

Produktresumé (SPC): *Denna text är avsedd för vårdpersonal.*

1 LÄKEMEDLETS NAMN

NovoRapid 100 enheter/ml injektionsvätska, lösning i injektionsflaska

NovoRapid Penfill 100 enheter/ml injektionsvätska, lösning i cylinderampull

NovoRapid FlexPen 100 enheter/ml injektionsvätska, lösning i förfylld injektionspenna

NovoRapid InnoLet 100 enheter/ml injektionsvätska, lösning i förfylld injektionspenna

NovoRapid FlexTouch 100 enheter/ml injektionsvätska, lösning i förfylld injektionspenna

NovoRapid PumpCart 100 enheter/ml injektionsvätska, lösning i cylinderampull

2 KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

NovoRapid injektionsflaska

1 injektionsflaska innehåller 10 ml, vilket motsvarar 1 000 enheter.

1 ml lösning innehåller 100 enheter insulin aspart* (vilket motsvarar 3,5 mg).

NovoRapid Penfill

1 cylinderampull innehåller 3 ml, vilket motsvarar 300 enheter. 1 ml lösning innehåller 100 enheter insulin aspart* (vilket motsvarar 3,5 mg).

NovoRapid FlexPen/NovoRapid InnoLet/NovoRapid FlexTouch
1 förfylld injektionspenna innehåller 3 ml, vilket motsvarar 300 enheter. 1 ml lösning innehåller 100 enheter insulin aspart* (vilket motsvarar 3,5 mg).

NovoRapid PumpCart

1 cylinderampull innehåller 1,6 ml, vilket motsvarar 160 enheter. 1 ml lösning innehåller 100 enheter insulin aspart* (vilket motsvarar 3,5 mg).

*Insulin aspart är framställt i *Saccharomyces cerevisiae* med rekombinant-DNA teknik.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3 LÄKEMEDELSFORM

Injektionsvätska, lösning.

Vattenlösningen är klar och färglös.

4 KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

NovoRapid är indicerat för behandling av diabetes mellitus hos vuxna, ungdomar och barn från 1 års ålder.

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

Styrkan hos insulinanaloger, inklusive insulin aspart, anges i enheter, medan styrkan hos humant insulin anges i internationella enheter.

Doseringen av NovoRapid är individuell och fastställs med hänsyn till patientens behov. Det bör normalt användas i kombination med medellång- eller långverkande insulin.

Dessutom kan NovoRapid injektionsflaska och NovoRapid PumpCart användas för kontinuerlig subkutan insulininfusion i pumphsystem.

NovoRapid injektionsflaska kan även användas om det är nödvändigt för läkare eller annan sjukvårdspersonal att administrera insulin aspart intravenöst.

Blodglukoskontroll och justering av insulindosen rekommenderas för att uppnå optimal glykemisk kontroll.

Det individuella insulinbehovet hos vuxna och barn ligger vanligen mellan 0,5–1,0 enheter/kg/dag. Vid behandling med basal-bolus regim kan 50–70% av detta behov tillgodoses med NovoRapid och återstoden tillförs genom medellång- eller långverkande insulin.

Justering av dosen kan bli aktuellt vid ökad fysisk ansträngning, förändrad diet eller i samband med annan sjukdom.

Speciella populationer

Äldre (≥ 65 år)

NovoRapid kan användas av äldre patienter.

För äldre patienter gäller att glukoskontrollen bör intensifieras och dosen insulin aspart justeras individuellt.

Nedsatt njur- och leverfunktion

Nedsatt njur- eller leverfunktion kan minska patientens behov av insulin.

För patienter med nedsatt njur- eller leverfunktion gäller att glukoskontrollen bör intensifieras och dosen insulin aspart justeras individuellt.

Pediatrik population

NovoRapid kan användas till barn och ungdomar från 1 års ålder i stället för lösligt humant insulin om en snabbt insättande verkan är en fördel, exempelvis för att underlätta injicering i rätt tid i förhållande till måltider (se avsnitt 5.1 och 5.2).

Säkerhet och effekt av NovoRapid hos barn yngre än 1 år har inte fastställts.

Inga data finns tillgängliga.

Övergång från andra insulinpreparat

Vid övergång från andra insulinpreparat kan justering av dosen NovoRapid och basinsulinet erfordras. NovoRapid har ett snabbare anslag och kortare verkningsstid än lösligt humant insulin. Vid subkutan injektion i bukväggen sätter effekten in inom 10–20 minuter. Effekten är kraftigast 1–3 timmar efter injektionen. Verkningsstiden är 3–5 timmar.

Noggrann kontroll av glukosvärden rekommenderas under övergången och de första veckorna därefter (se avsnitt 4.4).

Administreringsätt

NovoRapid är en snabbverkande insulinanalog.

NovoRapid administreras subkutant genom injektion i bukväggen, låret, överarmen, deltoideusregionen eller den gluteala regionen. Injektionsställena ska alltid växlas inom samma område för att minska risken för lipodystrofi och kutan amyloidos (se avsnitt 4.4 och 4.8). Subkutan injektion i bukväggen ger en snabbare absorption än andra injektionsställen. Jämfört med lösligt humant insulin bibehålls den snabbt insättande effekten hos NovoRapid oavsett injektionsställe. Verkningstiden varierar med dos, injektionsställe, blodflöde, temperatur och fysisk aktivitetsnivå.

