

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Фиасп, 100 ЕД/мл, раствор для подкожного и внутривенного введения

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

2.1. Общее описание

Инсулин аспарт производится методом биотехнологии рекомбинантной ДНК с использованием штамма *Saccharomyces cerevisiae*.

2.2. Качественный и количественный состав

Действующее вещество: инсулин аспарт.

В 1 мл содержится 100 ЕД инсулина аспарт (эквивалентно 3,5 мг).

Фиасп, 100 ЕД/мл, раствор для подкожного и внутривенного введения, в картридже Пенфилл

Каждый картридж содержит 300 ЕД инсулина аспарт в 3 мл раствора.

Фиасп, 100 ЕД/мл, раствор для подкожного и внутривенного введения, в шприц-ручке ФлексПен или ФлексТач

Каждая предварительно заполненная шприц-ручка ФлексПен или ФлексТач содержит 300 ЕД инсулина аспарт в 3 мл раствора.

1 ЕД инсулина аспарт содержит 0,035 мг безводного бессолевого инсулина аспарт.

Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: натрий (см. раздел 4.4).

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Раствор для подкожного и внутривенного введения.

Бесцветный или почти бесцветный прозрачный раствор, не содержащий видимых частиц.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1. Показания к применению

Препарат Фиасп показан для лечения сахарного диабета у взрослых, подростков и детей в возрасте 1 года и старше.

4.2. Режим дозирования и способ применения

Режим дозирования

Препарат Фиасп представляет собой инсулин для подкожного (п/к) введения в непосредственной связи с приемом пищи: вводят за 2 минуты до приема пищи. Препарат можно вводить в течение 20 минут после начала приема пищи (см. раздел 5.1.).

Кроме того, препарат Фиасп может применяться для продолжительных подкожных инсулиновых инфузий (ППИИ) в инсулиновых помпах или вводиться внутривенно (в/в) медицинским персоналом.

Доза препарата Фиасп определяется индивидуально в соответствии с потребностями пациента.

Инъекционная терапия: Препарат Фиасп следует применять в комбинации с инсулином средней продолжительности или длительного действия, которые вводятся как минимум 1 раз в сутки. При базально-болюсном режиме терапии потребность в инсулине может обеспечиваться препаратом Фиасп приблизительно на 50 %, а оставшаяся потребность в инсулине обеспечивается инсулином средней продолжительности или длительного действия.

ППИИ: Препарат Фиасп может применяться для ППИИ в инсулиновых помпах. В этом случае препарат Фиасп будет обеспечивать потребность как в болюсном (приблизительно 50 %), так и в базальном инсулине.

Для достижения оптимального контроля гликемии рекомендуется регулярно измерять концентрацию глюкозы в крови и корректировать дозу инсулина.

Индивидуальная суточная потребность в инсулине у взрослых, подростков и детей может варьировать и обычно составляет от 0,5 до 1 ЕД/кг массы тела.

Повышение физической активности пациента, изменение привычного питания или сопутствующие заболевания могут привести к необходимости коррекции дозы. В этих случаях рекомендуется более тщательный контроль концентрации глюкозы в крови.

Продолжительность действия инсулина аспарт зависит от дозы, места введения, интенсивности кровотока, температуры тела и уровня физической активности пациента.

Активность аналогов инсулина, включая препарат Фиасп, выражается в единицах, 1 единица препарата Фиасп соответствует 1 международной единице (1 МЕ) человеческого инсулина или 1 единице других быстродействующих инсулинов.

Начало инсулинотерапии

Пациенты с сахарным диабетом 1 типа (СД1)

Рекомендуемая начальная доза препарата Фиасп у пациентов с СД1, ранее не получавших инсулин, составляет приблизительно 50 % от общей суточной дозы инсулина и должна быть разделена между всеми приемами пищи в зависимости от размера порций и состава

пищи. Оставшаяся потребность в инсулине должна обеспечиваться инсулином средней продолжительности или длительного действия. В качестве общего правила, от 0,2 до 0,4 ЕД инсулина на 1 кг массы тела может быть использовано для расчета начальной общей суточной дозы инсулина у пациентов с СД1, ранее не получавших инсулин.

Пациенты с сахарным диабетом 2 типа (СД2)

Рекомендуемая начальная доза составляет 4 ЕД в один или более приемов пищи. Количество инъекций и последующая титрация будут зависеть от индивидуальной цели гликемического контроля.

Коррекцию дозы препарата Фиасп можно выполнять ежедневно на основании показателей глюкозы плазмы крови во время приема пищи и при отходе ко сну, которые пациент получил при самостоятельной проверке в предыдущий день, в соответствии с Таблицей 1.

- Доза препарата Фиасп, вводимая до завтрака, должна быть скорректирована в соответствии с показателями глюкозы плазмы крови, которые пациент получил при самостоятельной проверке в предыдущий день перед обедом
- Доза препарата Фиасп, вводимая до обеда, должна быть скорректирована в соответствии с показателями глюкозы плазмы крови, которые пациент получил при самостоятельной проверке в предыдущий день перед ужином
- Доза препарата Фиасп, вводимая до ужина, должна быть скорректирована в соответствии с показателями глюкозы плазмы крови, которые пациент получил при самостоятельной проверке в предыдущий день перед сном.

Таблица 1 Коррекция дозы

Концентрация глюкозы в плазме крови во время приема пищи или отхода ко сну		Коррекция дозы
ммоль/л	мг/дл	Единица
<4	<71	-1
4–6	71–108	Коррекция отсутствует
> 6	>108	+1

Перевод с других препаратов инсулина

Рекомендуется тщательный контроль концентрации глюкозы в крови во время перевода с других препаратов инсулина, применяемых в непосредственной связи с приемом пищи, и в первые недели назначения нового препарата.

Перевод с препарата инсулина, применяемого во время еды, может осуществляться единица на единицу. Из-за быстрого начала действия инсулина препарат Фиасп следует вводить в начале приема пищи либо сразу после еды (в пределах 20 минут от начала приема пищи).

Перевод пациента на препарат Фиасп с другого типа или препарата инсулина другого вида или другого производителя должен происходить под строгим врачебным контролем. При переводе может потребоваться коррекция дозы.

Возможно, потребуются коррекция сопутствующей гипогликемической терапии (дозы и времени введения препаратов инсулина средней продолжительности или длительного действия, или других одновременно применяемых гипогликемических препаратов).

