

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

NovoRapid® 100 U/mL enjeksiyonluk çözelti içeren flakon

Steril

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

İnsülin aspart* 100 U/mL

1 flakon 1000 U'ya eşdeğer 10 mL çözelti içerir. 1 mL çözelti 100 U insülin aspart içerir (3.5 mg'a eşdeğer).

* *Saccharomyces cerevisiae* kullanılarak rekombinant DNA teknolojisi ile üretilmiştir.

Yardımcı maddeler:

Sodyum klorür	0.58 mg/mL
Disodyum fosfat dihidrat	1.25 mg/mL
Sodyum hidroksit (pH ayarı için)	2.2 mg/mL

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Enjeksiyonluk çözelti.

Berrak, renksiz, sulu çözelti.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1 Terapötik endikasyonlar

NovoRapid® erişkin, adölesan ve 1 yaş ve üzeri çocuklarda diabetes mellitus tedavisinde endikedir.

4.2 Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

İnsülin aspart dahil olmak üzere insülin analoglarının potansi ünite (U) olarak ifade edilirken insan insülinleri uluslararası ünite (IU) olarak ifade edilir.

NovoRapid®'in dozu bireye özgüdür ve hastanın gereksinimlerine göre belirlenir. Normal olarak orta veya uzun etki süreli insülin ile kombine kullanılmalıdır. Ayrıca NovoRapid®

flakon, pompa sistemlerinde, sürekli subkutan insülin infüzyonu (CSII) için kullanılabilir. Hekimler veya diğer sağlık personelleri tarafından insülin aspartın intravenöz yoldan uygulanması gerekli ise, NovoRapid® flakon kullanılabilir. Optimum glisemik kontrolün sağlanması için kan glukoz düzeylerinin izlenmesi ve insülin dozunun ayarlanması önerilmektedir.

Çocuk ve erişkinler için günlük insülin gereksinimi genellikle 0.5 ve 1.0 U/kg/gün arasındadır. Bazal-bolus tedavi rejiminde, bu gereksinimin %50-70'i NovoRapid® ile karşılanırken, kalan gereksinim orta veya uzun etkili insülinlerle karşılanabilir.

Artan fiziksel aktivite, olağan beslenmede değişiklik veya eşlik eden hastalık durumunda doz ayarlaması gerekebilir.

Uygulama şekli:

NovoRapid® hızlı etkili insülin analogudur.

NovoRapid® karın, uyluk, deltoid, üst kol veya kalça bölgelerine deri altına enjekte edilerek kullanılır. Lipodistrofi ve kutanöz amiloidoz riskini azaltmak için enjeksiyon yeri aynı bölge içinde değiştirilmelidir (bkz. Bölüm 4.4 ve 4.8). Karın bölgesinden deri altına (subkutan) enjeksiyon diğer bölgelere göre daha hızlı emilim sağlar. Çözünür insan insülini ile karşılaştırıldığında NovoRapid® ile etkinin çabuk başlaması enjeksiyon bölgesinden bağımsız olarak sağlanır. Etki süresi doza, enjeksiyon bölgesine, kan akımına, ısı değişikliklerine ve fiziksel aktivitenin derecesine bağlı olarak değişiklik gösterecektir.

Hızlı etki başlangıcı nedeniyle NovoRapid® genellikle yemeklerden hemen önce uygulanmalıdır. Gerektiğinde NovoRapid® öğünlerden hemen sonra da uygulanabilir.

Şırınga ile uygulama

NovoRapid® flakonlar karşılık gelen ünite ölçeğinde insülin şırıngaları ile kullanılır.

Sürekli Subkutan İnsülin İnfüzyonu (CSII)

NovoRapid®, insülin infüzyonu için uygun pompa sistemlerinde, sürekli subkutan insülin infüzyonu (CSII) için kullanılabilir. CSII karın duvarına uygulanmalıdır. İnfüzyon yeri değiştirilmelidir.

NovoRapid®, insülin infüzyon pompasında kullanıldığında diğer insülinlerle karıştırılmamalıdır.

CSII kullanan hastalar pompa sistemi ve pompa için doğru rezervuar ve kateter kullanımı konusunda detaylı olarak bilgilendirilmelidir (bakınız bölüm 6.6). İnfüzyon seti (kateter ve kanül), infüzyon seti ile sağlanan ürün bilgisinde tavsiye edildiği şekilde değiştirilmelidir.

CSII ile NovoRapid® uygulayan hastalar, pompa sisteminde oluşacak bir aksaklık durumunda kullanmak üzere, alternatif bir insülin bulundurmamalıdır.

İntravenöz (damar içi) kullanım

Gerekli durumlarda, NovoRapid® hekimler veya diğer sağlık personelleri tarafından intravenöz yoldan da kullanılabilir.

