% stężenia maksymalnego był o 9 minut krótszy w przypadku produktu leczniczego Fiasp w porównaniu z produktem leczniczym NovoRapid przy czterokrotnie większej dostępności insuliny w ciągu pierwszych 15 minut i dwukrotnie większej dostępności insuliny w ciągu pierwszych 30 minut.



Rysunek 1 Uśredniony profil insuliny u pacjentów z cukrzycą typu 1 po wstrzyknięciu podskórnym.

Całkowita ekspozycja na insulinę była porównywalna dla produktów leczniczych Fiasp i NovoRapid. Średnia wartość C_{max} dla dawki 0,2 jednostki/kg wynosi 298 pmol/l i jest porównywalna z produktem leczniczym NovoRapid.

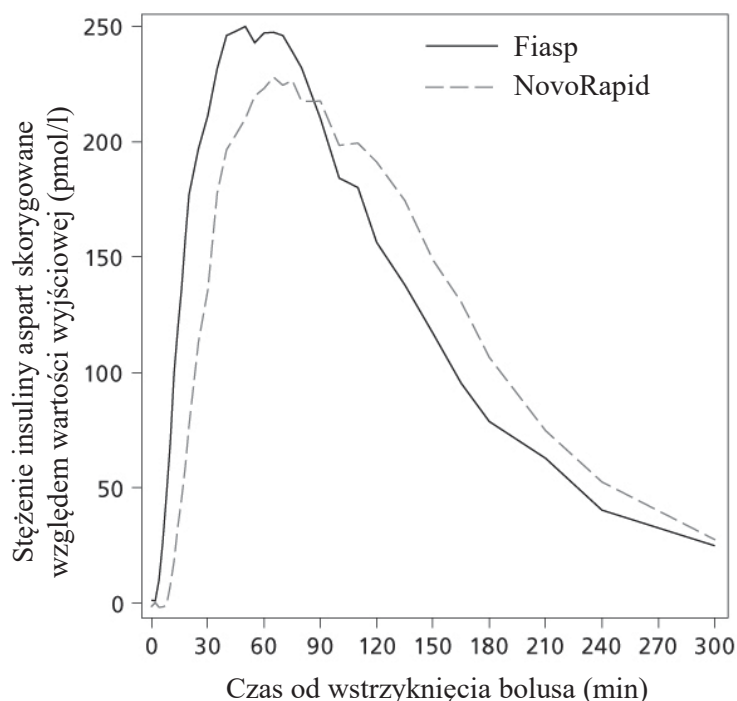
Całkowita ekspozycja i maksymalne stężenie insuliny rośnie proporcjonalnie wraz ze wzrostem podawanych podskórnym dawek produktu leczniczego Fiasp w zakresie dawek terapeutycznych.

Bezwzględna biodostępność insuliny aspart po podaniu podskórnym produktu leczniczego Fiasp w powłoki jamy brzusznej, okolicę mięśnia naramiennego i udo wynosiła około 80%.

Szybkie pojawienie się w krwiobiegu jest niezależne od miejsca wstrzyknięcia produktu leczniczego Fiasp. Czas do osiągnięcia stężenia maksymalnego i całkowita ekspozycja na insulinę aspart były porównywalne w przypadku wstrzyknięcia w powłoki jamy brzusznej, ramię i udo. Wczesna ekspozycja na insulinę i stężenie maksymalne były porównywalne w przypadku wstrzyknięcia w powłoki jamy brzusznej i ramię, ale niższe w przypadku wstrzyknięcia w udo.

Ciągły podskórny wlew insuliny (CSII)

Początek ekspozycji po zastosowaniu CSII (czas do osiągnięcia stężenia maksymalnego) był o 26 minut krótszy w przypadku produktu leczniczego Fiasp w porównaniu z produktem leczniczym NovoRapid, czego efektem była około trzykrotnie większa dostępność insuliny w czasie pierwszych 30 minut (rysunek 2).