Особые группы пациентов

Лица пожилого возраста (старше 65 лет)

Доказаны безопасность и эффективность применения препарата Фиасп у пациентов пожилого возраста. Следует тщательно контролировать концентрацию глюкозы крови и корректировать дозу инсулина индивидуально (см. разделы 5.1. и 5.2.). Опыт терапевтического применения препарата у пациентов в возрасте ≥ 75 лет ограничен.

Пациенты с нарушением функции почек и печени

Почечная или печеночная недостаточность могут снизить потребность пациента в инсулине. У пациентов с почечной или печеночной недостаточностью следует тщательно контролировать концентрацию глюкозы крови и корректировать дозу инсулина индивидуально (см. раздел 5.2.).

Дети и подростки

Препарат Фиасп можно применять для лечения подростков и детей в возрасте 1 года и старше (см. раздел 5.1.).

Способ применения

Картридж Пенфилл, предварительно заполненная шприц-ручка ФлексТач или ФлексПен предназначены для п/к инъекций, однако при необходимости возможно в/в введение, но только квалифицированным медицинским персоналом.

П/к инъекция:

Препарат Фиасп вводится п/к в область передней брюшной стенки или плечо (см. раздел 5.2.). Следует постоянно менять места инъекций в пределах одной и той же

анатомической области, чтобы уменьшить риск развития липодистрофии и амилоидоза кожи (см. разделы 4.4. и 4.8.).

Продолжительность действия препарата Фиасп зависит от дозы, места введения, интенсивности кровотока, температуры и уровня физической активности.

ППИИ:

Препарат Фиасп может применяться для ППИИ в инсулиновых помпах, разработанных для инфузий инсулина. Препарат Фиасп может применяться в соответствии с инструкциями производителя инсулиновой помпы, предпочтительно в переднюю брюшную стенку. Места инфузий следует менять в пределах одной и той же анатомической области, чтобы уменьшить риск развития липодистрофии. При использовании инсулиновой помпы препарат Фиасп не следует разбавлять или смешивать с другими препаратами инсулина.

Пациенты, получающие ППИИ, должны быть обучены использованию инсулиновой помпы и соответствующих ему резервуара и трубок (см. раздел 6.6.). Замену инфузионного набора (трубки и канюли) следует осуществлять в соответствии с рекомендациями в инструкции по использованию инфузионного набора.

Пациенты, получающие ППИИ препарата Фиасп, должны быть обучены выполнению инъекций инсулина и, в случае поломки инсулиновой помпы, иметь доступный альтернативный способ инсулинотерапии.

В/в введение:

При необходимости, препарат Фиасп может вводиться в/в, но только квалифицированным медицинским персоналом.

Для в/в введения используются инфузионные системы с полипропиленовыми контейнерами с концентрацией препарата Фиасп (инсулина аспарт) от 0,5 ЕД/мл до 1 ЕД/мл. Было показано, что препарат Фиасп стабилен при комнатной температуре в течение 24 часов в инфузионных растворах, таких как 0,9 % раствор хлорида натрия или 5 % раствор декстрозы. Во время инфузии инсулина необходимо постоянно контролировать концентрацию глюкозы крови. Следует соблюдать осторожность и вводить инсулин непосредственно в инфузионный контейнер, а не во входной порт.

Пропущенная доза

Пациентам на базально-болюсном режиме инсулинотерапии, забывшим ввести препарат во время приема пищи, рекомендуется проверить концентрацию глюкозы крови и решить, требуется ли введение дозы инсулина. Пациентам следует вернуться к обычной схеме введения препарата во время следующего приема пищи.

4.3. Противопоказания

Гиперчувствительность к инсулину аспарт или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1.

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

Гипогликемия

При пропуске приема пищи или незапланированной интенсивной физической нагрузке у пациента может развиваться гипогликемия.

Гипогликемия может развиваться, если введена слишком высокая по отношению к потребности пациента доза инсулина (см. разделы 4.8. и 4.9.).

После значительного улучшения гликемического контроля (например, при интенсифицированной инсулинотерапии), у пациентов могут измениться типичные для них симптомы-предвестники гипогликемии, о чем пациенты должны быть проинформированы. Обычные симптомы-предвестники могут исчезать при длительном течении сахарного диабета (СД).

Время развития гипогликемии обычно соответствует профилю действия вводимого препарата инсулина. Препарат Фиасп обладает характерным профилем зависимости действия от времени (см. раздел 5.2.), который влияет на время развития гипогликемии. Следствием фармакодинамических особенностей препарата Фиасп является то, что развитие гипогликемии при его применении может начинаться раньше, чем при применении других препаратов инсулина, вводимых во время приема пищи (см. раздел 5.1.).

Поскольку препарат Фиасп следует вводить за 2 минуты до приема или в течение 20 минут после начала приема пищи, необходимо учитывать время начала действия препарата при его применении у пациентов с сопутствующими заболеваниями или терапией, которые могут снижать скорость всасывания пищи.

Коррекция дозы препарата может потребоваться при наличии у пациента сопутствующих заболеваний почек, печени или нарушений функции надпочечников, гипофиза или щитовидной железы.

Дети и подростки

Во избежание ночной гипогликемии рекомендуется тщательный контроль концентрации глюкозы в крови при применении препарата Фиасп во время последнего приема пищи.

Гипергликемия и диабетический кетоацидоз

Недостаточная доза препарата или прекращение лечения, особенно у пациентов, которым необходим инсулин, может приводить к развитию гипергликемии или диабетического кетоацидоза - состояниям, которые могут привести к летальному исходу.

ППИИ

Неисправности в работе инсулиновой помпы или набора для инфузий могут привести к быстрому возникновению гипергликемии и кетоза. Необходимы быстрое выявление и коррекция гипергликемии или кетоза. Может потребоваться временная терапия препаратом в виде п/к инъекции.

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей

Пациенты должны быть проинформированы о необходимости постоянно менять места инъекций в пределах одной анатомической области, чтобы снизить риск развития липодистрофии и амилоидоза кожи. Существует потенциальный риск замедления абсорбции инсулина и ухудшения гликемического контроля, если инъекция инсулина проводится в область липодистрофии или амилоидоза. Были получены сообщения о развитии гипогликемии при внезапном изменении места инъекции с пораженной области на инъекцию в нормальную ткань. После изменения места инъекции рекомендуется контроль концентрации глюкозы крови и при необходимости проведение коррекции дозы гипогликемических препаратов.