På grund av den snabbt insättande effekten bör NovoRapid normalt ges omedelbart före måltid. När så behövs kan NovoRapid ges strax efter måltid.

NovoRapid injektionsflaska/NovoRapid PumpCart

Kontinuerlig subkutan insulininfusion (CSII)

NovoRapid kan användas i pumpsystem lämpliga för kontinuerlig subkutan insulininfusion och ska då administreras i bukväggen. Injektionsstället bör skiftas inom samma område.

NovoRapid får aldrig blandas med något annat insulinpreparat, när det ges med insulinpump.

Patienter som använder insulinpump måste få utförliga instruktioner i användning av pumpsystemet och använda rätt

reservoar och slang (se avsnitt 6.6). Infusionssetet (slang och injektionsnål) ska bytas enligt de instruktioner som finns i produktinformationen för infusionssetet.

Patienter som administrerar NovoRapid med insulinpump måste ha tillgång till en alternativ metod för administrering av insulin i händelse av fel på pumpsystemet.

NovoRapid injektionsflaska

Intravenös användning

Vid behov kan NovoRapid också administreras intravenöst, vilket ska utföras av läkare eller annan sjukvårdspersonal.

För intravenös användning är följande infusionsvätskor innehållande 0,05–1,0 enheter/ml insulin aspart efter tillsats av NovoRapid 100 enheter/ml hållbara vid rumstemperatur i 24 timmar: 0,9% natriumklorid, 5% glukos eller 10% glukos med 40 mmol/l kaliumklorid förpackade i infusionsbehållare av polypropen.

Även om insulinet är hållbart under angiven tid kommer en viss mängd initialt att adsorberas till infusionsbehållaren. Blodglukosnivån måste följas under infusionen.

Blanda två typer av insulin

NovoRapid kan endast blandas med NPH (Neutral Protamin Hagedorn) insulin i en spruta för subkutan användning. När NovoRapid blandas med NPH-insulin, ska NovoRapid dras upp i sprutan först, och blandningen ska injiceras omedelbart efter beredning. Insulinblandningar får ej administreras intravenöst eller användas med en subkutan infusionspump för insulin.

Administrering med injektionsspruta

NovoRapid injektionsflaskor ska användas tillsammans med injektionssprutor för injicering av insulin med motsvarande enhetsskala. Se även avsnitt 6.2.

NovoRapid Penfill

Administrering med injektionshjälpmedel för insulin

NovoRapid Penfill är utformad för att användas med injektionshjälpmedel för insulin från Novo Nordisk och med NovoFine eller NovoTwist injektionsnålar. NovoRapid Penfill ska endast administreras subkutant med en flergångspenna. Om administrering genom spruta eller intravenös injektion är nödvändig ska en injektionsflaska användas. Om administrering genom infusionspump är nödvändig ska en injektionsflaska eller NovoRapid PumpCart användas.

NovoRapid FlexPen

Administrering med FlexPen

NovoRapid FlexPen är en förfylld injektionspenna (färgkodad), utformad för att användas med NovoFine eller NovoTwist injektionsnålar för engångsbruk med en längd upp till 8 mm. Med FlexPen kan 1-60 enheter ställas in i steg om 1 enhet. NovoRapid FlexPen ska endast administreras subkutant. Om administrering genom spruta eller intravenös injektion är nödvändig ska en injektionsflaska användas. Om administrering genom infusionspump är nödvändig ska en injektionsflaska eller NovoRapid PumpCart användas.

NovoRapid InnoLet

Administrering med InnoLet

NovoRapid InnoLet är en förfylld injektionspenna utformad för att användas med NovoFine eller NovoTwist injektionsnålar för engångsbruk med en längd upp till 8 mm. Med InnoLet kan 1-50 enheter ställas in i steg om 1 enhet. NovoRapid InnoLet ska endast administreras subkutant. Om administrering genom spruta eller intravenös injektion är nödvändig ska en injektionsflaska användas. Om administrering genom infusionspump är nödvändig ska en injektionsflaska eller NovoRapid PumpCart användas.

NovoRapid FlexTouch

Administrering med FlexTouch

NovoRapid FlexTouch är en förfylld injektionspenna (färgkodad), utformad för att användas med NovoFine eller NovoTwist injektionsnålar för engångsbruk med en längd upp till 8 mm. Med FlexTouch kan 1-80 enheter ställas in i steg om 1 enhet. NovoRapid FlexTouch ska endast administreras subkutant. Om administrering genom spruta eller intravenös injektion är nödvändig ska en injektionsflaska användas. Om administrering genom infusionspump är nödvändig ska en injektionsflaska eller NovoRapid PumpCart användas.

NovoRapid PumpCart

Administrering via kontinuerlig subkutan insulininfusion (CSII)

NovoRapid PumpCart ska endast användas med ett infusionspumpsystem för insulin som är utformad för att användas med denna cylinderampull, såsom Accu-Cheek Insight och YpsoPump insulinpumpar. CSII ska administreras i bukväggen. Injektionsstället bör skiftas inom samma område. NovoRapid PumpCart ska endast administreras via CSII i pumpsystem som är lämplig för insulininfusion. Om administrering genom spruta eller intravenös injektion är nödvändig ska en injektionsflaska användas.