Rysunek 2 Uśrednione profile insuliny u pacjentów z cukrzycą typu 1 w przypadku zastosowania CSII (0–5 godzin) skorygowane względem wlewu insuliny bazowej

Dystrybucja

Insulina aspart cechuje się niskim powinowactwem do białek osocza (< 10%), podobnie jak zwykła insulina ludzka.

Objętość dystrybucji (V_d) po podaniu dożylnym wyniosła 0,22 l/kg (tj. 15,4 l w przypadku osoby o masie ciała 70 kg), co odpowiada objętości płynu zewnątrzkomórkowego w organizmie.

Metabolizm

Rozpad insuliny aspart przebiega podobnie do rozpadu insuliny ludzkiej; wszystkie powstające metabolity są nieaktywne.

Eliminacja

Okres półtrwania po podskórnym podaniu produktu leczniczego Fiasp wynosił 57 minut i jest porównywalny z produktem leczniczym NovoRapid.

Po dożylnym podaniu produktu leczniczego Fiasp klirens był szybki (1,0 l/godz./kg), a okres półtrwania w fazie eliminacji wyniósł 10 minut.

Szczególne grupy pacjentów

Pacjenci w podeszłym wieku

U osób w podeszłym wieku z cukrzycą typu 1 produkt leczniczy Fiasp wykazywał wcześniejszy początek ekspozycji i wyższą wczesną ekspozycję na insulinę, a jednocześnie całkowita ekspozycja i stężenie maksymalne były podobne do uzyskiwanych w przypadku produktu leczniczego NovoRapid.

Całkowita ekspozycja na insulinę aspart i stężenie maksymalne po podaniu produktu leczniczego Fiasp były o 30% wyższe w przypadku osób w podeszłym wieku niż u młodszych dorosłych.

Płeć

Wpływ płci na farmakokinetykę produktu leczniczego Fiasp analizowano całościowo na podstawie danych z badań farmakokinetyki. Produkt leczniczy Fiasp wykazywał porównywalnie wcześniejszy początek ekspozycji i wyższą wczesną ekspozycję na insulinę, a jednocześnie podobną całkowitą ekspozycję i stężenie maksymalne w porównaniu z produktem leczniczym NovoRapid, zarówno u pacjentów płci żeńskiej, jak i męskiej z cukrzycą typu 1.

Wczesna i maksymalna ekspozycja na insulinę w przypadku produktu leczniczego Fiasp była porównywalna dla pacjentów płci żeńskiej, jak i męskiej z cukrzycą typu 1. Jednak całkowita ekspozycja na insulinę była u pacjentów płci żeńskiej wyższa niż u pacjentów płci męskiej z cukrzycą typu 1.

Otyłość

Początkowa szybkość wchłaniania zmniejszała się wraz ze wzrostem wskaźnika BMI, natomiast całkowita ekspozycja była podobna na różnych poziomach BMI. W porównaniu z produktem leczniczym NovoRapid, wpływ wskaźnika BMI na wchłanianie był mniej znaczący w przypadku produktu leczniczego Fiasp, prowadząc do relatywnie wyższej ekspozycji początkowej.

Rasa i pochodzenie etniczne

Wpływ rasy i pochodzenia etnicznego (rasa czarna w porównaniu z rasą białą oraz Latynosi w stosunku do nie-Latynosów) na całkowitą ekspozycję na insulinę w przypadku produktu leczniczego Fiasp badano w oparciu o wyniki analizy farmakokinetyki populacyjnej u pacjentów z cukrzycą typu 1. W przypadku produktu leczniczego Fiasp nie znaleziono żadnej różnicy w ekspozycji między badanymi rasami i grupami etnicznymi.