Сопутствующие заболевания

Сопутствующие заболевания, особенно инфекционные и сопровождающиеся лихорадкой, обычно повышают потребность организма в инсулине. Коррекция дозы препарата может также потребоваться при наличии у пациента сопутствующих заболеваний почек, печени или нарушений функции надпочечников, гипофиза или щитовидной железы.

Одновременное применение препаратов группы тиазолидиндиона и препаратов инсулина

Сообщалось о случаях развития хронической сердечной недостаточности (ХСН) при лечении пациентов тиазолидиндионами в комбинации с препаратами инсулина, особенно при наличии у таких пациентов факторов риска развития ХСН. Следует учитывать данный факт при назначении пациентам комбинированной терапии тиазолидиндионами и препаратами инсулина. При назначении такой комбинированной терапии необходимо проводить медицинские обследования пациентов на предмет выявления у них признаков ХСН, увеличения массы тела и наличия отеков. В случае

ухудшения у пациентов симптоматики сердечной недостаточности лечение тиазолидиндионами необходимо прекратить.

Начало инсулинотерапии и интенсификация гликемического контроля

Интенсификация или резкое улучшение гликемического контроля ассоциировались с временным обратимым нарушением рефракции, ухудшением состояния диабетической ретинопатии, острой болевой периферической нейропатией и периферическими отеками. Однако длительное улучшение контроля гликемии снижает риск прогрессирования диабетической ретинопатии и нейропатии.

Антитела к инсулину

При применении инсулина возможно образование антител. В редких случаях при образовании антител может потребоваться коррекция дозы инсулина для предотвращения случаев гипергликемии или гипогликемии.

Предотвращение случайного перепутывания препаратов инсулина

Следует проинструктировать пациента о необходимости перед каждой инъекцией проверять маркировку на этикетке во избежание случайного перепутывания препарата Фиасп с другим инсулином.

Перед введением препарата Фиасп пациенты должны зрительно проверять количество единиц набранной дозы. Таким образом, только пациенты, которые могут ясно различать цифры на шкале дозы, могут вводить инсулин самостоятельно. Необходимо проинформировать незрячих пациентов или людей с ослабленным зрением о том, что им всегда необходима помощь лиц, не имеющих проблем со зрением и обученных технике введения инсулина.

Длительная поездка, связанная со сменой часовых поясов

Перед длительной поездкой, связанной со сменой часовых поясов, пациент должен проконсультироваться со своим лечащим врачом.

Вспомогательные вещества

Препарат Фиасп содержит менее 1 ммоль (23 мг)/доза натрия. То есть, по сути, не содержит натрий.

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Имеется ряд лекарственных средств, которые влияют на метаболизм глюкозы.

Уменьшение потребности в инсулине:

Пероральные гипогликемические препараты, ингибиторы моноаминоксидазы (МАО), неселективные бета-адреноблокаторы, ингибиторы ангиотензинпревращающего

фермента (АПФ), салицилаты, анаболические стероиды, сульфонамиды и агонисты глюкагоноподобного пептида-1 (ГПП-1).

Увеличение потребности в инсулине:

Пероральные гормональные контрацептивные средства, тиазидные диуретики, глюкокортикостероиды, тиреоидные гормоны, симпатомиметики, соматропин и даназол. Бета-адреноблокаторы могут маскировать симптомы гипогликемии.

Октреотид/ланреотид могут как повышать, так и снижать потребность организма в инсулине.

Этанол (алкоголь) может как усиливать, так и уменьшать гипогликемический эффект инсулина.

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Беременность

Препарат Фиасп можно применять во время беременности.

Данные двух рандомизированных контролируемых клинических исследований (322 + 27 обследованных беременных) не выявили никакого неблагоприятного воздействия инсулина аспарт на течение беременности или здоровье плода/новорожденного по сравнению с растворимым человеческим инсулином.

Рекомендуются тщательный контроль концентрации глюкозы в крови и мониторинг беременных женщин с сахарным диабетом (СД1, СД2 или гестационный диабет), в течение всей беременности и в период возможного наступления беременности. Потребность в инсулине, как правило, снижается в I триместре и постепенно повышается во II и III триместрах беременности. Вскоре после родов потребность в инсулине быстро возвращается к уровню, который был до беременности.

Лактация

Препарат Фиасп может применяться в период грудного вскармливания, т.к. введение инсулина женщине в период грудного вскармливания не представляет угрозы для ребенка. Однако может возникнуть необходимость в коррекции дозы препарата Фиасп.

Фертильность

Исследования репродуктивной функции животных не выявили различий между инсулином аспарт и человеческим инсулином в отношении фертильности.

4.7. Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами

При гипогликемии способность пациентов к концентрации внимания и скорость реакции могут нарушаться. Это может представлять опасность в тех ситуациях, когда

эти способности особенно необходимы (например, при управлении транспортными средствами или работе с механизмами).

Пациентам необходимо рекомендовать предпринимать меры для предупреждения развития гипогликемии при управлении транспортными средствами или работе с механизмами. Это особенно важно для пациентов с отсутствием или снижением выраженности симптомов-предвестников гипогликемии или с частыми эпизодами гипогликемии. В этих случаях следует рассмотреть целесообразность управления транспортным средством или выполнения подобных работ.

4.8. Нежелательные реакции

Резюме профиля безопасности

Наиболее частой нежелательной реакцией (НР), о которой сообщалось во время лечения, является гипогликемия (см. подраздел *Описание отдельных нежелательных реакций*).

Табличное резюме нежелательных реакций

НР, зарегистрированные в ходе клинических исследований (КИ) III фазы препарата Фиасп и представленные ниже, распределены по системно-органным классам с указанием частоты их развития: очень часто ($\geq 1/10$); часто ($\geq 1/100$ до $< 1/10$); нечасто ($\geq 1/1000$ до $< 1/100$) и неизвестно (невозможно оценить на основании имеющихся данных).

Таблица 1 Нежелательные реакции по данным КИ

Система органов MedDRA	Очень часто	Часто	Нечасто	Неизвестно
Нарушения со стороны иммунной системы			Гиперчувствительность	Анафилактические реакции
Нарушения метаболизма и питания	Гипогликемия			
Нарушения со стороны кожи и		Аллергические кожные реакции	Липодистрофия	Амилоидоз кожи [†]

подкожных тканей				
Общие нарушения и реакции в месте введения		Реакции в месте инъекции/инфузии		

† НР из пострегистрационных источников.