İntravenöz kullanım için, polipropilen infüzyon torbaları kullanılarak %0.9 sodyum klorür, %5 dekstroz veya 40 mmol/L potasyum klorür içeren %10 dekstroz infüzyon sıvıları içinde, 0.05 U/mL'den 1.0 U/mL'ye kadar konsantrasyonlardaki NovoRapid® 100 U/mL'li infüzyon sistemleri oda sıcaklığında 24 saat stabildir.

Zamanla stabil hale gelecek olsa da, başlangıçta belli bir miktar insülin infüzyon torbasının materyali ile adsorbe edilecektir. İnsülin infüzyonu sırasında kan glukozunun izlenmesi gereklidir.

İki insülin çeşidinin karıştırılması

NovoRapid® subkutan kullanım için bir şırınga içerisinde sadece NPH (Nötral Protamin Hagedorn) insülin ile karıştırılabilir. NovoRapid®, NPH insülin ile karıştırıldığında, şırıngaya ilk önce NovoRapid® çekilmelidir ve karışım, karıştırıldıktan sonra hemen enjekte edilmelidir. İnsülin karışımları intravenöz yol ile uygulanmamalıdır ya da bir subkutan insülin infüzyon pompası kullanılmamalıdır.

Detaylı kullanıcı talimatları için, kullanma talimatına bakınız.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek/Karaciğer yetmezliği:

Böbrek veya karaciğer yetmezliği durumlarında hastanın insülin ihtiyacı azalabilir. Böbrek veya karaciğer yetmezliği olan hastalarda, kan glukoz takibi yoğunlaştırılmalı ve insülin aspart dozu bireye özel ayarlanmalıdır.

Pediyatrik popülasyon:

NovoRapid®, 1 yaş ve üzerindeki çocuklarda ve adolesanlarda hızlı etki başlangıcının yararlı olacağı durumlarda çözünür insan insülini yerine kullanılabilir. Örneğin, yemekle ilişkili enjeksiyon zamanı gibi (bakınız bölüm 5.1 ve 5.2).

NovoRapid®'in 1 yaş altındaki çocuklarda güvenliliği ve etkililiği kanıtlanmamıştır. Hiçbir veri mevcut değildir.

Geriatrik popülasyon (≥65 yaş):

NovoRapid® yaşlı hastalarda kullanılabilir. Yaşlı hastalarda, glukoz monitorizasyonu yoğunlaştırılmalı ve insülin aspart dozu bireye özel ayarlanmalıdır.

Diğer insülinlerden geçiş:

Diğer insülinlerden geçiş yapılırken, NovoRapid® dozunun ve bazal insülin dozunun ayarlanması gerekebilir. NovoRapid®'in etki başlangıcı çözünür insan insülinine göre daha hızlıdır ve etki süresi daha kısadır. Karın duvarına deri altı enjeksiyonu takiben yaklaşık

olarak etki başlangıcı 10-20 dakikadır. Maksimum etki enjeksiyondan sonra 1-3 saat içinde elde edilir. Etki süresi 3-5 saattir.

Geçiş sırasında ve sonraki birkaç hafta boyunca kan glukoz düzeyinin yakından takip edilmesi önerilir (bakınız bölüm 4.4).

4.3 Kontrendikasyonlar

Etkin madde veya yardımcı maddelerden herhangi birine karşı aşırı duyarlılık durumunda (bakınız bölüm 6.1).

4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Farklı zaman dilimindeki bölgelere yapılan seyahatler öncesinde, hastanın yemekler ve insülini farklı zamanlarda alması gerekebileceğinden, doktor tavsiyesine başvurulmalıdır.

Hiperglisemi

Yetersiz dozlarda kullanımı veya tedaviye ara verilmesi, özellikle tip 1 diyabetlilerde, ölümcül potansiyele sahip hiperglisemi ve diyabetik ketoasidoza yol açabilir.

Hipergliseminin ilk semptomları genellikle saatler veya günler sonrasında ortaya çıkar. Susama hissi, sık idrara çıkma, bulantı, kusma, baş dönmesi, kuru kızarmış deri, ağız kuruluğu, iştah kaybı ve nefeste aseton kokusunu içerir. Tip 1 diyabette tedavi edilmeyen hiperglisemi olayları ölüm riski taşıyan diyabetik ketoasidoza neden olur.

Hipoglisemi

Öğün atlanması veya planlanmamış ağır fiziksel egzersiz hipoglisemiye yol açabilir.

Özellikle çocuklarda, hipoglisemi riskini en aza indirmek amacıyla insülin dozlarının (özellikle bazal-bolus rejimlerinde) gıda alımına, fiziksel aktivitelere ve o anki kan glukoz seviyesine göre düzenlenmesine dikkat edilmelidir.

İnsülin dozu insülin gereksinimine göre çok yüksekse hipoglisemi oluşabilir. Hipoglisemi veya hipoglisemi şüphesi oluşma durumunda NovoRapid® enjekte edilmemelidir. Hastanın kan glukoz düzeyi stabilize edildikten sonra dozun düzenlenmesi değerlendirilmelidir (bakınız bölüm 4.8 ve 4.9).