Zaburzenia czynności wątroby

Wykorzystując produkt leczniczy NovoRapid, przeprowadzono badanie farmakokinetyki po podaniu pojedynczej dawki insuliny aspart u 24 osób z czynnością wątroby od prawidłowej do poważnie upośledzonej. U osób z zaburzeniami czynności wątroby szybkość wchłaniania była niższa i charakteryzowała się większą zmiennością.

Zaburzenia czynności nerek

Wykorzystując produkt leczniczy NovoRapid, przeprowadzono badanie farmakokinetyki po podaniu pojedynczej dawki insuliny aspart u 18 osób z czynnością nerek od prawidłowej do poważnie upośledzonej. Nie wykazano wyraźnego wpływu wartości klirensu kreatyniny na wartości AUC, C_{max}, Cl/F i T_{max} insuliny aspart. Dane ograniczały się do pacjentów z umiarkowanymi i ciężkimi zaburzeniami czynności nerek. Nie badano pacjentów z niewydolnością nerek wymagającą dializoterapii.

Dzieci i młodzież

U dzieci (6–11 lat) i młodzieży (12–18 lat) produkt leczniczy Fiasp wykazywał wcześniejszy początek ekspozycji i wyższą wczesną ekspozycję na insulinę, a jednocześnie całkowita ekspozycja i stężenie maksymalne były podobne do uzyskanych w przypadku produktu leczniczego NovoRapid.

Początek ekspozycji i wczesna ekspozycja na insulinę w przypadku produktu leczniczego Fiasp były u dzieci i młodzieży podobne do obserwowanych u dorosłych. Całkowita ekspozycja w przypadku produktu leczniczego Fiasp była niższa u dzieci i młodzieży w porównaniu z dorosłymi stosującymi dawkę 0,2 jednostki/kg mc., natomiast stężenie maksymalne insuliny aspart w surowicy było podobne w obu grupach wiekowych.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane niekliniczne wynikające z konwencjonalnych badań farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa, badań toksyczności po podaniu wielokrotnym, genotoksyczności oraz toksycznego wpływu na rozród po ekspozycji na insulinę aspart nie ujawniają szczególnego zagrożenia dla człowieka. W badaniach *in vitro*, w tym badaniach wiązania z insuliną i receptorami IGF-1 oraz wpływu na wzrost komórek, insulina aspart zachowywała się w sposób bardzo przypominający

insulinę ludzką. Badania wykazały także, że dysocjacja wiązania insuliny aspart z receptorem insuliny jest równoważna insulinie ludzkiej.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Fenol
Metakrezol
Glicerol
Octan cynku
Disodu fosforan dwuwodny
Chlorowodorek argininy
Nikotynamid (witamina B₃)
Kwas solny (do dostosowania pH)
Sodu wodorotlenek (do dostosowania pH)
Woda do wstrzykiwań

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie rozcieńczać ani nie mieszać tego produktu leczniczego z innymi produktami leczniczymi, z wyjątkiem płynów infuzyjnych, jak opisano w punkcie 6.6.

6.3 Okres ważności

30 miesięcy.

Fiasp 100 jednostek/ml, FlexTouch roztwór do wstrzykiwań w fabrycznie napełnionym wstrzykiwaczu

Po pierwszym otwarciu lub jako doraźny zapas produkt leczniczy można przechowywać maksymalnie przez 4 tygodnie. Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C. Można przechowywać w lodówce (2°C – 8°C). Nie zamrażać. W celu ochrony przed światłem nakładać nasadkę na wstrzykiwacz.