Описание отдельных нежелательных реакций

Аллергические реакции

Сообщалось об аллергических кожных реакциях при применении препарата Фиасп (1,8 % против 1,5 % для препарата сравнения), включая экзему, сыпь, зудящую сыпь, крапивницу и дерматит.

Сообщалось о нечастых реакциях генерализованной гиперчувствительности при применении препарата Фиасп (0,2 % против 0,3 % для препарата сравнения), проявляющихся генерализованной кожной сыпью и отеком лица. На основании постмаркетинговых данных могут возникнуть серьезные формы системных аллергических реакций. Аллергические реакции немедленного типа как на сам инсулин, так и на вспомогательные вещества могут быть потенциально опасными для жизни.

Гипогликемия

Гипогликемия может развиваться, если доза инсулина слишком высока по отношению к потребности в инсулине. Тяжелая гипогликемия может приводить к потере сознания и/или судорогам, временному или необратимому нарушению функции головного мозга вплоть до летального исхода. Симптомы гипогликемии, как правило, развиваются внезапно. Они могут включать «холодный пот», бледность кожных покровов, повышенную утомляемость, нервозность или тремор, чувство тревоги, необычную усталость или слабость, нарушение ориентации, снижение концентрации внимания, сонливость, выраженное чувство голода, нарушения зрения, головную боль, тошноту и учащенное сердцебиение (см. разделы 4.4. и 5.1.). Гипогликемия после инъекции/инфузии препарата Фиасп может возникать раньше в сравнении с другими типами инсулина для введения в связи с приемом пищи из-за более высокой скорости начала действия препарата.

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей

Липодистрофия (в том числе липогипертрофия, липоатрофия) и амилоидоз кожи могут возникать в месте инъекции и замедлять местное всасывание инсулина. Сообщалось о развитии липодистрофии в месте инъекции/инфузии у пациентов, получающих препарат Фиасп (0,5 % против 0,2 % для препарата сравнения). Постоянное соблюдение правила смены места инъекции в пределах одной анатомической области уменьшает риск развития данных реакций (см. раздел 4.4.).

Реакции в месте инъекции/инфузии

Сообщалось о развитии реакций в месте инъекции (в том числе сыпи, покраснения, воспаления, боли и гематомы) у пациентов, получающих препарат Фиасп (1,3 % против 1,0 % для препарата сравнения). Сообщалось о развитии реакций в месте инфузии (в том числе покраснения, воспаления, раздражения, боли, гематомы и зуда) у пациентов, получающих препарат Фиасп (10,0 % против 8,3 % для препарата сравнения). Обычно эти реакции легкой степени и являются преходящими и разрешаются во время продолжения терапии.

Дети и подростки

Препарат Фиасп применяли у детей и подростков в возрасте от 6 до 18 лет для исследования фармакокинетических свойств (см. раздел 5.2.).

Безопасность и эффективность были исследованы в терапевтическом подтверждающем исследовании у детей с СД1 в возрасте от 1 года до 18 лет. В исследовании 519 пациентов получали препарат Фиасп. В целом частота, тип и тяжесть НР у детей и подростков не отличалась от таковой у взрослых пациентов. Липодистрофия (включая липогипертрофию, липоатрофию) в месте инъекции отмечалась чаще у детей и подростков по сравнению со взрослыми пациентами. Липодистрофия у детей и подростков отмечалась с частотой 2,1 % для препарата Фиасп против 1,6 % для препарата НовоРapid.

Прочие особые популяции

На основании результатов КИ никаких различий по частоте, типу или тяжести НР между пациентами пожилого возраста и пациентами с почечной или печеночной недостаточностью и общей популяцией пациентов не выявлено. У пожилых пациентов препарат Фиасп применяли для изучения фармакокинетических свойств (см. раздел 5.2.).

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации лекарственного препарата с целью обеспечения непрерывного мониторинга соотношения «польза – риск» лекарственного препарата. Медицинским работникам

рекомендуется сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях лекарственного препарата через национальные системы сообщения о нежелательных реакциях государств – членов Евразийского экономического союза.

Российская Федерация

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения

Адрес: 109012, г. Москва, Славянская площадь, д. 4, стр. 1

Тел.: +7 800 550 99 03

e-mail: pharm@roszdravnadzor.gov.ru

<https://www.roszdravnadzor.gov.ru>

4.9. Передозировка

Определенной дозы, необходимой для передозировки инсулина, не установлено, однако гипогликемия может развиваться постепенно, если была введена слишком высокая по сравнению с потребностью пациента доза препарата.

- Легкую гипогликемию пациент может устранить сам, приняв внутрь глюкозу или сахаросодержащие продукты. Поэтому пациентам с СД рекомендуется постоянно носить с собой сахаросодержащие продукты.
- В случае тяжелой гипогликемии, когда пациент находится без сознания, ему следует ввести глюкагон (от 0,5 до 1 мг) внутримышечно или п/к (может вводить обученный человек), либо в/в раствор глюкозы (может вводить только медицинский работник). Также необходимо в/в вводить глюкозу в случае, если через 10–15 минут после введения глюкагона пациент не приходит в сознание. После восстановления сознания пациенту рекомендуется принять пищу, богатую углеводами, для профилактики рецидива гипогликемии.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: Препараты для лечения сахарного диабета; инсулины и их аналоги; инсулины короткого действия и их аналоги для инъекционного введения.

Код АТХ: A10AB05.

Механизм действия

Препарат Фиасп - сверхбыстродействующий аналог человеческого инсулина, произведенный методом биотехнологии рекомбинантной ДНК с использованием штамма *Saccharomyces cerevisiae*.

Основным фармакологическим действием инсулина аспарт является регулирование метаболизма глюкозы. Инсулины, включая инсулин аспарт, действующее вещество препарата Фиасп, оказывают свое специфическое действие путем связывания с рецепторами инсулина. Гипогликемическое действие инсулина аспарт обусловлено повышением утилизации глюкозы тканями после связывания инсулина с рецепторами мышечных и жировых клеток и снижением скорости продукции глюкозы печенью. Инсулин подавляет липолиз в адипоцитах, подавляет протеолиз и усиливает синтез белка.

