

Riassunto delle caratteristiche del prodotto

▼ Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta. Vedere paragrafo 4.8 per informazioni sulle modalità di segnalazione delle reazioni avverse.

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE Insulina aspart Sanofi 100 unità/ml soluzione iniettabile in cartuccia. Insulina aspart Sanofi 100 unità/ml soluzione iniettabile in penna pre-riempita.

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA 1 ml di soluzione contiene 100 unità di insulina aspart* (equivalente a 3,5 mg). Insulina aspart Sanofi 100 unità/ml soluzione iniettabile in cartuccia Ogni cartuccia contiene 3 ml equivalenti a 300 unità di insulina aspart. Insulina aspart Sanofi 100 unità/ml soluzione iniettabile in penna pre-riempita Ogni penna pre-riempita contiene 3 ml equivalenti a 300 unità di insulina aspart. Ogni penna pre-riempita fornisce 1-80 unità in incrementi di 1 unità. *prodotta in *Escherichia coli* mediante la tecnologia del DNA ricombinante. Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA Soluzione iniettabile (per iniezione). Soluzione acquosa trasparente, incolore.

4. INFORMAZIONI CLINICHE 4.1 Indicazioni terapeutiche Insulina aspart Sanofi è indicata per il trattamento del diabete mellito in adulti, adolescenti e bambini di età pari o superiore a 1 anno. **4.2**

Posologia e modo di somministrazione Posologia La potenza degli analoghi dell'insulina, compresa l'insulina aspart, è espressa in unità, mentre la potenza dell'insulina umana è espressa in unità internazionali. Il dosaggio di Insulina aspart Sanofi è individuale e deve essere stabilito dal medico in base al fabbisogno del paziente. In genere questo medicinale deve essere utilizzato in associazione con l'insulina ad azione intermedia o prolungata. Per raggiungere un controllo glicemico ottimale si raccomandano il monitoraggio della glicemia e gli aggiustamenti della dose di insulina. Il fabbisogno individuale di insulina negli adulti e nei bambini è compreso in genere tra 0,5 e 1,0 unità/kg/giorno. In un regime terapeutico basal-bolus, il 50-70% di questo fabbisogno può essere fornito da Insulina aspart Sanofi e la parte restante dall'insulina ad azione intermedia o prolungata. Un aggiustamento posologico può essere necessario quando i pazienti aumentano l'intensità dell'attività fisica, se modificano la dieta abituale o nel corso di una malattia concomitante. Passaggio da altri medicinali insulinici Nel passaggio da altri medicinali a base di insulina, può essere necessario l'aggiustamento della dose di Insulina aspart Sanofi e dell'insulina basale. Insulina aspart Sanofi inizia ad agire più rapidamente e ha una durata d'azione più breve rispetto all'insulina umana solubile. Quando la soluzione viene iniettata per via sottocutanea nella parete addominale, inizierà ad agire entro 10-20 minuti dall'iniezione. L'effetto massimo si riscontra da 1 a 3 ore dopo l'iniezione. La durata dell'azione è compresa tra le 3 e le 5 ore. Si raccomanda un attento monitoraggio della glicemia durante il passaggio e nelle prime settimane successive ad esso (vedere paragrafo 4.4). Popolazioni speciali Anziani Insulina aspart Sanofi può essere utilizzata nei pazienti anziani. Nei pazienti anziani occorre intensificare il monitoraggio della glicemia ed aggiustare la dose di insulina aspart su base individuale. Compromissione renale La compromissione renale può ridurre il fabbisogno di insulina del paziente. Nei pazienti con compromissione renale occorre intensificare il monitoraggio della glicemia ed aggiustare la dose di insulina aspart su base individuale. Compromissione epatica La compromissione epatica può ridurre il fabbisogno di insulina del paziente. Nei pazienti con compromissione epatica occorre intensificare il monitoraggio della glicemia ed aggiustare la dose di insulina aspart su base individuale. Popolazione pediatrica Insulina aspart Sanofi può essere utilizzata in adolescenti e bambini dall'età di 1 anno in poi, in via preferenziale rispetto all'insulina umana solubile nel caso in cui sia vantaggioso un rapido inizio dell'azione come, per esempio, al momento delle iniezioni in corrispondenza dei pasti (vedere paragrafi