För detaljerad bruksanvisning, se bipacksedeln.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

4.4 Varningar och försiktighet

Före resa mellan olika tidszoner ska patienten rådfråga läkare eftersom detta kan innebära att patienten måste ta insulin och måltider vid andra tidpunkter.

NovoRapid PumpCart

Felaktig användning av NovoRapid PumpCart

NovoRapid PumpCart ska endast användas med ett infusionspumpsystem för insulin som är utformad för att användas med denna cylinderampull, såsom Accu-Check Insight och YpsoPump insulinpumpar. Den får inte användas tillsammans med andra hjälpmedel som inte är utformade för NovoRapid PumpCart, då det kan leda till felaktig dosering med hyper- eller hypoglykemi som följd.

Hyperglykemi

Otillräcklig dosering eller avbruten behandling kan, speciellt vid typ 1-diabetes, leda till hyperglykemi och diabetisk ketoacidosis.

De första symtomen på hyperglykemi utvecklas vanligtvis gradvis under några timmar eller dagar. De omfattar törst, ökad miktionsfrekvens, illamående, kräkningar, dåsighet, rodnad och

torr hud, muntorrhet, nedsatt aptit samt acetonlukande andedräkt. Vid typ 1-diabetes leder obehandlad hyperglykemi så småningom till diabetisk ketoacidosis, som är potentiellt letal.

Hypoglykemi

En överhoppad måltid eller en oplanerad större fysisk ansträngning kan leda till hypoglykemi. Särskilt hos barn är det viktigt att reglera insulindoser (framförallt vid basal-bolus regim) med hänsyn till intag av mat, fysisk aktivitet och nuvarande blodsockernivå för att minska risken för hypoglykemi.

Hypoglykemi kan uppträda om insulindosen är för hög i förhållande till insulinbehovet. Vid hypoglykemi eller misstänkt hypoglykemi ska NovoRapid inte injiceras. Efter att patientens blodglukos stabiliserats bör dosjustering övervägas (se avsnitt 4.8 och 4.9).

Patienter med väsentligt förbättrad blodglukoskontroll, t ex genom intensifierad insulinbehandling, kan uppleva att deras vanliga varningssymtom på hypoglykemi förändras och bör få råd med hänsyn till detta. De vanliga varningssymtomen kan utebli hos patienter som haft diabetes under lång tid.

En följd av farmakodynamiken hos snabbverkande insulinanaloger är att om hypoglykemi uppträder, kan den komma tidigare efter injektionstillfället än vad som är fallet med lösligt humant insulin.

Eftersom NovoRapid bör administreras i omedelbar anslutning till måltid, ska det snabba anslaget beaktas hos patienter med samtidig sjukdom eller behandling, där en fördröjd absorption av föda kan förväntas.

Samtidig sjukdom, särskilt infektioner och febersjukdomar, ökar vanligtvis patientens behov av insulin. Samtidig njur- eller leversjukdom eller sjukdom med påverkan på binjurar, hypofys eller sköldkörteln kan kräva förändring av insulindosen.

Vid byte mellan olika typer av insulinpreparat kan de tidiga varningssymtomen på hypoglykemi vara mindre uttalade eller annorlunda än de symtom som patienten fått med tidigare använt insulin.

Övergång från andra insulinpreparat

En övergång till en annan typ eller ett annat märke av insulin måste ske under noggrann medicinsk övervakning av patienten. Dosjusteringar kan krävas vid förändringar av styrka, märke (tillverkare), typ, ursprung (animalt, humant insulin eller human insulinanalog) och/eller tillverkningsmetod (rekombinant- DNA teknik eller animalt ursprung). För patienter som går över till NovoRapid från en annan typ av insulin kan antalet injektioner per dag behöva ökas eller dosen behöva justeras jämfört med deras tidigare insulinpreparat. Om dosjustering erfordras, kan detta visa sig vid första dosen eller under de första veckorna eller månaderna.

Reaktioner på injektionsstället

I likhet med annan insulinbehandling kan reaktioner på injektionsstället uppträda och ge smärta, rodnad, urticaria, inflammation, blåmärken, svullnad och klåda. Genom att hela tiden välja nytt injektionsställe inom injektionsområdet minskar risken för

uppkomst av dessa reaktioner. Reaktionerna försvinner normalt inom några få dagar eller veckor. I sällsynta fall kan reaktionerna leda till att behandlingen med NovoRapid måste upphöra.

Hud och subkutan vävnad

Patienterna måste instrueras att kontinuerligt växla injektionsställe för att minska risken för lipodystrofi och kutan amyloidos. Det finns en potentiell risk för fördröjd insulinabsorption och försämrad glykemisk kontroll efter insulininjektioner på ställen där dessa reaktioner förekommer. En plötslig ändring av injektionsställe till ett intakt område har visat sig resultera i hypoglykemi.

Övervakning av blodsockervärdena rekommenderas efter ändring av injektionsställe från ett påverkat område till ett intakt område. Justering av dosen diabetesläkemedel kan också behövas.