Fiasp 100 jednostek/ml, Penfill roztwór do wstrzykiwań we wkładzie

Po pierwszym otwarciu lub jako doraźny zapas produkt leczniczy można przechowywać maksymalnie przez 4 tygodnie. Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C. Nie przechowywać w lodówce. Nie zamrażać. Jeśli wkład stanowi doraźny zapas i nie jest używany, należy go przechowywać w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

Fiasp 100 jednostek/ml, roztwór do wstrzykiwań w fiolce

Po pierwszym otwarciu produkt leczniczy można przechowywać maksymalnie przez 4 tygodnie (wliczając czas przechowywania w zbiorniku pompy insulinowej, patrz punkt 6.6). Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C. Można przechowywać w lodówce (2°C – 8°C). Nie zamrażać. Przechowywać fiolkę w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

Fiasp 100 jednostek/ml, PumpCart roztwór do wstrzykiwań we wkładzie

Po pierwszym otwarciu lub jako doraźny zapas produkt leczniczy można przechowywać maksymalnie przez 2 tygodnie w temperaturze poniżej 30°C. Po tym terminie może być stosowany przez maksymalnie 7 dni w temperaturze poniżej 37°C w przeznaczonej do tego wkładzie pompy insulinowej (patrz punkt 6.6). Nie przechowywać w lodówce. Nie zamrażać. Jeśli wkład stanowi doraźny zapas

i nie jest używany, należy go przechowywać w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Fiasp 100 jednostek/ml, FlexTouch roztwór do wstrzykiwań w fabrycznie napełnionym wstrzykiwaczu

Przechowywać w lodówce (2°C – 8°C). Nie zamrażać. Przechowywać z dala od elementu chłodzącego. W celu ochrony przed światłem nakładać nasadkę na wstrzykiwacz.

Fiasp 100 jednostek/ml, Penfill roztwór do wstrzykiwań we wkładzie

Przechowywać w lodówce (2°C – 8°C). Nie zamrażać. Przechowywać z dala od elementu chłodzącego. Przechowywać wkład w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

Fiasp 100 jednostek/ml, roztwór do wstrzykiwań w fiolce

Przechowywać w lodówce (2°C – 8°C). Nie zamrażać. Przechowywać z dala od elementu chłodzącego. Przechowywać fiolkę w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

Fiasp 100 jednostek/ml, PumpCart roztwór do wstrzykiwań we wkładzie

Przechowywać w lodówce (2°C – 8°C). Nie zamrażać. Przechowywać z dala od elementu chłodzącego. Przechowywać wkład w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

Warunki przechowywania produktu leczniczego po pierwszym otwarciu lub jako doraźny zapas, patrz punkt 6.3.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Fiasp 100 jednostek/ml, FlexTouch roztwór do wstrzykiwań w fabrycznie napełnionym wstrzykiwaczu

Wkład (szkło typu 1) wyposażony w tłok (halobutyl) i korek (halobutyl/poliizopren) w wielodawkowym, jednorazowym fabrycznie napełnionym wstrzykiwaczu wykonanym z polipropylenu, polioksymetylenu, poliwęglanu i akrylonitryl-butadien-styrenu.

Każdy fabrycznie napełniony wstrzykiwacz zawiera 3 ml roztworu.

Wielkości opakowań: 1 (z igłami lub bez) fabrycznie napełniony wstrzykiwacz, 5 (bez igieł) fabrycznie napełnionych wstrzykiwaczy i opakowanie zbiorcze zawierające 10 (2 opakowania po 5) (bez igieł) fabrycznie napełnionych wstrzykiwaczy.

Fiasp 100 jednostek/ml, Penfill roztwór do wstrzykiwań we wkładzie

Wkład (szkło typu 1) wyposażony w tłok (halobutyl) i korek (halobutyl/poliizopren) w pudełku tekturowym.

Każdy wkład zawiera 3 ml roztworu.

Wielkości opakowań: 5 i 10 wkładów.

Fiasp 100 jednostek/ml, roztwór do wstrzykiwań w fiolce

Fiolka (szkło typu 1) zamknięta gumowym krążkiem wykonanym z halobutylu/poliizoprenu i ochronną plastikową nasadką w celu uzyskania odpornego na manipulacje zbiornika w pudełku tekturowym.

Każda fiolka zawiera 10 ml roztworu.

Wielkości opakowań: 1 fiolka, 5 fiolek i opakowanie zbiorcze zawierające 5 (5 opakowań po 1) fiolek.