5.1 e 5.2). La sicurezza e l'efficacia di Insulina aspart Sanofi nei bambini al di sotto di 1 anno di età non sono state stabilite. Non ci sono dati clinici disponibili. Modo di somministrazione Insulina aspart Sanofi è per uso sottocutaneo. L'insulina aspart è un analogo dell'insulina ad azione rapida. Insulina aspart Sanofi viene somministrata per via sottocutanea mediante iniezione nel braccio, nelle cosce, nei glutei o nell'addome. Le sedi di iniezione devono essere sempre ruotate nell'ambito della stessa regione per ridurre il rischio di lipodistrofia e amiloidosi cutanea (vedere paragrafi 4.4 e 4.8). L'iniezione sottocutanea nella parete addominale garantisce un assorbimento più rapido rispetto ad altre sedi di iniezione. Rispetto all'insulina umana solubile, la maggiore rapidità di azione dell'insulina aspart è mantenuta indipendentemente dalla sede di iniezione. La durata dell'azione varia in base alla dose, alla sede di iniezione, al flusso ematico, alla temperatura e all'intensità dell'attività fisica. Grazie alla maggiore rapidità di azione, l'insulina aspart deve essere generalmente somministrata immediatamente prima di un pasto. Quando necessario, l'insulina aspart può essere somministrata subito dopo un pasto. Iniezione di una dose 1. Lavarsi le mani. 2. Scegliere una sede per l'iniezione. 3. Pulire la pelle secondo le istruzioni. 4. Rimuovere il cappuccio esterno dell'ago. 5. Bloccare la pelle estendendola o pizzicando un'area ampia. Inserire l'ago come indicato. 6. Premere il pulsante di iniezione 7. Estrarre l'ago e applicare una leggera pressione sulla sede di iniezione per alcuni secondi. Non strofinare l'area. 8. Usando il cappuccio esterno dell'ago, svitare l'ago e smaltirlo in sicurezza. 9. Le sedi di iniezione utilizzate devono essere ruotate in modo che la stessa sede non venga utilizzata più di circa una volta al mese. Insulina aspart Sanofi 100 unità/ml soluzione iniettabile in cartuccia Insulina aspart Sanofi in cartucce è adatta solo per iniezioni sottocutanee praticate con una penna riutilizzabile (vedere paragrafo 4.4). Se è necessaria la somministrazione mediante siringa, iniezione endovenosa o pompa per infusione, è necessario utilizzare un flaconcino. Devono essere utilizzati altri medicinali di insulina aspart che offrono tale opzione. Insulina aspart Sanofi in cartucce è destinata all'uso nelle seguenti penne (vedere paragrafo 6.6): • JuniorSTAR che eroga 1-30 unità di insulina aspart con incrementi della dose di 0,5 unità • Tactipen che eroga 1-60 unità di insulina aspart con incrementi della dose di 1 unità • AllStar e AllStarPRO che erogano entrambe 1-80 unità di insulina aspart con incrementi della dose di 1 unità. Insulina aspart Sanofi 100 unità/ml soluzione iniettabile in penna pre-riempita Insulina aspart Sanofi 100 unità/ml in penna pre-riempita è adatta solo per iniezioni sottocutanee. Se è necessaria la somministrazione mediante siringa, iniezione endovenosa o pompa per infusione, è necessario utilizzare un flaconcino. Devono essere utilizzati altri medicinali di insulina aspart che offrono tale opzione. Insulina aspart Sanofi in penna pre-riempita rilascia 1-80 unità in incrementi di 1 unità. I pazienti devono verificare visivamente le unità selezionate sul contatore della dose della penna. Pertanto, per potersi iniettare il medicinale da soli, i pazienti devono essere in grado di leggere il contatore della dose sulla penna. Ai pazienti non vedenti o ipovedenti deve essere spiegato che devono sempre ricevere assistenza da un'altra persona che abbia una buona vista e che sia addestrata nell'uso del dispositivo insulinico. Fare riferimento al foglio illustrativo per istruzioni dettagliate sull'uso. **4.3 Controindicazioni** Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1. **4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego** Tracciabilità Al fine di migliorare la tracciabilità dei medicinali biologici, il nome e il numero di lotto del prodotto somministrato devono essere chiaramente registrati. Ai pazienti deve essere indicato di ruotare continuamente il sito di iniezione per ridurre il rischio di insorgenza di lipodistrofia e amiloidosi cutanea. Esiste un rischio potenziale di ritardato assorbimento di insulina e peggioramento del controllo della glicemia se le iniezioni di insulina vengono praticate nei siti che presentano queste condizioni. È stato segnalato che il cambiamento repentino del sito di iniezione in un'area non interessata determina ipoglicemia. Si consiglia di monitorare il glucosio ematico dopo avere cambiato sito di iniezione; si può inoltre prendere in considerazione l'aggiustamento della dose dei medicinali antidiabetici. Iperglicemia Una posologia inadeguata o l'interruzione del trattamento, specialmente nel diabete di tipo 1, può portare ad iperglicemia e a chetoacidosi diabetica. I primi sintomi dell'iperglicemia in genere compaiono gradualmente nell'arco di alcune ore o giorni. Questi includono sete, poliuria, nausea, vomito, sonnolenza, pelle secca ed arrossata, xerostomia, perdita di appetito ed alito acetone. Nel diabete di tipo 1, i casi di iperglicemia non trattati possono condurre a chetoacidosi diabetica, evento potenzialmente letale. Ipoglicemia L'omissione di un pasto o un'imprevista attività fisica intensa possono portare all'ipoglicemia. Per minimizzare il rischio di ipoglicemia, specialmente nei bambini, deve essere prestata particolare attenzione ad adeguare le dosi di insulina (in particolare nei regimi basal-bolus)