Kombination av NovoRapid med pioglitazon

Fall av hjärtsvikt har rapporterats när pioglitazon använts i kombination med insulin, särskilt hos patienter med riskfaktorer för att utveckla hjärtsvikt. Detta ska beaktas om man överväger kombinationsbehandling med pioglitazon och NovoRapid. Om kombinationen används ska patienten observeras med avseende på tecken och symtom på hjärtsvikt, viktökning och ödem. Behandlingen med pioglitazon ska avbrytas om försämring av hjärtsymtomen inträffar.

Undvika oavsiktlig förväxling/felmedicinering

Patienter måste instrueras att alltid kontrollera insulinetiketten före varje injektion för att undvika oavsiktlig förväxling mellan NovoRapid och andra insulinprodukter.

Insulinantikroppar

Administrering av insulin kan orsaka att insulinantikroppar bildas. I sällsynta fall kan närvaron av sådana insulinantikroppar göra att en justering av insulindosen är nödvändig, för att korrigera en tendens till hyper- eller hypoglykemi.

Spårbarhet

För att underlätta spårbarhet av biologiska läkemedel ska läkemedlets namn och tillverkningsnummer dokumenteras.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Ett antal läkemedel kan påverka glukosmetabolismen.

Följande substanser kan minska patientens insulinbehov:

Perorala diabetesmedel, MAO-hämmare, beta-receptorblockerande medel, ACE-hämmare, salicylater, anabola steroider och sulfonamider.

Följande substanser kan öka patientens insulinbehov:

Perorala antikonceptionsmedel, tiazider, glukokortikoider, tyreoidhormoner, sympatomimetika, tillväxthormon och danazol.

Beta-receptorblockerande medel kan maskera symtomen på hypoglykemi.

Oktreotid/lanreotid kan antingen öka eller minska insulinbehovet.

Alkohol kan intensifiera eller reducera den hypoglykemiska effekten av insulin.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

NovoRapid (insulin aspart) kan användas under graviditet. Data från två randomiserade kontrollerade kliniska prövningar (322 respektive 27 exponerade graviditeter) visar inga negativa effekter av insulin aspart på graviditet eller på hälsan hos fostret/nyfödda barnet jämfört med humant insulin (se avsnitt 5.1).

Intensifierad blodglukoskontroll och övervakning av gravida kvinnor med diabetes (typ 1-diabetes, typ 2-diabetes eller graviditetsdiabetes) rekommenderas under hela graviditeten och när graviditet planeras. Insulinbehovet minskar i regel under den första trimestern och ökar därefter under den andra och tredje trimestern. Efter förlossningen återgår insulinbehovet i normalfallet snabbt till nivån före graviditeten.

Amning

Det finns inga begränsningar för behandling med NovoRapid under amning. Moderns insulinbehandling medför ingen risk för barnet. Dosen NovoRapid kan dock behöva justeras.

Fertilitet

Reproduktionsstudier har inte visat på någon skillnad gällande fertilitet mellan insulin aspart och humant insulin.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Patientens koncentrations- och reaktionsförmåga kan försämrats till följd av hypoglykemi. Detta kan innebära en risk i situationer där denna förmåga är särskilt viktig (t ex när man kör bil eller hanterar maskiner).

Patienter ska rådas att försöka undvika hypoglykemi under bilkörning. Detta gäller särskilt patienter som ofta drabbas av hypoglykemi eller har svårt att känna igen de tidiga varningssignalerna på hypoglykemi. I dessa fall bör man överväga lämpligheten av bilkörning.

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

De biverkningar som observerats hos patienter som använder NovoRapid beror huvudsakligen på insulins farmakologiska effekt.

Den vanligaste rapporterade biverkningen under behandling är hypoglykemi. Frekvensen hypoglykemi varierar med patientpopulation, doseringsregim och nivå av glykemisk kontroll, (se avsnitt 4.8, Beskrivning av utvalda biverkningar).

I början av insulinbehandlingen kan refraktionsanomalier, ödem och reaktioner på injektionsstället uppstå (smärta, rodnad, urticaria, inflammation, blåmärken, svullnad och klåda vid injektionsstället). Dessa symtom är i regel övergående. Snabb förbättring i

blodglukoskontrollen kan medföra akut smärtsam neuropati, som vanligtvis är reversibel. En intensifierad insulinbehandling med en plötslig förbättring av den glykemiska kontrollen kan vara förenad med en tillfällig försämring av diabetisk retinopati, medan förbättrad glykemisk kontroll under lång tid minskar risken för vidareutveckling av diabetisk retinopati.

Biverkningslista i tabellform

Biverkningar uppställda nedan är baserade på data från kliniska prövningar och klassificerade efter frekvens och organsystem enligt MedDRA. Frekvenskategorier definieras enligt följande konvention: Mycket vanliga ($\geq 1/10$); vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$); mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$); sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$); mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$), ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Immunsystemet	Mindre vanliga - Urticaria och hudutslag
	Mycket sällsynta - Anafylaktisk reaktion*
Metabolism och nutrition	Mycket vanliga - Hypoglykemi*
Centrala och perifera nervsystemet	Sällsynta - Perifer neuropati (smärtsam neuropati)
Ögon	Mindre vanliga - Refraktionsrubbingar
	Mindre vanliga - Diabetisk retinopati
Hud och subkutan vävnad	Mindre vanliga - Lipodystrofi*

	Ingen känd frekvens - Kutan amyloidos*†
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Vanliga - Reaktioner på injektionsstället
	Mindre vanliga - Ödem

* se avsnitt 4.8, Beskrivning av utvalda biverkningar.