Фармакодинамические эффекты

Препарат Фиасп представляет собой инсулин аспарт для введения в непосредственной связи с приемом пищи, содержащий никотинамид (витамин В3), который обеспечивает более быстрое первоначальное всасывание инсулина, что приводит к более раннему началу действия и значительно более раннему гипогликемическому эффекту по сравнению с препаратом НовоРapid.

Препарат Фиасп начинает действовать на 5 минут быстрее, а максимальный уровень инфузии глюкозы достигается на 11 минут раньше по сравнению с препаратом НовоРapid. Показатели снижения концентрации глюкозы в крови в течение первых 30 минут ($AUC_{GIR, 0-30 \text{ мин}}$) при применении препарата Фиасп составили 51 мг/кг, при применении препарата НовоРapid – 29 мг/кг.

Общий гипогликемический и максимальный (GIR_{max}) гипогликемический эффекты были сопоставимы при применении препаратов Фиасп и НовоРapid. Общий и максимальный гипогликемические эффекты препарата Фиасп увеличиваются пропорционально увеличению дозы в пределах терапевтического диапазона доз.

Продолжительность действия препарата Фиасп короче, чем у препарата НовоРapid, и длится 3–5 часов. Поздний гипогликемический эффект препарата Фиасп был на 10 % меньше по сравнению с препаратом НовоРapid.

Препарат Фиасп, вводимый непосредственно перед приемом пищи, приводит к значительно большему гипогликемическому эффекту после стандартизированного приема пищи по сравнению с препаратом НовоРapid. Разница по показателю снижения прироста концентрации глюкозы в течение двух часов после приема пищи была статистически значимой и бóльшей при применении препарата Фиасп ($-0,67 \text{ ммоль/л}$ $[-1,29; -0,04]_{95\% \text{ ди}}$). Разница по показателю снижения прироста концентрации глюкозы в течение одного часа после приема пищи составила

-1,18 ммоль/л [-1,65; -0,71]_{95% ди}, что соответствует более раннему профилю всасывания препарата Фиасп.

Внутрииндивидуальная вариабельность изо дня в день гипогликемического эффекта была низкой для препарата Фиасп как для раннего ($AUC_{GIR, 0-1ч}$, CV~26 %), общего ($AUC_{GIR, 0-12ч}$, CV~18 %), так и максимального (GIR_{max} , CV 19 %) гипогликемических эффектов.

Продолжительные подкожные инсулиновые инфузии (ППИИ)

Во время ППИИ препарат Фиасп продемонстрировал более значительный гипогликемический эффект после стандартизированного приема пищи в отношении показателей прироста концентрации глюкозы в течение одного и двух часов после приема пищи (разница: -0,50 ммоль/л [-1,07; 0,07]_{95% ди} и -0,99 ммоль/л [-1,95; -0,03]_{95% ди}, соответственно, по сравнению с препаратом НовоРapid.

Лица пожилого возраста

У пожилых пациентов с СД1 препарат Фиасп продемонстрировал более раннее начало действия и значительно более ранний гипогликемический эффект при сохранении схожего общего и максимального гипогликемических эффектов по сравнению с препаратом НовоРapid.

Общий и максимальный гипогликемические эффекты при применении препарата Фиасп были сопоставимы у пожилых пациентов и более молодых взрослых пациентов.

Ожирение

Влияние индекса массы тела (ИМТ) на фармакодинамику препарата Фиасп изучалось в перекрестном анализе фармакодинамических исследований. У пациентов с СД1 препарат Фиасп продемонстрировал более ранний гипогликемический эффект при сохранении схожего общего и максимального гипогликемических эффектов по сравнению с препаратом НовоРapid вне зависимости от значения показателя ИМТ.

Наблюдалась тенденция к уменьшению гипогликемического эффекта препарата Фиасп при увеличении ИМТ у пациентов с СД1.

Дети и подростки

По сравнению с препаратом НовоРapid у детей гипогликемический эффект препарата Фиасп был выше более чем на 30 %, что измерялось средними изменениями концентрации глюкозы плазмы через 1 и 2 часа после приема пищи.

Отсутствует клинически значимая разница в фармакодинамических свойствах препарата Фиасп у детей (6–11 лет), подростков (12–18 лет) и взрослых пациентов с СД1.

Клиническая эффективность и безопасность

Применение препарата Фиасп изучали у 2068 рандомизированных взрослых пациентов с СД1 (1143 пациента) и с СД2 (925 пациентов) в трех долгосрочных (18–26 недель терапии) клинических исследованиях эффективности и безопасности.

Применение препарата Фиасп также изучали у 777 рандомизированных детей и подростков в возрасте от 1 года и младше 18 лет с СД1 в долгосрочном (26 недель терапии) КИ эффективности и безопасности.

Пациенты с СД1

Препарат Фиасп был эффективным в отношении достижения гликемического контроля при применении его во время или после приема пищи.

При применении препарата Фиасп во время приема пищи снижение показателя HbA_{1c} было статистически более значимым по сравнению с препаратом НовоРapid.

У пациентов с СД1 препарат Фиасп обеспечил более значительный общий гликемический контроль по сравнению с препаратом НовоРapid. Препарат Фиасп по сравнению с препаратом НовоРapid обеспечил лучший гликемический контроль после приема пищи без увеличения общего риска развития тяжелых или подтвержденных гипогликемий у пациентов с СД1 и СД2.

Пациенты с СД2

Препарат Фиасп был эффективным в отношении достижения гликемического контроля у пациентов с СД2.

Добавление препарата Фиасп к базальному инсулину, вводимому 1 раз в день совместно с метформином, привело к большему снижению показателя HbA_{1c} и статистически значимому снижению концентрации глюкозы после приема пищи у пациентов с СД2 по сравнению с терапией базальным инсулином, вводимым 1 раз в день совместно с метформином.

Лица пожилого возраста

В трех контролируемых КИ 192 из 1219 (16 %) пациентов с СД1 или СД2, получавших терапию препаратом Фиасп, были в возрасте ≥ 65 лет и 24 из 1219 (2 %) - ≥ 75 лет. В целом, не наблюдалось различий в отношении безопасности и эффективности между пожилыми и более молодыми взрослыми пациентами.