all'assunzione di cibo, all'attività fisica e ai livelli attuali di glucosio ematico. L'ipoglicemia può verificarsi se la dose di insulina è troppo alta rispetto al fabbisogno insulinico. In caso di ipoglicemia o sospetto di ipoglicemia, Insulina aspart Sanofi non deve essere iniettata. Dopo la stabilizzazione della glicemia del paziente deve essere considerato l'aggiustamento della dose (vedere paragrafi 4.8 e 4.9). I pazienti che hanno riscontrato un notevole miglioramento del controllo della glicemia, ad esempio con un trattamento insulinico intensivo, devono essere informati che possono andare incontro ad un cambiamento nella capacità di avvertire i sintomi premonitori dell'ipoglicemia. I comuni sintomi di allarme possono non presentarsi più nei pazienti con diabete di lunga durata. Una conseguenza delle proprietà farmacodinamiche degli analoghi dell'insulina ad azione rapida è che, in caso di ipoglicemia, questa si può presentare più precocemente dopo l'iniezione rispetto all'insulina umana solubile. Poiché Insulina aspart Sanofi deve essere somministrata in prossimità di un pasto, bisogna tenere in considerazione la rapidità con la quale il medicinale agisce in pazienti con malattie o trattamenti farmacologici concomitanti che si prevede rallentino l'assorbimento del cibo. Le malattie concomitanti, specialmente le infezioni e gli stati febbrili, aumentano in genere il fabbisogno di insulina del paziente. Malattie concomitanti del rene, del fegato o che interessano la ghiandola surrenale, l'ipofisi o la tiroide possono richiedere una modifica della dose di insulina. Quando i pazienti cambiano il tipo di insulina utilizzata, i sintomi iniziali dell'ipoglicemia possono cambiare o essere meno pronunciati rispetto a quelli manifestati durante il trattamento precedente.

Passaggio da altri medicinali insulinici Il passaggio di un paziente ad un altro tipo o marca di insulina deve essere effettuato sotto stretto controllo medico. I cambiamenti di concentrazione, marca (produttore), tipo, origine (animale, insulina umana o analogo dell'insulina umana) e/o metodo di produzione (DNA ricombinante oppure insulina di origine animale) possono rendere necessaria una modifica della dose. Nei pazienti che passano ad Insulina aspart Sanofi da un altro tipo di insulina può verificarsi la necessità di aumentare il numero di iniezioni giornaliere o di modificare la dose rispetto al regime adottato con le insuline da loro precedentemente usate. Se è necessario aggiustare la dose, ciò può avvenire con la prima dose o durante le prime settimane o i primi mesi.

Reazioni in sede di iniezione Come per ogni terapia insulinica, si possono verificare reazioni nella sede di iniezione che comprendono dolore, arrossamenti, orticaria, infiammazione, lividi, gonfiore e prurito. La rotazione continua della sede di iniezione entro la stessa area riduce il rischio di sviluppare queste reazioni. Le reazioni di solito si risolvono nell'arco di pochi giorni o poche settimane. In rare occasioni, le reazioni in sede di iniezione possono richiedere l'interruzione del trattamento con l'insulina aspart.

Associazione di Insulina aspart Sanofi con pioglitazone Sono stati segnalati casi di insufficienza cardiaca durante l'uso di pioglitazone in associazione con insulina, soprattutto in pazienti con fattori di rischio per lo sviluppo di insufficienza cardiaca. Questa eventualità deve essere tenuta presente quando si considera un trattamento di pioglitazone e insulina aspart in associazione. Se è utilizzato il trattamento di associazione, i pazienti devono essere monitorati per verificare la comparsa di segni e sintomi di insufficienza cardiaca, aumento di peso ed edema. Pioglitazone deve essere sospeso nel caso in cui si verifichi un peggioramento dei sintomi cardiaci.

Misure per evitare scambi accidentali/errori terapeutici I pazienti devono essere istruiti affinché controllino sempre l'etichetta dell'insulina prima di ogni iniezione per evitare scambi accidentali tra Insulina aspart Sanofi e altri medicinali insulinici.

Anticorpi anti-insulina La somministrazione di insulina può causare la formazione di anticorpi anti-insulina. In rari casi, la presenza di tali anticorpi anti-insulina può richiedere un aggiustamento della dose di insulina al fine di correggere una tendenza all'iperglicemia o all'ipoglicemia.

Viaggi È necessario consultare il medico prima di effettuare viaggi in paesi con un diverso fuso orario poiché questo può significare che il paziente deve assumere insulina e pasti in orari diversi.

Sodio Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per dose, cioè è essenzialmente "senza sodio".