İntensif insülin tedavisi gibi tedavilerle kan glukoz kontrolü sağlanmış olan hastalarda hipogliseminin genel uyarıcı semptomlarında değişiklik olabileceğinden hastalar bu konuda bilgilendirilmelidir. Uzun süreli diyabette normal uyarı semptomları kaybolabilir.

Hızlı etkili insülin analoglarının farmakodinamiğinin sonucu, eğer bir hipoglisemi meydana gelecekse, bu olay çözünür insan insüliniyle karşılaştırıldığında enjeksiyondan sonra daha erken ortaya çıkar.

NovoRapid® yemeklerle ilişkili olarak kullanıldığından, gıda absorpsiyonunun gecikmesine neden olabilecek başka bir hastalık bulunması veya ilaç kullanılması durumunda ilacın etkisinin çabuk başlayacağı göz önünde bulundurulmalıdır.

Eşlik eden başka hastalık, özellikle enfeksiyonlar ve ateşli hastalıklar genellikle hastanın insülin gereksinimini artırır. Eşlik eden böbrek, karaciğer hastalıkları veya böbrek üstü bezi, hipofiz bezi veya tiroid bezini etkileyen hastalıklar insülin dozunun değiştirilmesini gerektirebilir.

Hastalar değişik tipte insülinlere transfer edildiğinde, hipogliseminin erken uyarıcı semptomları önceki insülinle tecrübe edilene göre değişebilir veya daha az belirgin hale gelebilir.

Diğer insülinlerden geçiş

Hastaların yeni bir çeşit veya marka insüline transfer edilmesi bir doktor denetiminde yapılmalıdır. Dozaj, marka (üretici), çeşit, tür (hayvan, insan veya insan insülin analogu) ve/veya üretim metodundaki değişiklikler (rekombinant DNA veya hayvan kaynaklı insülin) doz değişikliği gereksinimine neden olabilir. Bir başka insülin tipinden NovoRapid®'e geçen hastaların günlük enjeksiyon sayılarını artırmaları ya da daha önce kullandıkları insülin dozunda değişiklik yapmaları gerekebilir. Doz ayarlaması gerektiğinde, bu bazen ilk dozda bazen de ilk birkaç hafta veya ay içinde yapılabilir.

Enjeksiyon bölgesi reaksiyonları

Diğer insülinlerde olduğu gibi, ağrı, kızarıklık, ürtiker, inflamasyon, morarma, şişlik ve kaşıntı içeren enjeksiyon bölgesi reaksiyonları görülebilir. Belirlenen enjeksiyon bölgesinde, enjeksiyon yerinin sürekli olarak değiştirilmesi bu reaksiyonların görülme riskini azaltır. Reaksiyonlar genellikle birkaç günden birkaç haftaya kadar sürede düzeler. Nadir durumlarda, enjeksiyon bölgesi reaksiyonları NovoRapid® kullanımına son vermeyi gerektirebilir.

Deri ve deri altı doku hastalıkları

Hastalara, lipodistrofi ve kutanöz amiloidoz gelişme riskini azaltmak için enjeksiyon bölgesini sürekli rotasyona tabi tutmaları konusunda talimat verilmelidir. Bu reaksiyonların görüldüğü bölgelerde insülin enjeksiyonlarını takiben gecikmiş insülin emilimi ve kötüleşmiş glisemik kontrol riski vardır. Enjeksiyon yerinde ani değişiklik yapıp, ciltte etkilenmemiş bir bölgeye enjeksiyon yapmanın hipoglisemiye neden olduğu bildirilmiştir. Enjeksiyon yerinde etkilenen bir bölgeden etkilenmeyen bir bölgeye değişiklik yapıldıktan sonra kan şekerinin izlenmesi önerilir ve antidiyabetik ilaçların doz ayarlaması düşünülebilir.

NovoRapid® ile pioglitazon kombinasyonu

Özellikle kalp yetmezliği gelişimi riski yüksek olan hastalarda, pioglitazon ile insülin kombine kullanıldığında kalp yetmezliği vakaları bildirilmiştir. Bu durum, pioglitazon ve NovoRapid®'in kombine tedavisi düşünüldüğünde göz önünde bulundurulmalıdır. Eğer bu kombinasyon kullanılırsa, hastalar kalp yetmezliği, kilo alımı ve ödemin semptom ve belirtileri için incelenmelidir. Pioglitazon, kardiyak semptomlarda herhangi bir kötüleşme olduğunda kesilmelidir.

Kazayla oluşan karışıklıkların/ tıbbi hataların engellenmesi

NovoRapid® ile diğer insülin ürünlerinin yanlışlıkla karıştırılmasını önlemek üzere hastalara, her enjeksiyon öncesinde her zaman insülin etiketini kontrol etmeleri tavsiye edilmelidir.