† Biverkningar rapporterade efter marknadsföring

Beskrivning av utvalda biverkningar

Anafylaktiska reaktioner:

Uppträdande av allmänna överkänslighetsreaktioner (inkluderande generaliserade hudutslag, klåda, svettning, gastrointestinala besvär, angioneurotiskt ödem, andningssvårigheter, palpitation och sänkt blodtryck) är mycket sällsynt men kan vara potentiellt livshotande.

Hypoglykemi:

Den vanligast rapporterade biverkningen är hypoglykemi. Detta tillstånd kan uppstå om insulindosen är för hög i förhållande till insulinbehovet. Allvarlig hypoglykemi kan leda till medvetslöshet och/eller konvulsioner och kan orsaka tillfällig eller permanent nedsättning av hjärnfunktionen eller till och med dödsfall.

Symtomen på hypoglykemi uppträder vanligtvis plötsligt. De kan omfatta kallsvettning, sval blek hy, matthet, nervositet eller tremor, oro, ovanlig trötthet eller svaghet, förvirring, koncentrationssvårigheter, dåsighet, uttalad hunger, synförändringar, huvudvärk, illamående och hjärklappning.

I kliniska prövningar varierar frekvensen hypoglykemi med patientpopulation, doseringsregim och nivå av glykemisk kontroll. I kliniska prövningar skiljde sig inte den övergripande frekvensen av hypoglykemi mellan patienter behandlade med insulin aspart jämfört med humant insulin.

Hud och subkutan vävnad:

Lipodystrofi (inklusive lipohypertrofi, lipoatrofi) och kutan amyloidos kan förekomma vid injektionsstället och fördröja den lokala insulinabsorptionen. Kontinuerlig växling av injektionsställe inom det angivna injektionsområdet kan bidra till att minska eller förhindra dessa reaktioner (se avsnitt 4.4).

Pediatrik population

Uppföljning efter marknadsföring samt kliniska prövningar tyder inte på att biverkningar i den pediatrika populationen skiljer sig med avseende på frekvens, typ och svårighetsgrad vid jämförelse med den bredare erfarenhet som finns från den allmänna populationen.

Övriga speciella populationer

Uppföljning efter marknadsföring samt kliniska prövningar tyder inte på att biverkningar hos äldre patienter och patienter med nedsatt njur- eller leverfunktion skiljer sig med avseende på frekvens, typ och svårighetsgrad vid jämförelse med den bredare erfarenhet som finns från den allmänna populationen.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till Läkemedelsverket, men alla kan rapportera misstänkta biverkningar till Läkemedelsverket, www.lakemedelsverket.se.
Postadress

Läkemedelsverket
Box 26
751 03 Uppsala

4.9 Överdoser

För insulin finns ingen specifik överdos definierad. Hypoglykemi kan utvecklas gradvis om för hög dos administreras i förhållande till patientens behov:

- Lindrig hypoglykemi kan behandlas genom peroral administrering av glukos eller med produkter innehållande socker. Det rekommenderas därför att patienter med diabetes alltid bär med sig sockerhaltiga produkter.
- Allvarlig hypoglykemi där patienten förlorat medvetandet kan behandlas med glukagon (0,5–1 mg), som ges intramuskulärt eller subkutant av en person, som lärt sig tekniken, eller med glukos som ges intravenöst av läkare eller annan sjukvårdspersonal. Glukos måste ges intravenöst om patienten inte svarar på glukagon inom 10–15 minuter. När patienten återfår medvetandet rekommenderas att kolhydrater ges peroralt för att förhindra återfall.

5 FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Diabetesmedel. Insuliner och analoger för injektion, snabbverkande, ATC-kod: A10AB05.

Verkningsmekanism och farmakodynamisk effekt

Den blodglukossänkande effekten av insulin aspart beror på att glukosupptaget underlättas då insulin binds till receptorer på muskel- och fettceller samt på att glukosfrisättning från levern samtidigt hämmas.

NovoRapid har ett snabbare anslag jämfört med lösligt humant insulin och ger en lägre glukoskoncentration, uppmätt inom de första fyra timmarna efter en måltid. NovoRapid har en kortare verkningstid jämfört med lösligt humant insulin efter subkutan injektion.