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione Esistono numerosi medicinali in grado di influenzare il metabolismo del glucosio. Le seguenti sostanze possono ridurre il fabbisogno di insulina del paziente: farmaci antidiabetici orali, inibitori delle monoamino-ossidasi (MAO), beta-bloccanti, inibitori degli enzimi convertitori dell'angiotensina (ACE-inibitori), salicilati, steroidi anabolizzanti e sulfonamidi. Le seguenti sostanze possono aumentare il fabbisogno di insulina del paziente: contraccettivi orali, diuretici tiazidici, glucocorticoidi, ormoni tiroidei, farmaci simpaticomimetici, ormone della crescita e danazolo. I beta-bloccanti possono mascherare i sintomi dell'ipoglicemia. Octreotide e lanreotide possono sia aumentare che ridurre il fabbisogno insulinico. L'alcool può intensificare o ridurre l'effetto ipoglicemizzante

dell'insulina. **4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento** Gravidanza Insulina aspart Sanofi (insulina aspart) può essere usata in gravidanza. I dati provenienti da due studi clinici randomizzati controllati (rispettivamente 322 e 27 gravidanze esposte) indicano assenza di effetti indesiderati dell'insulina aspart sulla gravidanza o sulla salute del feto/neonato rispetto all'insulina umana (vedere paragrafo 5.1). Si raccomanda di intensificare il controllo della glicemia ed il monitoraggio delle donne diabetiche durante la gravidanza (diabete di tipo 1, diabete di tipo 2 o diabete gestazionale) e durante la sua pianificazione. Il fabbisogno di insulina in genere diminuisce nel primo trimestre e aumenta successivamente nel secondo e terzo trimestre. Dopo il parto, normalmente il fabbisogno insulinico torna rapidamente ai valori precedenti la gravidanza. Allattamento Non esistono limitazioni per la terapia con Insulina aspart Sanofi durante l'allattamento. La terapia a base di insulina nella donna che allatta non implica rischi per il bambino. Tuttavia, può essere necessario modificare il dosaggio di Insulina aspart Sanofi. Fertilità Studi sulla riproduzione negli animali non hanno evidenziato alcuna differenza tra l'insulina aspart e l'insulina umana per quanto riguarda la fertilità (vedere paragrafo 5.3).

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari La capacità di concentrazione e di reazione del paziente può ridursi a seguito di ipoglicemia. Ciò può costituire un rischio in situazioni in cui tali capacità sono di particolare importanza (ad esempio quando si guida un veicolo o si utilizzano macchinari). I pazienti devono essere informati della necessità di prendere tutte le precauzioni per evitare un episodio ipoglicemico mentre stanno guidando. Ciò è particolarmente importante per coloro i quali hanno una ridotta o assente consapevolezza dei sintomi premonitori dell'ipoglicemia o hanno frequenti episodi di ipoglicemia. In queste circostanze deve essere sconsigliata la guida.

4.8 Effetti indesiderati Riassunto del profilo di sicurezza Le reazioni avverse osservate nei pazienti in terapia con Insulina aspart Sanofi sono soprattutto riconducibili all'effetto farmacologico dell'insulina. L'ipoglicemia è la reazione avversa più frequentemente segnalata durante il trattamento. Le frequenze dell'ipoglicemia variano a seconda della popolazione di pazienti, del regime posologico e del livello del controllo glicemico (vedere paragrafo 4.8 Descrizione di reazioni avverse selezionate). All'inizio del trattamento con l'insulina possono verificarsi alterazione della rifrazione, edema e reazioni nella sede di iniezione (dolore, arrossamento, orticaria, infiammazione, lividi, gonfiore e prurito in sede di iniezione). Queste reazioni sono di solito di natura transitoria. Un rapido miglioramento del controllo glicemico può essere associato a neuropatia acuta dolorosa, che di norma è reversibile. L'intensificazione della terapia insulinica con un improvviso miglioramento del controllo glicemico può essere associata ad un peggioramento temporaneo della retinopatia diabetica, mentre un miglioramento a lungo termine del controllo glicemico diminuisce il rischio di progressione della retinopatia diabetica. Tabella delle reazioni avverse Le reazioni avverse elencate di seguito sono basate su dati clinici e classificate secondo la Classificazione per sistemi e organi. Le categorie di frequenza sono definite in base alle seguenti convenzioni: molto comune ($\geq 1/10$); comune ($\geq 1/100, < 1/10$); non comune ($\geq 1/1.000, < 1/100$); raro ($\geq 1/10.000, < 1/1.000$); molto raro ($< 1/10.000$); non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

Classificazione per sistemi e organi MedDRA	Molto comune	Non comune	Raro	Molto raro	Non nota
Disturbi del sistema immunitario		Orticaria, eruzione cutanea, eruzioni		Reazioni anafilattiche*	
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	Ipoglicemia*				
Patologie del sistema nervoso			Neuropatia periferica (neuropatia dolorosa)		
Patologie dell'occhio		Difetti di rifrazione, retinopatia diabetica			
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo		Lipodistrofia*			Amiloidosi cutanea
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione		Reazioni nella sede di iniezione Edema			

* Vedere paragrafo 4.8 Descrizione di reazioni avverse selezionate.