İnsülin antikorları

İnsülin uygulaması insülin antikorlarının oluşmasına neden olabilir. Nadir durumlarda, bu insülin antikorlarının varlığı, hiperglisemi veya hipoglisemiye yatkınlığın önlenmesi için insülin dozunun ayarlanmasını gerektirebilir.

Hipokalemi

İnsülin aspart dahil tüm insülin ilaçları, ekstraselülerden intraselüler boşluğa potasyum geçişine neden olarak hipokalemiye yol açar. Tedavi edilmeyen hipokalemi, solunum felcine, ventriküler aritmiye ve ölüme neden olabilir. Hipokalemi riski olan hastalarda (örn. potasyum düşürücü ilaçlar kullanan hastalar, serum potasyum konsantrasyonuna duyarlı ilaçlar alan hastalar) potasyum düzeyleri izlenmelidir.

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

Takip edilebilirlik

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

4.5 Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Bazı ilaçların glukoz metabolizması ile etkileşime girdiği bilinmektedir.

Aşağıdaki maddeler hastanın insülin ihtiyacını azaltabilir:

Oral antidiyabetik tıbbi ürünler, monoamin oksidaz inhibitörleri (MAOI), beta blokörler, anjiyotensin dönüştürücü enzim (ADE) inhibitörleri (ör. kaptopril, enalapril), salisilatlar, anabolik steroidler ve sulfonamidler, anjiyotensin II reseptör blokörleri.

Aşağıdaki maddeler hastanın insülin ihtiyacını artırabilir:

Oral kontraseptifler, tiyazidler, glukokortikoidler, tiroid hormonları, sempatomimetikler (ör. ritodrin, salbutamol, terbutalin), büyüme hormonu ve danazol.

Beta blokörler hipoglisemi semptomlarını maskeleyebilirler.

Oktreotid/lanreotid insülin ihtiyacını hem azaltabilir hem de artırabilir.

Alkol insülinin hipoglisemik etkisini azaltabilir veya şiddetlendirebilir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Özel popülasyonlarda etkileşimlere dair bir çalışma yürütülmemiştir.

Pediyatrik popülasyon:

Pediyatrik popülasyonlarda etkileşimlere dair bir çalışma yürütülmemiştir.

4.6 Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi B'dir.

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

Herhangi bir bilgi bulunmamaktadır.

Gebelik dönemi

NovoRapid® (insülin aspart) gebelikte kullanılabilir.

Randomize kontrollü iki klinik çalışmadan (insülin asparta maruz kalmış sırasıyla 322 ve 27 gebelik) elde edilen veriler, insan insülini ile karşılaştırıldığında, insülin aspartın gebelik ya da fetüs/yeni doğanın sağlığı üzerinde herhangi bir advers etkisinin olmadığını göstermiştir (bakınız bölüm 5.1).

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

İyi yönetilen klinik çalışmalardan elde edilen verilere ek olarak pazarlama sonrasında gebelik sırasındaki maruziyetten elde edilen veriler, NovoRapid®'in gebelik üzerinde ya da fetusun/yeni doğan çocuğun sağlığı üzerinde advers etkileri olduğunu göstermemektedir. Bugüne kadar herhangi önemli bir epidemiyolojik veri elde edilmemiştir.

Gebe kadınlara verilirken tedbirli olunmalıdır.

Laktasyon Dönemi

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

Üreme Yeteneği/Fertilite

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

4.7 Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

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

Hastalar araba sürme esnasında hipoglisemiye girmemeleri için gerekli önlemleri almaları konusunda uyarılmalıdır. Bu durum özellikle hipogliseminin uyarıcı semptomlarını az olarak fark eden veya hiç fark etmeyen kişiler için ya da sık sık hipoglisemi atağı geçiren hastalar için önemlidir. Bu durumlarda araba kullanımını önerilmeyebilir.

4.8 İstenmeyen etkiler

Güvenlilik profilinin özeti

NovoRapid® kullanan hastalarda gözlenen advers ilaç reaksiyonları çoğunlukla insülinin farmakolojik etkileri nedeniyle gözlenir.

Hipoglisemi en sık rastlanan advers reaksiyondur. Hipogliseminin görülme sıklığı hasta popülasyonu, doz rejimi ve glisemik kontrol seviyelerine göre değişmektedir (aşağıdaki bölüme bakınız).

İnsülin tedavisinin başlangıcında kırılma bozuklukları, ödem ve enjeksiyon bölgesi reaksiyonları (enjeksiyon bölgesinde ağrı, kızarıklık, ürtiker, enflamasyon, morarma, şişme ve kaşıntı) oluşabilir. Bu reaksiyonlar genellikle geçicidir. Kan glukoz düzeylerinde hızlı düzelme, genellikle geri dönüşümlü olarak akut ağrılı nöropati oluşumuna neden olabilir. Uzun dönem iyi glisemik kontrol diyabetik retinopati gelişim riskini azaltır. Ancak, glisemik kontroldeki ani iyileşmeye yol açan, insülin tedavisinin intensifikasyonu, diyabetik retinopatide geçici kötüleşmeye neden olabilir.