Fiasp 100 jednostek/ml, PumpCart roztwór do wstrzykiwań we wkładzie

Wkład (szkło typu 1) wyposażony w tłok (halobutyl) i gumowe zamknięcie (halobutyl/poliizopren) w pudełku tekturowym.

Każdy wkład zawiera 1,6 ml roztworu.

Wielkości opakowań: 5 wkładów i opakowanie zbiorcze zawierające 25 (5 opakowań po 5) wkładów.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Nie wolno stosować produktu leczniczego Fiasp, jeśli roztwór nie jest przezroczysty i bezbarwny.

Nie wolno stosować produktu leczniczego Fiasp, jeśli był on zamrożony.

Fiasp 100 jednostek/ml, FlexTouch roztwór do wstrzykiwań w fabrycznie napełnionym wstrzykiwaczu

Fabrycznie napełniony wstrzykiwacz (FlexTouch) przeznaczony jest wyłącznie do podawania we wstrzyknięciach podskórnych z zastosowaniem igieł do wstrzyknięć o długości od 4 mm do 8 mm i grubości od 30G do 32G, zgodnych ze standardami ISO.

Igieł i fabrycznie napełnionych wstrzykiwaczy nie wolno współdzielić z innymi osobami. Nie wolno ponownie napełniać wkładu.

Pacjent powinien wyrzucić igłę po każdym wstrzyknięciu.

Fiasp 100 jednostek/ml, Penfill roztwór do wstrzykiwań we wkładzie

Wkład (Penfill) przeznaczony jest wyłącznie do podawania we wstrzyknięciach podskórnych za pomocą wstrzykiwacza wielokrotnego użytku firmy Novo Nordisk i igieł do wstrzyknięć o długości od 4 mm do 8 mm i grubości od 30G do 32G, zgodnych ze standardami ISO.

Igieł i wkładów nie wolno współdzielić z innymi osobami. Nie wolno ponownie napełniać wkładu.

Pacjent powinien wyrzucić igłę po każdym wstrzyknięciu.

Fiasp 100 jednostek/ml, roztwór do wstrzykiwań w fiolce

Igieł i strzykawek nie wolno współdzielić z innymi osobami.

Pacjent powinien wyrzucić igłę po każdym wstrzyknięciu.

Podawanie za pomocą CSII

Gdy produkt leczniczy Fiasp jest pobierany z fiolki, może być podawany za pomocą pompy insulinowej w ciągłym podskórnym wlewie insuliny (CSII) przez maksymalnie 6 dni, jak opisano w punkcie 4.2 i w ulotce dołączanej do opakowania. Cewniki, których powierzchnie wewnętrzne są wykonane z polietylenu lub poliolefiny, zostały zbadane i uznane za kompatybilne do stosowania z pompą.

Podanie dożylnie

Produkt leczniczy Fiasp pozostaje stabilny w płynach infuzyjnych, takich jak 9 mg/ml (0,9%) roztwór chlorku sodu lub 5% roztwór glukozy przez 24 godziny w temperaturze pokojowej.

Do podania dożylnego produkt powinien być używany w stężeniach od 0,5 jednostki/ml do 1 jednostki/ml insuliny aspart w systemach infuzyjnych z wykorzystaniem worków infuzyjnych wykonanych z polipropylenu.

Fiasp 100 jednostek/ml, PumpCart roztwór do wstrzykiwań we wkładzie

Wkładu nie wolno współdzielić z innymi osobami ani ponownie napełniać.

Wkład (PumpCart) można stosować wyłącznie z następującymi pompami insulinowymi: Accu-Chek Insight lub YpsoPump. Cewniki, których powierzchnie wewnętrzne są wykonane z polietylenu lub poliolefiny, zostały zbadane i uznane za kompatybilne do stosowania z pompą.

Usuwanie

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 09 stycznia 2017
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 18 sierpnia 2021

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

08/2021

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>