Descrizione di reazioni avverse selezionate *Reazioni anafilattiche* L'insorgenza di reazioni di ipersensibilità generalizzata (inclusi eruzione cutanea generalizzata, prurito, sudorazione, disturbi gastrointestinali, edema angioneurotico, difficoltà nella respirazione, palpitazioni e ipotensione) è molto rara, ma può essere potenzialmente pericolosa per la vita. *Ipoglicemia* L'ipoglicemia è la reazione avversa segnalata più di frequente. Può sopraggiungere se la dose di insulina è troppo alta in relazione alla richiesta insulinica. L'ipoglicemia severa può indurre perdita della coscienza e/o convulsioni e può portare a una compromissione della funzionalità cerebrale temporanea o permanente o anche causare il decesso. I sintomi dell'ipoglicemia si manifestano solitamente all'improvviso. Possono comprendere sudorazione fredda, pelle fredda e pallida, affaticamento, nervosismo o tremore, ansia, stanchezza o debolezza inusuale, confusione, difficoltà di concentrazione, sonnolenza, fame eccessiva, disturbi visivi, cefalea, nausea e palpitazioni. Durante le sperimentazioni cliniche, la frequenza dell'ipoglicemia varia a seconda della popolazione dei pazienti, del regime delle dosi e del livello del controllo glicemico. Negli studi clinici, il numero totale di ipoglicemie non differisce tra i pazienti trattati con insulina aspart rispetto a quelli trattati con insulina umana. *Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo* Si possono verificare lipodistrofia (inclusa lipoipertrofia, lipoatrofia) e amiloidosi cutanea nel sito di iniezione che rallentano l'assorbimento locale di insulina. La rotazione continua del sito di iniezione all'interno di una determinata area di iniezione può contribuire a ridurre o prevenire l'insorgenza di queste condizioni (vedere paragrafo 4.4). *Popolazione pediatrica* Sulla base dei dati post-commercializzazione e di quelli provenienti dalle sperimentazioni cliniche con insulina aspart, la frequenza, il tipo e la severità delle reazioni avverse osservate nella popolazione pediatrica non evidenziano alcuna differenza rispetto alla più ampia esperienza nella popolazione generale. *Altre popolazioni speciali* Sulla base dei dati post-commercializzazione e di quelli provenienti dalle sperimentazioni cliniche con insulina aspart, la frequenza, il tipo e la severità delle reazioni avverse osservate nei pazienti anziani e in pazienti con compromissione renale o epatica non evidenziano alcuna differenza rispetto alla più ampia esperienza nella popolazione generale. Segnalazione delle reazioni avverse sospette La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo <https://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse>. **4.9 Sovradosaggio** Non è possibile definire uno specifico livello di sovradosaggio per l'insulina; tuttavia, l'ipoglicemia può svilupparsi in fasi sequenziali se vengono somministrate dosi troppo elevate rispetto al fabbisogno del paziente: • gli episodi ipoglicemici lievi possono essere trattati mediante somministrazione orale di glucosio o prodotti zuccherati. Si raccomanda pertanto ai pazienti diabetici di portare sempre con sé prodotti zuccherati; • gli episodi ipoglicemici severi, in cui il paziente perde conoscenza, possono essere trattati con glucagone (da 0,5 a 1 mg) somministrato per via intramuscolare o sottocutanea da una persona esperta oppure mediante glucosio somministrato per via endovenosa da medici o dal personale sanitario. Somministrare anche il glucosio per via endovenosa se il paziente non reagisce al glucagone entro 10-15 minuti. Quando il paziente riprende conoscenza, si raccomanda la somministrazione di carboidrati orali per evitare una ricaduta.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE 5.1 Proprietà farmacodinamiche Categoria farmacoterapeutica: medicinali usati nel diabete. Insuline e analoghi per uso iniettabile, ad azione rapida, codice ATC: A10AB05. Insulina aspart Sanofi è un medicinale biosimilare. Informazioni più dettagliate sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali, <http://www.ema.europa.eu>. Meccanismo d'azione ed effetti farmacodinamici L'effetto ipoglicemizzante dell'insulina aspart è dovuto alla captazione facilitata del glucosio conseguente al legame dell'insulina con i recettori presenti sulle cellule muscolari e adipose e la simultanea inibizione del rilascio del glucosio dal fegato. L'insulina aspart produce un inizio di azione più rapido rispetto all'insulina umana solubile, insieme a più basse concentrazioni di glucosio, in base a valutazioni effettuate nelle prime quattro ore dopo i pasti. L'insulina aspart ha una durata di azione più breve rispetto all'insulina umana solubile dopo l'iniezione sottocutanea.