Aşağıda listelenen advers ilaç reaksiyonları klinik çalışma verilerine dayanmaktadır ve MedDRA sıklıklarına ve sistem organ sınıfına göre sınıflandırılmıştır. Sıklıklar; çok yaygın ($\geq 1/10$); yaygın ($\geq 1/100$ ila $< 1/10$); yaygın olmayan ($\geq 1/1.000$ ila $< 1/100$); seyrek ($\geq 1/10.000$ ila $< 1/1.000$); çok seyrek ($< 1/10.000$), bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor) olarak tanımlanmıştır.

Bağışıklık sistemi hastalıkları

Yaygın olmayan - Ürtiker, kızarıklık, döküntü

Çok seyrek - Anafilaktik reaksiyonlar

Yaygın aşırı duyarlılık reaksiyonları (yaygın deri döküntüsü, kaşıntı, terleme, gastrointestinal bozukluk, anjiyönötik ödem, solumada zorluk, çarpıntı ve kan basıncında düşme) çok seyrek olarak görülür ancak hayatı tehdit edici özellikte olabilir.

Metabolizma ve beslenme hastalıkları

Çok yaygın - Hipoglisemi

En sık bildirilen yan etki hipoglisemidir. İnsülin ihtiyacına göre insülin dozu çok yüksekse oluşabilir. Şiddetli hipoglisemi, bilinç kaybı ve/veya konvülsiyona neden olabilir ve beyin fonksiyonlarında geçici ya da kalıcı hasarla, hatta ölümle bile sonuçlanabilir. Hipoglisemi belirtileri genellikle ani gelişir. Belirtiler soğuk terleme, soğuk, soluk deri, yorgunluk, sinirlilik veya titreme, huzursuzluk, anormal yorgunluk veya güçsüzlük, konfüzyon, konsantrasyonda güçlük, uykulu olma hali, aşırı açlık hissi, görme değişiklikleri, baş ağrısı, bulantı ve çarpıntıyı içerebilir.

Klinik çalışmalarda, hipoglisemin sıklığı hasta popülasyonu, doz ve glisemik kontrol düzeyine göre değişmektedir. Klinik çalışmalar sırasında insülin aspart ile tedavi edilen hastalarla çözümlenir insan insülini ile tedavi edilenler karşılaştırıldığında hipogliseminin genel oranları arasında bir fark ortaya çıkmamıştır.

Sinir sistemi hastalıkları

Seyrek - Periferal nöropati (ağrılı nöropati)

Göz hastalıkları

Yaygın olmayan - Kırılma bozuklukları , diyabetik retinopati

Deri ve deri altı doku hastalıkları

Yaygın olmayan - Lipodistrofi

Bilinmiyor– Kutanöz amiloidoz*

* Pazarlama sonrası kaynaklardan elde edilen advers reaksiyon.

Lipodistrofi (lipohipertrofi ve lipoatrofiyi de içeren) ve kutanöz amiloidoz enjeksiyon bölgesinde oluşabilir ve lokal insülin absorpsiyonunu geciktirebilir. Aynı bölge içinde enjeksiyonların farklı yerlere yapılması bu reaksiyonların oluşma riskini azaltabilir veya önleyebilir (bkz. Bölüm 4.4.).

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar

Yaygın olmayan - Enjeksiyon bölgesi reaksiyonları, ödem

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Pazarlama sonrası kaynaklar ve klinik çalışmalarda, yaşlı hastalarda ve böbrek veya karaciğer yetmezliği olan hastalarda görülen yan etkilerin sıklığı, tipi ve ciddiyeti genel popülasyondan farklılık göstermemektedir.

Pediyatrik popülasyon:

Pazarlama sonrası kaynaklar ve klinik çalışmalarda pediyatrik hastalarda görülen advers reaksiyonların sıklığı, tipi ve ciddiyeti genel popülasyondan farklılık göstermemektedir.

Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması

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

4.9 Doz aşımı ve tedavisi

İnsülin için spesifik olarak bir doz aşımı tanımlanamaz, ancak, hastanın ihtiyacına göre çok yüksek dozlarda verilirse birbirini takip eden evreler sonucunda hipoglisemi gelişebilir:

- Hafif hipoglisemi atakları oral yoldan glukoz veya şekerli gıdalar alınarak tedavi edilebilir. Bu nedenle diyabetli hastaların beraberlerinde sürekli şekerli gıdalar bulundurmaları önerilmektedir.
- Hastanın bilincini kaybettiği şiddetli hipoglisemi atakları eğitilmiş bir kişi tarafından kas içi veya deri altı (0.5 - 1 mg) glukagon veya hekimler veya diğer sağlık personelleri tarafından damar içi yoluyla glukoz enjekte edilerek tedavi edilebilir. Glukagon enjeksiyonuna 10-15 dakika içinde yanıt alınmazsa, damar içine glukoz verilmelidir. Hipoglisemik atağın tekrarının önlenmesi amacıyla hastanın bilinci yerine geldiğinde oral yolla karbonhidrat uygulanması önerilir.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