ПРИИ

Было проведено рандомизированное (2:1) двойное слепое сравнительное исследование в параллельных группах с активным контролем длительностью 6 недель препаратов Фиасп и НовоРapid для ППНН у взрослых пациентов с СД1.

Как при применении препарата Фиасп (n=25), так и при применении препарата НовоРapid (n=12) отсутствовали эпизоды закупорки инфузионного набора, что было подтверждено с помощью микроскопического исследования. Два пациента из группы применения препарата Фиасп сообщили о развитии связанных с проводимой терапией реакций в месте инъекции.

Дети и подростки

Эффективность и безопасность препарата Фиасп изучались в рандомизированном контролируемом КИ 1:1:1 у детей и подростков с СД1 в течение 26 недель (n = 777). В исследовании сравнивались эффективность и безопасность препарата Фиасп, вводимого до еды (за 0–2 минуты до еды) или после еды (через 20 минут после начала приема пищи), и препарата НовоРapid, вводимого до еды. Оба препарата применялись в комбинации с инсулином деглудек. Группа пациентов, применявших препарат Фиасп до еды, включала 16 детей в возрасте от 1 до 5 лет, 100 детей в возрасте от 6 до 11 лет и 144 подростка в возрасте от 12 до 17 лет. Группа пациентов, применявших препарат Фиасп после еды, включала 16 детей в возрасте от 1 до 5 лет, 100 детей в возрасте от 6 до 11 лет и 143 подростка в возрасте от 12 до 17 лет.

Было показано, что препарат Фиасп, применяемый как до еды, так и после еды (разница по сравнению с препаратом НовоРapid: 0,13 % [-0,01; 0,26] 95% ди и -0,17 % [-0,30; -0,03] 95% ди соответственно), эффективен в отношении гликемического контроля. В частности, применение препарата Фиасп до приема пищи, показало лучший гликемический контроль по сравнению с препаратом НовоРapid, применяемым также до приема пищи. Не наблюдалось общего увеличения риска тяжелой или подтвержденной гипогликемии. Применение препарата Фиасп до приема пищи показало статистически значимое улучшение показателя среднего прироста глюкозы в течение одного часа после приема пищи (для всех трех основных приемов пищи) по сравнению с препаратом НовоРapid. При применении препарата Фиасп после еды, лучшее снижение данного показателя продемонстрировал препарат НовоРapid, вводимый до приема пищи.

Наблюдаемые эффекты и профили безопасности были сопоставимы между всеми возрастными группами.

5.2. Фармакокинетические свойства

Абсорбция

Подкожное (п/к) болюсное введение (Рисунок 1) инсулина аспарт сверхбыстродействующего или ППНН с использованием инсулиновой помпы (Рисунок 2) приводит к более раннему началу действия и значительно более раннему гипогликемическому эффекту в сравнении с препаратом НовоРapid.

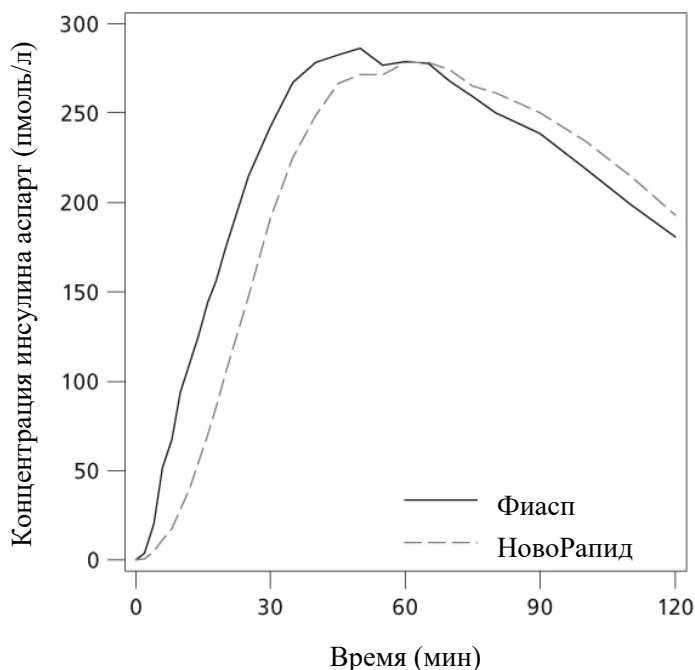


Рисунок 1 Средний профиль концентрации инсулина у пациентов с СД1 после п/к инъекции.

Инсулин появляется в кровотоке приблизительно через 4 минуты после введения препарата Фиасп. Начало появления инсулина в крови наступило в два раза быстрее (на 5 минут раньше), время до достижения 50 % максимальной концентрации было на 9 минут короче при применении препарата Фиасп по сравнению с препаратом НовоРapid, что привело к увеличению доступного инсулина в четыре раза в течение первых 15 минут и в два раза в течение первых 30 минут. Общая экспозиция инсулина ($AUC_{\text{инсулин аспарт, 0-12 часов}}$) и максимальная концентрация инсулина (C_{max}) были сопоставимы между препаратами Фиасп и НовоРapid. Общая экспозиция и максимальная концентрация инсулина увеличиваются пропорционально введенной п/к дозе препарата Фиасп в пределах терапевтического диапазона доз.

Абсолютная биодоступность инсулина аспарт после п/к введения препарата Фиасп в переднюю брюшную стенку, область дельтовидной мышцы и бедро составляла приблизительно 80 %.

Быстрое появление препарата Фиасп в кровотоке сохранялось независимо от места введения.

Время до достижения максимальной концентрации и общая экспозиция инсулина аспарт были сопоставимы при введении в переднюю брюшную стенку, область дельтовидной мышцы и бедро. Ранняя экспозиция инсулина и максимальная концентрация были сопоставимы при введении в переднюю брюшную стенку и плечо, но ниже при введении в бедро.

ППИИ

Начало экспозиции (время до достижения максимальной концентрации) при ППИИ было на 26 минут короче при применении препарата Фиасп по сравнению с препаратом НовоРапид, что привело к увеличению доступного инсулина приблизительно в три раза в течение первых 30 минут (Рисунок 2). Длительность экспозиции (время до поздней 50 % $C_{\max}$) была на 35 минут короче при применении препарата Фиасп по сравнению с препаратом НовоРапид.