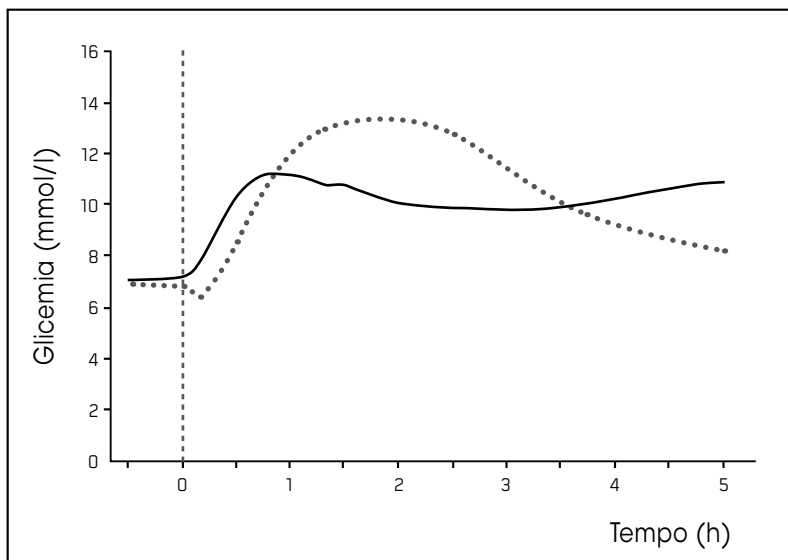


Fig. 1. Concentrazioni ematiche di glucosio dopo una singola dose pre-prandiale di insulina aspart iniettata subito prima di un pasto (curva continua) o di insulina umana solubile somministrata 30 minuti prima di un pasto (curva tratteggiata) in pazienti con diabete mellito di tipo 1.

Quando viene iniettata per via sottocutanea, l'insulina aspart inizierà ad agire da 10 a 20 minuti dopo l'iniezione. L'effetto massimo si riscontra da 1 a 3 ore dopo l'iniezione. La durata dell'azione è compresa tra le 3 e le 5 ore. **Efficacia clinica** Sperimentazioni cliniche condotte su pazienti affetti da diabete di tipo 1 hanno mostrato un minore livello ematico di glucosio dopo i pasti con l'insulina aspart rispetto all'insulina umana solubile (Fig. 1). In due sperimentazioni a lungo termine in aperto in pazienti con diabete di tipo 1 comprendenti rispettivamente 1.070 e 884 pazienti, l'insulina aspart ha ridotto l'emoglobina glicata di 0,12 [IC al 95% 0,03-0,22] punti percentuali e di 0,15 [IC al 95% 0,05-0,26] punti percentuali rispetto all'insulina umana; una differenza di significatività clinica limitata. Sperimentazioni cliniche condotte in pazienti affetti da diabete di tipo 1 hanno dimostrato un minore rischio di ipoglicemia notturna con insulina aspart rispetto all'insulina umana solubile. Il rischio di ipoglicemia diurna non è aumentato in modo significativo. L'insulina aspart, a parità di concentrazione (molarità), è equipotente all'insulina umana solubile. **Popolazioni speciali Anziani** Uno studio randomizzato di farmacocinetica e farmacodinamica, in doppio cieco cross-over, di confronto tra insulina aspart e insulina umana è stato condotto su pazienti anziani con diabete di tipo 2 (19 pazienti di età compresa tra 65 e 83 anni, età media 70 anni). Le relative differenze nelle proprietà farmacodinamiche (GIR_{max} , AUC $GIR_{0-120\text{min}}$) tra insulina aspart e insulina umana nei pazienti anziani erano simili a quelle osservate in soggetti sani e in pazienti più giovani con diabete. **Popolazione pediatrica** È stato condotto uno studio clinico che ha confrontato l'insulina umana solubile pre-prandiale con l'insulina aspart post-prandiale in bambini piccoli (20 pazienti da 2 a meno di 6 anni, dei quali quattro avevano meno di 4 anni, studiati per 12 settimane) ed uno studio farmacodinamico/farmacocinetico a singola dose in bambini (6-12 anni) e adolescenti (13-17 anni). Il profilo farmacodinamico dell'insulina aspart nei bambini è risultato simile a quello osservato negli adulti. L'efficacia e la sicurezza dell'insulina aspart somministrata come insulina in bolo in associazione sia con insulina detemir che con insulina degludec (come insulina basale) sono state studiate in un periodo di tempo fino a 12 mesi in due studi clinici randomizzati, controllati, in adolescenti e bambini di età compresa fra 1 anno e meno di 18 anni (n=712). Gli studi hanno incluso 167 bambini di età compresa tra 1 e 5 anni, 260 bambini di età compresa tra 6 e 11 anni e 285 bambini di età compresa tra 12 e 17 anni. I miglioramenti osservati nei livelli di HbA1c e i profili di sicurezza erano comparabili in tutti i gruppi di età. **Gravidanza** Uno studio clinico di confronto tra la sicurezza e l'efficacia dell'insulina aspart e dell'insulina umana nel trattamento di donne in gravidanza con diabete di tipo 1 [322 gravidanze esposte (insulina aspart: 157; insulina umana: 165)] ha evidenziato l'assenza di effetti indesiderati con insulina aspart sulla gravidanza o sulla salute del feto/neonato. Inoltre, i dati provenienti da uno studio clinico che ha incluso 27 donne con diabete gestazionale randomizzate a trattamento con insulina aspart versus insulina umana (insulina aspart: 14; insulina umana: 13), hanno mostrato profili di sicurezza simili tra i trattamenti. **5.2 Proprietà farmacocinetiche Assorbimento, distribuzione ed eliminazione** Nell'insulina aspart la sostituzione dell'aminoacido prolina con l'acido aspartico in posizione B28 riduce la tendenza a formare esameri come osservato con l'insulina umana solubile. L'insulina aspart viene pertanto assorbita più rapidamente dallo strato sottocutaneo rispetto all'insulina umana solubile. Il tempo per raggiungere la massima concentrazione è, in media, pari alla