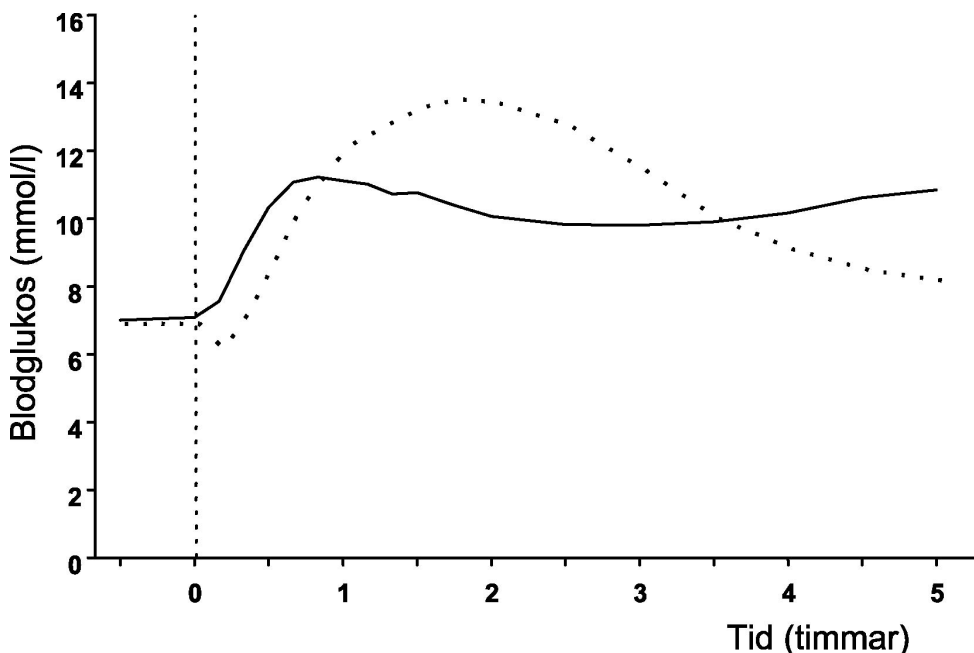


Fig. I. Blodglukoskoncentrationer efter en singeldos NovoRapid injicerad omedelbart före en måltid (den heldragna kurvan) eller lösligt humant insulin administrerat 30 minuter före en måltid (den prickade kurvan) hos patienter med typ 1-diabetes mellitus.

När NovoRapid injiceras subkutant börjar medlet verka inom 10-20 minuter efter injektionen. Effekten är kraftigast 1-3 timmar efter injektionen. Verkningstiden är 3-5 timmar.

Klinisk effekt

Kliniska prövningar på patienter med typ 1-diabetes har visat på en lägre postprandial blodglukosnivå med NovoRapid jämfört med lösligt humant insulin (Fig. I). I två öppna långtidsstudier på 1070 respektive 884 patienter med typ 1-diabetes minskade NovoRapid glykerat hemoglobin med 0,12 procentenheter [95% konfidensintervall 0,03; 0,22] och med 0,15 procentenheter [95% konfidensintervall 0,05; 0,26] jämfört med humant insulin; en skillnad med begränsad klinisk betydelse.

Kliniska prövningar på patienter med typ 1-diabetes har visat en sänkt risk för nattlig hypoglykemi med insulin aspart jämfört med lösligt humant insulin. Risken för hypoglykemi under dagtid höjdes ej signifikant.

Insulin aspart är ekvipotent med lösligt humant insulin baserat på molvikt.

Speciella populationer

Äldre (≥ 65 år)

I en randomiserad, dubbelblind cross-over farmakokinetisk/farmakodynamisk studie jämfördes insulin aspart med lösligt humant insulin på äldre patienter med typ 2-diabetes (19 patienter, 65–83 år; medelålder 70 år). Den relativa skillnaden i farmakodynamiska egenskaper (GIR_{max} , $AUC_{GIR, 0-120 \text{ min}}$) hos insulin aspart och lösligt humant insulin hos äldre var samma som visats för friska försökspersoner och för unga personer med diabetes.

Pediatrik population

En klinisk prövning i vilken lösligt humant insulin injicerat preprandialt jämfördes med insulin aspart injicerat postprandialt utfördes på små barn (20 patienter; från 2 till under 6 år varav 4 var yngre än 4 år; behandlingstid 12 veckor). Dessutom utfördes en singeldos farmakokinetisk/farmakodynamisk studie på barn (6–12 år) och ungdomar (13–17 år). Den farmakodynamiska profilen för insulin aspart var likartad hos barn och vuxna.

Effekten och säkerheten av NovoRapid som bolusinsulin i kombination med antingen insulin detemir eller insulin degludek som basinsulin har studerats i upp till 12 månader i ungdomar och barn i åldrarna 1 år till yngre än 18 år (n=712) i två randomiserade kontrollerade kliniska prövningar. Prövningarna inkluderade 167 barn i åldern 1–5 år, 260 barn i åldern 6–11 år och 285 barn i åldern 12–17 år. De observerade förbättringarna i HbA1c och säkerhetsprofilerna var jämförbara mellan alla åldersgrupper.

Graviditet

En klinisk prövning där säkerhet och effekt jämfördes mellan insulin aspart och humant insulin vid behandling av gravida kvinnor med typ 1-diabetes (322 exponerade graviditeter (insulin aspart: 157

och humant insulin:165)) visade inga negativa effekter av insulin aspart på graviditet eller på hälsan hos fostret/nyfödda barnet. Dessutom visade data från en klinisk prövning med 27 kvinnor med graviditetsdiabetes som randomiserats till behandling med insulin aspart eller humant insulin (insulin aspart: 14; humant insulin: 13) samma säkerhetsprofil mellan behandlingarna.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption, distribution och eliminering

I NovoRapid har aminosyran prolin ersatts med asparaginsyra i position B28, vilket minskar tendensen att bilda hexamerer, som kan ses med lösligt humant insulin. NovoRapid absorberas därför snabbare från subcutis jämfört med lösligt humant insulin.