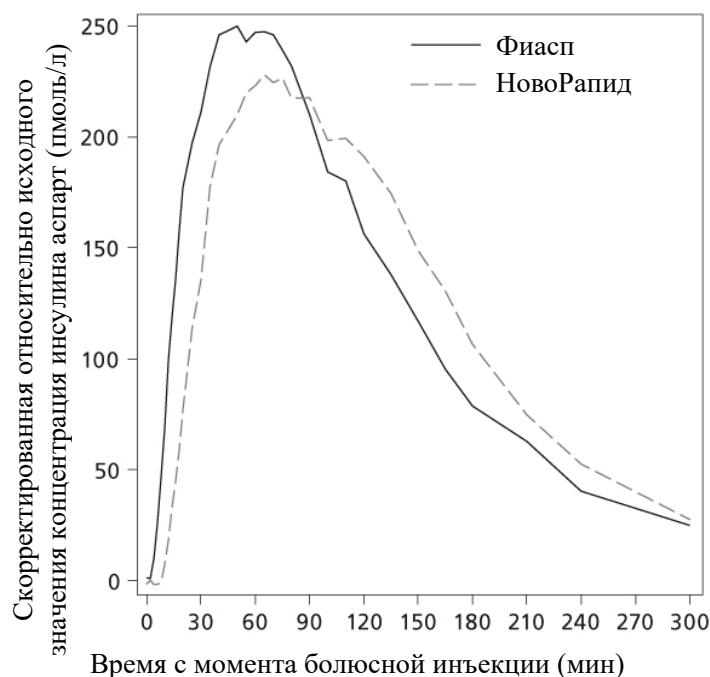


Рисунок 2 Средние профили концентрации инсулина у пациентов с СД1 при ППИИ (0–5 часов), скорректированные относительно инфузии базального инсулина.

Распределение

Инсулин аспарт имеет низкое сродство к связыванию с белками плазмы (<10 %), аналогичное наблюдаемому при введении обычного человеческого инсулина.

Объем распределения (V_d) после внутривенного (в/в) введения составляет 0,22 л/кг (т.е. 15,4 л для человека весом 70 кг), что соответствует объему внеклеточной жидкости в теле человека.

Биотрансформация

Метаболизм инсулина аспарт аналогичен метаболизму человеческого инсулина; все образовавшиеся метаболиты не активны.

Элиминация

После п/к введения период полувыведения препарата Фиасп составляет 57 минут и сопоставим с таковым у препарата НовоРapid.

Для в/в введения препарата Фиасп характерен быстрый клиренс (1,0 л/ч/кг). Период полувыведения после в/в введения составляет 10 минут.

Особые группы пациентов

Лица пожилого возраста

По сравнению с препаратом НовоРapid у пожилых пациентов с СД1 препарат Фиасп продемонстрировал раннее начало экспозиции и более высокую раннюю экспозицию инсулина при сохранении схожей общей экспозиции и максимальной концентрации.

Общая экспозиция инсулина аспарт и максимальная концентрация после введения препарата Фиасп были на 30 % выше у пожилых пациентов в сравнении с более молодыми взрослыми пациентами.

Пол

Влияние пола на фармакокинетику препарата Фиасп было проверено в перекрестном анализе фармакокинетических исследований. По сравнению с препаратом НовоРapid препарат Фиасп продемонстрировал сопоставимые раннее начало экспозиции и более высокую раннюю экспозицию инсулина при сохранении схожей общей экспозиции и максимальной концентрации как для женщин, так и для мужчин с СД1.

Ранняя и максимальная экспозиции инсулина препарата Фиасп были сопоставимы у женщин и мужчин с СД1. Однако общая экспозиция инсулина была больше у женщин с СД1 по сравнению с мужчинами с СД1.

Расовая и этническая принадлежность

Влияние расы и этнической принадлежности (негроиды в сравнении с европеоидами, латиноамериканцы в сравнении с представителями других народностей) на общую экспозицию инсулина препарата Фиасп было основано на результатах популяционного фармакокинетического анализа у пациентов с СД1. Не обнаружено разницы в экспозиции препарата Фиасп между исследованными расовыми и этническими группами.

Печеночная недостаточность

Было проведено фармакокинетическое исследование однократной дозы инсулина аспарт у 24 пациентов с функцией печени от нормальной до тяжелой степени печеночной недостаточности. У пациентов с печеночной недостаточностью скорость всасывания была снижена и была более вариабельной.

Почечная недостаточность

Влияние почечной недостаточности на общую экспозицию инсулина препарата Фиасп было основано на результатах популяционного фармакокинетического анализа у пациентов с СД1. Функция почек по клиренсу креатинина (КК) была определена как: нормальная – $\text{КК} \geq 90$ мл/мин (N=546), почечная недостаточность легкой степени – КК 60–89 мл/мин (N=115), почечная недостаточность средней степени – КК 30–59 мл/мин (N=21). При снижении функции почек наблюдалась более высокая общая экспозиция препарата Фиасп. Однако среди пациентов с СД1 и почечной недостаточностью легкой и средней степени наблюдалась некоторая межиндивидуальная вариабельность общей экспозиции. Таким образом, у пациентов с почечной недостаточностью, как и при применении всех препаратов инсулина, следует более тщательно контролировать концентрацию глюкозы в крови и корректировать дозу препарата Фиасп индивидуально.

Дети и подростки

По сравнению с препаратом НовоРapid у детей (6–11 лет) и подростков (12–18 лет) препарат Фиасп продемонстрировал более раннее начало экспозиции и более высокую раннюю экспозицию инсулина при сохранении схожей общей экспозиции и максимальной концентрации.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Фенол

Метакрезол

Глицерол

Цинк (в виде цинка ацетата)

Динатрия гидрофосфат дигидрат

Аргинина гидрохлорид

Никотинамид

Кислота хлороводородная (для коррекции pH)

Натрия гидроксид (для коррекции pH)

Вода для инъекций

6.2. Несовместимость

Некоторые лекарственные средства при добавлении к препарату Фиасп могут вызывать разрушение инсулина аспарт.

Препарат Фиасп не следует разбавлять или смешивать с другими лекарственными средствами. Исключение составляют растворы для инфузий, описанные в разделе 6.6.

6.3. Срок годности (срок хранения)

Фиасп, 100 ЕД/мл, раствор для подкожного и внутривенного введения в картридже Пенфилл

Перед вскрытием: 30 месяцев.