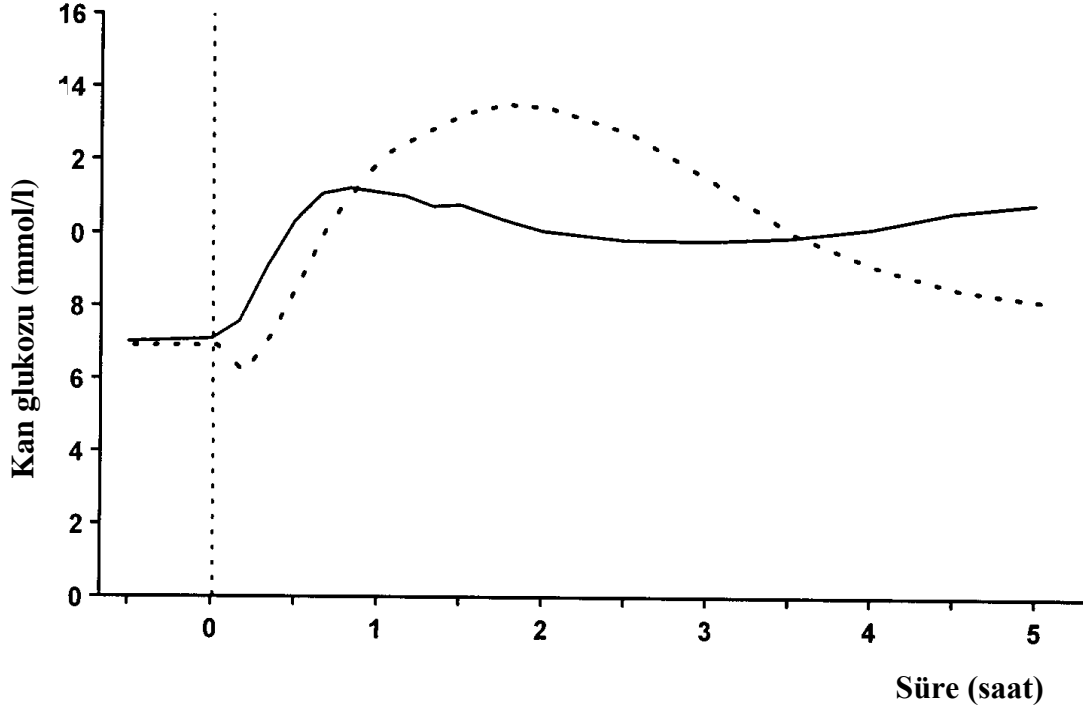
5.1 Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Diyabet ilaçları. Enjeksiyon için insülin ve analogları, hızlı etkili.
ATC kodu: A10AB05.

Etki mekanizması ve farmakodinamik etkiler:

İnsülin aspartın kan şekerini düşürücü etkisi, kas ve yağ hücrelerindeki insülin reseptörlerine bağlanarak glukozun hücre içine girişini kolaylaştırması ve eş zamanlı olarak karaciğerden glukoz açığa çıkmasını inhibe etmesine bağlı olarak oluşur.

Çözünür insan insülini ile karşılaştırıldığında NovoRapid®'in etkisi daha hızlı başlamaktadır, aynı zamanda yemekten sonraki ilk dört saat değerlendirildiğinde daha düşük glukoz konsantrasyonu sağladığı belirlenmiştir. Deri altı enjeksiyondan sonra çözünür insan insülini ile karşılaştırıldığında NovoRapid®'in etki süresi daha kısadır.



Şekil 1: Tip 1 diyabetli hastalarda yemekten hemen önce uygulanan tek doz NovoRapid®’den sonra elde edilen kan glukoz konsantrasyonu (düz çizgi) ile yemekten 30 dakika önce uygulanan çözünür insan insülini ile elde edilen kan glukoz konsantrasyonu (noktalı çizgi).

NovoRapid®’in deri altı enjeksiyonunu takiben yaklaşık olarak etki başlangıcı 10-20 dakikadır. Maksimum etki enjeksiyondan sonra 1-3 saat içinde elde edilir. Etki süresi 3-5 saattir.

Klinik etkililik:

Tip 1 diyabetli hastalarda yapılan klinik çalışmalarda çözünür insan insülini ile karşılaştırıldığında NovoRapid® ile elde edilen öğün sonrası kan glukoz düzeyleri daha düşük bulunmuştur (Şekil 1). Sırasıyla 1070 ve 884 hastadan oluşan iki adet uzun dönem çalışmada, NovoRapid® insan insülini ile karşılaştırıldığında glikozillenmiş hemoglobin düzeylerini %0.12 [%95 C.I. 0.03; 0.22] ve %0.15 [%95 C.I. 0.05; 0.26] oranında azaltmıştır; fark klinik açıdan sınırlıdır.