Den tid det tar att nå maximal koncentration är i genomsnitt hälften så lång som den för lösligt humant insulin. En genomsnittlig maximal plasmakoncentration av 492 ± 256 pmol/l uppnåddes 40 minuter (25-percentil: 30, 75-percentil: 40) efter en subkutan dos på 0,15 enheter/kg kroppsvikt till patienter med typ 1-diabetes. Insulinkoncentrationerna återgick till basnivån ca 4–6 timmar efter dosen. Patienter med typ 2-diabetes hade något långsammare absorption, vilket resulterade i lägre C_{\max} (352 ± 240 pmol/l) och senare t_{\max} som uppnåddes efter 60 minuter (25-percentil: 50, 75-percentil: 90). Den intraindividuell variationen av t_{\max} är signifikant mindre för NovoRapid än för lösligt humant insulin, medan den intraindividuell variationen av C_{\max} för NovoRapid är större.

Speciella populationer

Äldre (≥ 65 år)

Den relativa skillnaden i farmakokinetiska egenskaper mellan insulin aspart och lösligt humant insulin hos äldre patienter (65–83 år; medelålder 70 år) med typ 2-diabetes var samma som observerats för friska försökspersoner och för unga patienter med diabetes. Minskad absorption observerades hos äldre patienter, vilket resulterade i senare t_{\max} som uppnåddes efter 82 minuter (25-percentil: 60, 75-percentil: 120), medan C_{\max} var samma som observerats hos yngre patienter med typ 2-diabetes och något lägre än hos patienter med typ 1-diabetes.

Nedsatt leverfunktion

En farmakokinetisk studie med enkeldos av insulin aspart utfördes på 24 försökspersoner med normal till allvarligt nedsatt leverfunktion. Hos patienter med nedsatt leverfunktion var absorptionen minskad och mer varierande, vilket resulterade i fördröjd t_{\max} från ungefär 50 minuter hos personer med normal leverfunktion till ungefär 85 minuter hos patienter med måttligt och allvarligt nedsatt leverfunktion. AUC, C_{\max} och CL/F var samma hos patienter med minskad leverfunktion jämfört med personer med normal leverfunktion.

Nedsatt njurfunktion

En farmakokinetisk studie med enkeldos av insulin aspart utfördes på 18 försökspersoner med normal till allvarligt nedsatt njurfunktion. Ingen uppenbar effekt i värden av creatinin-clearance för AUC, C_{\max} , CL/F och t_{\max} för insulin aspart noterades. Data hos patienter med måttligt och allvarligt nedsatt njurfunktion var

begränsade. Patienter med njursvikt som kräver dialys undersöktes inte.

Pediatrik population

Farmakokinetiska och farmakodynamiska egenskaper för NovoRapid undersöktes hos barn (6–12 år) och ungdomar (13–17 år) med typ 1-diabetes. Insulin aspart absorberades snabbt i båda åldersgrupperna med samma t_{\max} som hos vuxna. C_{\max} var emellertid olika i de olika grupperna, vilket visar betydelsen av individuell titrering av NovoRapid.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Gängse studier avseende säkerhetsfarmakologi, allmän toxicitet, gentoxicitet, reproduktionseffekter och effekter på utveckling visade inte några särskilda risker för människa.

Vid test *in vitro*, t ex av bindning till insulin- och IGF-1-receptorer och effekter på celltillväxt, betedde sig insulin aspart mycket likt humant insulin. Studier visar också att dissociationen av insulin asparts bindning till insulinreceptorn är samma som för humant insulin.

6 FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Glycerol

Fenol

Metakresol

Zinkklorid

Dinatriumfosfatdihydrat

Natriumklorid

Saltsyra (för PH-justering)
Natriumhydroxid (för PH-justering)
Vatten för injektionsvätskor

6.2 Inkompatibiliteter

Ämnen som tillsätts NovoRapid kan orsaka nedbrytning av insulin aspart.

Detta läkemedel får inte spädas eller blandas med andra läkemedel, med undantag av blandning med NPH (Neutral Protamin Hagedorn) insulin i en spruta för subkutan användning, eller med infusionsvätskor som anges i avsnitt 4.2.

6.3 Hållbarhet

Obruten förpackning: 30 månader.

NovoRapid injektionsflaska/NovoRapid PenFill/NovoRapid FlexPen/NovoRapid InnoLet/NovoRapid FlexTouch

Under användning eller medtagen som reserv: Får förvaras i högst 4 veckor. Förvaras vid högst 30°C.

NovoRapid PumpCart

Under användning eller medtagen som reserv: NovoRapid PumpCart som tas med som reserv kan förvaras i upp till 2 veckor vid högst 30°C. Därefter kan den användas i upp till 7 dagar vid högst 37°C i ett infusionspumpsystem för insulin som är utformat för att användas med denna cylinderampull, såsom Accu-Chek Insight och YpsoPump insulinpumpar.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

För förvaringsanvisningar för läkemedlet, se avsnitt 6.3.

Obruten förpackning: Förvaras i kylskåp (2°C–8°C). Får ej frysas.

NovoRapid injektionsflaska/NovoRapid Penfill

Under användning eller medtagen som reserv: Förvaras vid högst 30°C. Förvaras ej i kylskåp. Får ej frysas.

Förvara injektionsflaskan/cylinderampullen i ytterkartongen.

Ljuskänsligt.

NovoRapid FlexPen/NovoRapid FlexTouch

Under användning eller medtagen som reserv: Förvaras vid högst 30°C. Kan förvaras i kylskåp (2°C - 8°C). Får ej frysas.