metà di quello dell'insulina umana solubile. Nei pazienti diabetici di tipo 1, la massima concentrazione plasmatica media di 492 ± 256 pmol/l è stata raggiunta 40 minuti (intervallo interquartile: 30-40) dopo la somministrazione per via sottocutanea di una dose di 0,15 unità/kg di peso corporeo. La concentrazione dell'insulina è tornata al livello basale circa 4 o 6 ore dopo la somministrazione della dose. La velocità di assorbimento è stata leggermente inferiore nei pazienti diabetici di tipo 2, con conseguente abbassamento della C_{max} (352 ± 240 pmol/l) e ritardo nel t_{max} (60 minuti, intervallo interquartile: 50-90). La variabilità intra-individuale nel tempo per raggiungere la massima concentrazione è significativamente inferiore con l'insulina aspart rispetto all'insulina umana solubile, mentre la variabilità intra-individuale nella C_{max} con l'insulina aspart è maggiore. **Popolazioni speciali Anziani** Le differenze relative nelle proprietà farmacocinetiche tra insulina aspart e insulina umana solubile nei pazienti anziani (65-83 anni, età media 70 anni) con diabete di tipo 2 erano simili a quelle osservate in soggetti sani e nei pazienti più giovani con diabete. Nei pazienti anziani è stata osservata una diminuzione della velocità di assorbimento, con un t_{max} ritardato (82 minuti, intervallo interquartile: 60-120), mentre la C_{max} era simile a quella osservata nei pazienti più giovani con diabete di tipo 2 e leggermente inferiore rispetto a quella osservata nei pazienti con diabete di tipo 1. **Compromissione epatica** È stato condotto uno studio di farmacocinetica a dose singola di insulina aspart in 24 soggetti con funzionalità epatica che variava da normale a gravemente compromessa. In pazienti con compromissione epatica, la velocità di assorbimento risultava diminuita e più variabile, con un t_{max} ritardato da circa 50 min nei soggetti con funzionalità epatica normale fino a 85 min nei pazienti con compromissione epatica moderata e severa. I valori di AUC, C_{max} e CL/F erano simili nei pazienti con una ridotta funzionalità epatica rispetto ai soggetti con funzionalità epatica normale. **Compromissione renale** È stato condotto uno studio di farmacocinetica a dose singola di insulina aspart in 18 soggetti con funzionalità renale che variava da normale a gravemente compromessa. Non è stato rilevato alcun apparente effetto dei valori di clearance della creatinina su AUC, C_{max} , CL/F e t_{max} dell'insulina aspart. I dati nei pazienti con compromissione renale moderata e severa erano limitati. Non sono stati studiati pazienti con compromissione renale che necessitano di trattamento di dialisi. **Popolazione pediatrica** Le proprietà farmacocinetiche e farmacodinamiche dell'insulina aspart sono state studiate in bambini (6-12 anni) ed adolescenti (13-17 anni) con diabete di tipo 1. L'insulina aspart è stata rapidamente assorbita in entrambi i gruppi di età con un t_{max} simile a quello degli adulti. Tuttavia, i gruppi di età hanno mostrato una diversa C_{max} , sottolineando l'importanza della titolazione individuale del dosaggio dell'insulina aspart. **5.3 Dati preclinici di sicurezza** I dati preclinici non rivelano rischi particolari per l'uomo sulla base di studi convenzionali di sicurezza farmacologica, tossicità a dosi ripetute, genotossicità e tossicità della riproduzione e dello sviluppo. Nei test *in vitro*, compresi il legame ai siti recettoriali dell'insulina e dell'IGF-1 e gli effetti sulla crescita cellulare, il comportamento dell'insulina aspart è stato molto simile a quello dell'insulina umana. Gli studi dimostrano, inoltre, che la dissociazione del legame al recettore dell'insulina aspart è equivalente a quella dell'insulina umana.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti Fenolo, Metacresolo, Zinco cloruro, Polisorbato 20, Cloruro di sodio, Acido cloridrico (per aggiustamento del pH), Sodio idrossido (per aggiustamento del pH), Acqua per preparazioni iniettabili.