Tip 1 diyabetli hastalarda yapılmış klinik çalışmalarda insülin aspartın çözünür insan insülinine göre noktürnal hipoglisemi riskini azalttığı gösterilmiştir. Gün içindeki hipoglisemi belirgin olarak artmamıştır.

Molar bazda insülin aspart çözünür insan insülinine eşdeğer etkinliktedir.

Özel popülasyonlar:

Geriyatrik popülasyon (≥65 yaş):

Tip 2 diyabetli yaşlı hastalarda (65-83 yaş arası; ortalama 70 yaşında 19 hasta), insülin aspart ve çözünür insan insülininin karşılaştırıldığı randomize, çift kör, çaprazlama bir farmakokinetik/farmakodinamik çalışması gerçekleştirilmiştir. Yaşlı hastalarda, insülin aspart ve çözünür insan insülini arasındaki farmakodinamik özelliklerdeki rölatif farklılıklar ($G_{IH_{maks}}$, EAA_{GIH} , 0-120 dakika), sağlıklı kişiler ve diyabetli daha genç hastalar ile uyumlu bulunmuştur.

Pediyatrik popülasyon:

Küçük çocuklarda (12 hafta boyunca çalışmaya katılan 2 yaştan 6 yaşın altına kadar olan, dördü 4 yaşın altında, 20 hasta) öğünlerden önce alınan çözünür insan insülini ile öğünlerden sonra alınan insülin aspartın karşılaştırıldığı bir klinik çalışma yapılmıştır. Ayrıca çocuklarda (6-12 yaş) ve adölesanlarda (13-17 yaş) tek doz farmakokinetik/farmakodinamik çalışması yapılmıştır. İnsülin aspartın çocuklardaki farmakodinamik profili erişkinlerdekine benzerdir.

Ya insülin detemir ya da bazal insülin olan insülin degludek ile kombinasyon halinde bolus insülin olarak verilen NovoRapid®'in etkililiği ve güvenliliği, 12 aya kadar 2 randomize kontrollü klinik çalışma ile 1 yaşa kadar çocuk ve 18 yaş altı adölesanlarda araştırılmıştır (n=712). Çalışmalar 1-5 yaş arası 167 çocuk, 6-11 yaş arası 260 ve 12-17 yaş arası 285 çocuk ve adölesanı kapsamaktadır. HbA1c'de gözlenen gelişmeler ve güvenlik profilleri tüm yaş grupları arasında karşılaştırılabilir düzeydedir.

Gebelik:

Tip 1 diyabetli gebe kadınların (322 gebelik; insülin aspart:157; insan insülini:165) tedavisinde insülin aspart ve insan insülininin güvenlilik ve etkinliğini karşılaştıran bir klinik çalışma, insülin aspartın gebelik ya da fetus/yenidoğanın sağlığı üzerinde bir advers etkisinin olmadığını göstermiştir.

Buna ek olarak, insülin aspart ya da insan insülinine randomize edilen 27 gestasyonel diyabetli kadının (insülin aspart:14; insan insülini:13) katıldığı bir klinik çalışmadan elde edilen veriler de tedaviler arasında benzer güvenlilik profili göstermiştir.

5.2 Farmakokinetik özellikler

Emilim:

NovoRapid®'de B28 pozisyonundaki aspartik asit ile prolin amino asidinin yer değiştirmesi çözünür insan insülininde gözlenen heksamer oluşumuna eğilimi azaltmaktadır. Bu nedenle, NovoRapid® çözünür insan insülinine göre deri altı dokudan daha hızlı emilir.

Dağılım:

Maksimum konsantrasyona erişmek için gereken süre çözünür insan insülininin, yaklaşık yarısı kadardır. Tip 1 diyabetik hastalarda 0.15 U/kg dozunda deri altı uygulamadan 40 dakika (interkuartel aralık: 30-40) sonra 492 ± 256 pmol/l'lik ortalama maksimum plazma konsantrasyonuna erişilir.

Tip 2 diyabetik hastalarda daha düşük C_{maks} (352 ± 240 pmol/l) ve daha geç t_{maks} (60 (interkuartal aralık: 50-90) dakika) olacak şekilde emilim oranı biraz daha yavaştır. Zaman içinde maksimum konsantrasyondaki bireylerin kendi içindeki değişkenlik NovoRapid®'de çözünür insan insülininden belirgin olarak daha az iken, C_{maks} 'daki bireylerin kendi içindeki değişkenlikler NovoRapid®'de daha fazladır.

Biyotransformasyon:

İnsülin aspartın bozunması insan insülinine benzerdir ve oluşan tüm metabolitleri inaktiftir.

Eliminasyon:

İnsülin konsantrasyonları enjeksiyondan yaklaşık 4 – 6 saat sonra başlangıç değerine döner.