Förvara injektionspennan med pennhuvnen påsatt. Ljuskänsligt.

NovoRapid InnoLet

Under användning eller medtagen som reserv: Förvaras vid högst 30°C. Förvaras ej i kylskåp. Får ej frysas.

Förvara injektionspennan med pennhuvnen påsatt. Ljuskänsligt.

NovoRapid PumpCart

Under användning eller medtagen som reserv: Förvaras vid högst 37°C (under användning) eller förvaras vid högst 30°C (medtagen som reserv). Förvaras ej i kylskåp. Får ej frysas.

Förvara cylinderampullen i ytterkartongen. Ljuskänsligt.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

NovoRapid injektionsflaska

10 ml injektionsvätska i injektionsflaska (typ 1-glas) med gummiförslutning (bromobutyl/polyisopren) och ett manipulerings säkert skyddslock.

Förpackningsstorlekar: 1 eller 5 injektionsflaskor à 10 ml eller en multipelförpackning innehållande 5 x (1 x 10 ml) injektionsflaskor. Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

NovoRapid Penfill

3 ml injektionsvätska i cylinderampull (typ 1-glas) med kolv (bromobutyl) och förslutning av gummi (bromobutyl/polyisopren).

Förpackningsstorlekar: 5 och 10 cylinderampuller. Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

NovoRapid FlexPen

3 ml lösning i cylinderampull (typ 1-glas) med en kolv (bromobutyl) och en förslutning av gummi (bromobutyl/polyisopren) innesluten i en förfylld engångspenna av multidostyp gjord av polypropylen.

Förpackningsstorlekar: 1 (med eller utan injektionsnålar), 5 (utan injektionsnålar) och 10 (utan injektionsnålar) förfyllda injektionspennor. Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

NovoRapid InnoLet

3 ml lösning i cylinderampull (typ 1-glas) med en kolv (bromobutyl) och en förslutning av gummi (bromobutyl/polyisopren) innesluten i en förfylld engångspenna av multidostyp gjord av polypropylen.

Förpackningsstorlekar: 1, 5 och 10 förfyllda injektionspennor. Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

NovoRapid FlexTouch

3 ml lösning i cylinderampull (typ 1-glas) med en kolv (bromobutyl) och en förslutning av gummi (bromobutyl/polyisopren) innesluten i en förfylld engångspenna av multidostyp gjord av polypropylen.

Förpackningsstorlekar: 1 (med eller utan injektionsnålar), 5 (utan injektionsnålar) eller en multipelförpackning med 2 x 5 (utan injektionsnålar) förfyllda injektionspennor à 3 ml. Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

NovoRapid PumpCart

1,6 ml injektionsvätska i cylinderampull (typ 1-glas) med en kolv (bromobutyl) och förslutning av gummi (bromobutyl/polyisopren).

Förpackningsstorlekar: 5 cylinderampuller och en multipelförpackning bestående av 25 (5 förpackningar med 5) cylinderampuller. Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Använd inte detta läkemedel om lösningen inte är klar, färglös och vattenaktig.

NovoRapid som varit fryst får ej användas.

Patienten ska instrueras att kassera injektionsnålen efter varje injektion.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

Injektionsnålar, injektionssprutor, cylinderampuller, förfyllda injektionspennor och infusionsset ska inte delas med andra.

Cylinderampullen får inte återfyllas.

NovoRapid injektionsflaska

NovoRapid kan användas i ett infusionspumpsystem (CSII) enligt beskrivning i avsnitt 4.2. Slangar där den inre ytan är gjord av polyeten eller polyolefin har utvärderats och visats kompatibla vid pumpanvändning.

NovoRapid PumpCart

NovoRapid PumpCart är en förfylld cylinderampull färdig att användas direkt i pumpen. Se bipacksedel med detaljerade instruktioner.

För att säkerställa korrekt dosering får NovoRapid PumpCart aldrig användas i en insulinpenna.

NovoRapid PumpCart ska endast användas med ett infusionspumpsystem för insulin som är utformad för att användas med denna cylinderampull, såsom Accu-Chek Insight och YpsoPump insulinpumpar, enligt beskrivning i avsnitt 4.2. Slangar där den inre ytan är gjord av polyeten eller polyolefin har utvärderats och visats vara kompatibla vid pumpanvändning.

7 INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Novo Nordisk A/S, Novo Allé, DK-2880 Bagsværd, Danmark

8 NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

NovoRapid injektionsflaska

EU/1/99/119/001, EU/1/99/119/008, EU/1/99/119/015

NovoRapid Penfill

EU/1/99/119/003, EU/1/99/119/006

NovoRapid FlexPen

EU/1/99/119/009, EU/1/99/119/010, EU/1/99/119/011,
EU/1/99/119/017, EU/1/99/119/018

NovoRapid InnoLet

EU/1/99/119/012, EU/1/99/119/013, EU/1/99/119/014

NovoRapid FlexTouch

EU/1/99/119/019, EU/1/99/119/020, EU/1/99/119/021,
EU/1/99/119/022, EU/1/99/119/023

NovoRapid PumpCart

EU/1/99/119/024, EU/1/99/119/025

9 DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Första godkännandet: 7 september 1999

Förnyat godkännande: 30 april 2009

10 DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

03/2023