6.2 Incompatibilità Questo medicinale non deve essere diluito o miscelato con altri medicinali.

6.3 Periodo di validità Prima del primo utilizzo 30 mesi. Dopo il primo utilizzo 4 settimane.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione Insulina aspart Sanofi 100 unità/ml soluzione iniettabile in cartuccia Prima del primo utilizzo Conservare in frigorifero ($2^{\circ}\text{C} - 8^{\circ}\text{C}$). Non congelare. Conservare la cartuccia nell'imballaggio esterno per proteggere il medicinale dalla luce. Dopo il primo utilizzo Conservare a una temperatura inferiore a 30°C . Non refrigerare. Non congelare. Tenere il cappuccio sulla penna per proteggere il medicinale dalla luce. Insulina aspart Sanofi 100 unità/ml soluzione iniettabile in penna pre-riempita Prima del primo utilizzo Conservare in frigorifero ($2^{\circ}\text{C} - 8^{\circ}\text{C}$). Non congelare. Conservare la penna pre-riempita nell'imballaggio esterno per proteggere il medicinale dalla luce. Dopo il primo utilizzo Conservare a una temperatura inferiore a 30°C . Non refrigerare. Non congelare. Tenere il cappuccio sulla penna per proteggere il medicinale dalla luce.

6.5 Natura e contenuto del contenitore Insulina aspart Sanofi 100 unità/ml soluzione iniettabile in cartuccia Cartuccia di vetro incolore di tipo 1 con stantuffo grigio (gomma bromobutilica) e tappo flangiato (alluminio) con disco sigillante (laminato di isoprene e gomma bromobutilica). Ogni cartuccia contiene 3 ml di soluzione. Confezioni: da 5 o 10 cartucce.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate. Insulina aspart Sanofi 100 unità/ml soluzione iniettabile in penna pre-riempita Cartuccia di vetro incolore di tipo 1 con stantuffo grigio (gomma bromobutilica) e tappo flangiato (alluminio) con disco sigillante (laminato di isoprene e gomma bromobutilica) sigillati in una penna per iniezione monouso (SoloStar). Ogni penna pre-riempita contiene 3 ml di soluzione. Confezioni: da 1, 5 o 10 penne pre-riempite. È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate. **6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione** La soluzione di Insulina aspart Sanofi deve essere controllata prima dell'uso. Questo medicinale non deve essere usato se la soluzione non è limpida, incolore ed acquosa. Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente. Insulina aspart Sanofi 100 unità/ml soluzione iniettabile in cartuccia Per prevenire la possibile trasmissione di malattie, ogni cartuccia deve essere utilizzata da un solo paziente, anche se l'ago per l'iniezione viene cambiato ogni volta. Le cartucce di Insulina aspart Sanofi devono essere utilizzate con le penne JuniorSTAR, Tactipen, AllStar o AllStar PRO come consigliato (vedere paragrafi 4.2 e 4.4). La penna non deve essere conservata con l'ago inserito. Deve essere sempre usato un ago nuovo per ogni iniezione. Per il caricamento della cartuccia, l'inserimento dell'ago e la somministrazione dell'iniezione di insulina devono essere seguite le istruzioni del produttore in dotazione con ogni singola penna. Insulina aspart Sanofi 100 unità/ml soluzione iniettabile in penna pre-riempita Per prevenire la possibile trasmissione di malattie, ogni penna deve essere utilizzata da un solo paziente, anche se l'ago viene cambiato. La penna pre-riempita non deve essere conservata con l'ago inserito. Deve essere sempre usato un ago nuovo per ogni iniezione. Gli aghi non sono inclusi nella confezione.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Sanofi-aventis Groupe 54, rue La Boétie 75008 Paris, Francia

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/20/1447/001

EU/1/20/1447/002

EU/1/20/1447/003

EU/1/20/1447/004

EU/1/20/1447/005

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 25 Giugno 2020

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO Agosto 2020

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali, <http://www.ema.europa.eu>.

- | |
|---|
| <ul style="list-style-type: none">• Classe di rimborsabilità: A• Prezzo: Insulina aspart Sanofi 100 Unità/ml soluzione iniettabile in una cartuccia. 5 cartucce: € 41,34
Insulina aspart Sanofi 100 Unità/ml soluzione iniettabile in una penna pre-riempita. 5 penne pre-riempite: € 41,34• Regime di dispensazione: Ricetta ripetibile |
|---|