Используемый или переносимый в качестве запасного картридж хранить не более 4 недель при температуре не выше 30 °С.

Фиасп, 100 ЕД/мл, раствор для подкожного и внутривенного введения в шприц-ручке ФлексПен или ФлексТач

Перед вскрытием: 30 месяцев.

Используемую или переносимую в качестве запасной шприц-ручку с препаратом хранить не более 4 недель при температуре не выше 30 °С или в холодильнике (2–8 °С).

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

Фиасп, 100 ЕД/мл, раствор для подкожного и внутривенного введения в картридже Пенфилл

Перед вскрытием: хранить в холодильнике (2–8 °С), но не рядом с морозильной камерой. Не замораживать.

Хранить картриджи в картонной пачке для защиты от света.

Используемый или переносимый в качестве запасного картридж: хранить при температуре не выше 30 °С. Не хранить в холодильнике. Не замораживать.

Хранить картриджи в картонной пачке для защиты от света.

Фиасп, 100 ЕД/мл, раствор для подкожного и внутривенного введения в шприц-ручке ФлексПен или ФлексТач

Перед вскрытием: хранить в холодильнике (2–8 °С), но не рядом с морозильной камерой. Не замораживать.

Для защиты от света хранить шприц-ручку с надетым колпачком.

Используемую или переносимую в качестве запасной шприц-ручку с препаратом хранить при температуре не выше 30 °С. Можно хранить в холодильнике (2–8 °С). Не замораживать.

Для защиты от света хранить шприц-ручку с надетым колпачком.

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

Фиасп, 100 ЕД/мл, раствор для подкожного и внутривенного введения в картридже Пенфилл

По 3 мл препарата в картридже из стекла I гидролитического класса, укупоренные алюминиевыми колпачками с дисками из бромбутиловой резины/полиизопрена и пластиковыми кодовыми колпачками с одной стороны и поршнями из хлорбутиловой резины с другой стороны.

По 5 картриджей в блистер, по 1 блистеру вместе с листком-вкладышем в картонную пачку.

Фиасп, 100 ЕД/мл, раствор для подкожного и внутривенного введения в предварительно заполненной шприц-ручке ФлексПен

По 3 мл препарата в картридже из стекла I гидролитического класса, укупоренные алюминиевыми колпачками с дисками из бромбутиловой резины/полиизопрена с одной стороны и поршнями из хлорбутиловой резины с другой стороны. Картридж встроен в мультидозовую одноразовую шприц-ручку для многократных инъекций ФлексПен из полипропилена и полиоксиметилена.

По 5 шприц-ручек ФлексПен с листком-вкладышем в картонную пачку.

Фиасп, 100 ЕД/мл, раствор для подкожного и внутривенного введения в предварительно заполненной шприц-ручке ФлексТач

По 3 мл препарата в картридже из стекла I гидролитического класса, укупоренные алюминиевыми колпачками с дисками из бромбутиловой резины/полиизопрена с одной стороны и поршнями из хлорбутиловой резины с другой стороны. Картридж встроен в мультидозовую одноразовую шприц-ручку для многократных инъекций ФлексТач из полипропилена, полиоксиметилена, поликарбоната и акрилонитрил бутадиен стирола.

По 5 шприц-ручек ФлексТач с листком-вкладышем в картонную пачку.

6.6. Особые меры предосторожности при уничтожении использованного лекарственного препарата или отходов, полученных после применения лекарственного препарата, и другие манипуляции с препаратом

Нельзя применять препарат Фиасп, если раствор перестал быть прозрачным и бесцветным.

Нельзя применять препарат Фиасп, если он был заморожен.

Фиасп, 100 ЕД/мл, раствор для подкожного и внутривенного введения в картридже Пенфилл

Картриджи Пенфилл предназначены для использования с инъекционными системами компании Ново Нордиск и одноразовыми иглами НовоФайн или НовоФайн Плюс.

Иглы и картриджи Пенфилл предназначены только для индивидуального использования.

Не допускается повторное заполнение картриджа Пенфилл.

Пациенту следует выбрасывать иглу после каждой инъекции.

Фиасп, 100 ЕД/мл, раствор для подкожного и внутривенного введения в предварительно заполненной шприц-ручке ФлексПен

Препарат Фиасп в предварительно заполненной шприц-ручке ФлексПен предназначен для использования с одноразовыми иглами НовоФайн или НовоФайн Плюс.

Фиасп ФлексПен позволяет вводить дозы от 1 до 60 ЕД с шагом в 1 ЕД.

Шприц-ручка Фиасп ФлексПен имеет цветовой код, к ней прилагается подробная инструкция по применению.

Иглы и шприц-ручка ФлексПен предназначены только для индивидуального использования. Не допускается повторное заполнение картриджа предварительно заполненной шприц-ручки ФлексПен.

Пациенту следует выбрасывать иглу после каждой инъекции.

Фиасп, 100 ЕД/мл, раствор для подкожного и внутривенного введения в предварительно заполненной шприц-ручке ФлексТач

Препарат Фиасп в предварительно заполненной шприц-ручке ФлексТач предназначен для использования с одноразовыми иглами НовоФайн или НовоФайн Плюс.

Фиасп ФлексТач позволяет вводить дозы от 1 до 80 ЕД с шагом в 1 ЕД.

Шприц-ручка Фиасп ФлексТач имеет цветовой код, к ней прилагается подробная инструкция по применению.

Иглы и шприц-ручка ФлексТач предназначены только для индивидуального использования. Не допускается повторное заполнение картриджа предварительно заполненной шприц-ручки ФлексТач.

Пациенту следует выбрасывать иглу после каждой инъекции.

Весь оставшийся лекарственный препарат и отходы следует уничтожить в установленном порядке.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Дания

Ново Нордиск А/С

Ново Алле, DK-2880 Багсваерд

Тел.: +45 4444 8888

Факс: +45 4443 9400

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация

ООО «Ново Нордиск»

123112, г. Москва, вн. тер. г. муниципальный округ Пресненский, наб. Пресненская,
д. 10

Тел.: (495) 956-11-32, 8 (800) 250 21 17;

e-mail: eaeu-safety@novonordisk.com

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЕ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата первой регистрации:

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

Общая характеристика лекарственного препарата Фиасп доступна на информационном портале Евразийского экономического союза в информационно-коммуникационной сети «Интернет» <https://eec.eaeunion.org/>