Hastalardaki karakteristik özellikler

Geriyatrik popülasyon (≥ 65 yaş):

Tip 2 diyabetli yaşlı hastalarda (65-83 yaş arası; ortalama 70 yaş), insülin aspart ve çözünür insan insülini arasındaki farmakokinetik özelliklerdeki rölatif farklılıklar, sağlıklı bireyler ve daha genç diyabetli hastalardakine benzerdir. Geriyatrik hastalarda emilim hızı geç t_{maks} (82 (interkuartal aralık: 60-120 dakika) olacak şekilde azalmışken, C_{maks} , tip 2 diyabetli daha genç hastalardakine benzer, tip 1 diyabetli hastalardan hafifçe daha düşüktür.

Karaciğer yetmezliği:

Karaciğer fonksiyonu, normal ile ciddi derecede bozuk aralığında olan 24 hastada, insülin aspartın tek doz farmakokinetik çalışması gerçekleştirilmiştir. Karaciğer yetmezliği olan hastalarda emilim hızı daha düşük ve değişkendir. Normal karaciğer fonksiyonu olan bireylerdeki 50 dakikalık t_{maks} düzeyi orta ve ağır düzeyde karaciğer yetmezliği olan hastalarda 85 dakikalık t_{maks} düzeyine kadar değişkenlik göstermiştir. Normal karaciğer fonksiyonu olan bireylerle karşılaştırıldığında EAA, C_{maks} ve CL/F düşük karaciğer fonksiyonu olan hastalar ile benzerdir.

Böbrek yetmezliği:

Böbrek fonksiyonu normal ile ciddi derecede bozuk aralığında olan 18 hastada, insülin aspartın tek doz farmakokinetik çalışması gerçekleştirilmiştir. Kreatinin klerensi değerlerinin, insülin aspartın EAA, C_{maks} , CL/F ve t_{maks} 'ı üzerinde görünür bir etkisinin olmadığı bulunmuştur. Orta ve ağır böbrek yetmezliği olan hastalardaki veri sınırlıdır. Diyaliz tedavisi gereken böbrek yetmezliği hastaları araştırılmamıştır.

Pediyatrik popülasyon:

NovoRapid®'in farmakokinetik ve farmakodinamik özellikleri tip 1 diyabetli çocuklarda (6-12 yaş) ve adölesanlarda (13-17 yaş) araştırılmıştır. İnsülin aspart her iki yaş grubunda da, erişkinlerdekine benzer t_{maks} ile hızla absorbe olmuştur. Bununla birlikte, C_{maks} yaş grupları arasında değişiklik göstererek NovoRapid®'in kişisel titrasyonunun önemini vurgulamaktadır.

5.3 Klinik öncesi güvenlilik verileri

Güvenlilik farmakolojisi, tekrarlayan doz toksisitesi, genotoksisite ve üreme ve gelişim toksisitesi ile ilgili yapılan konvansiyonel çalışmalardan elde edilen klinik olmayan veriler, insanlar için özel bir tehlike göstermemiştir.

İnsülin ve IGF-I reseptör bölgelerine bağlanma ve hücre büyümesi üzerine olan etkileri de dahil olmak üzere *in vitro* testlerde insülin aspart insan insülinine benzer bir şekilde davranış göstermiştir. Çalışmalarda, aynı zamanda, insülin aspartın insülin reseptörüne bağlanmasındaki ayrılığın insan insülinine eşdeğer olduğu gösterilmiştir.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1 Yardımcı maddelerin listesi

Gliserol
Fenol
Metakrezol
Çinko klorür
Disodyum fosfat dihidrat
Sodyum klorür
Hidroklorik asit (pH ayarı için)
Sodyum hidroksit (pH ayarı için)
Enjeksiyonluk su

6.2 Geçimsizlikler

NovoRapid®'e başka ilaçlar eklendiğinde insülin aspart parçalanabilir. Bu tıbbi ürün bölüm 4.2'de açıklanan subkutan kullanım için bir şırınga içerisinde NPH (Nötral Protamin Hagedorn) insülin dışında veya infüzyon sıvıları dışında diğer tıbbi ürünlerle karıştırılmamalıdır ve seyreltilmemelidir.

6.3 Raf ömrü

Açılmadan önce: 30 ay.

Kullanım esnasında veya yedek olarak taşınırken: Ürün en fazla 4 hafta saklanmalıdır. 30°C'nin altında saklanmalıdır.

6.4 Saklamaya yönelik özel tedbirler

Bu ürünün saklama koşulları için Bölüm 6.3 e bakınız.

Açılmadan önce: Buzdolabında, 2°C - 8°C'de dondurucu kısmın uzağında saklanmalıdır. Dondurulmamalıdır.

Kullanım esnasında veya yedek olarak taşınırken: 30°C'nin altında saklanmalıdır. Buzdolabına konulmamalıdır. Dondurulmamalıdır.

Işıktan korumak için, flakon karton kutusu içerisinde saklanmalıdır.

6.5 Ambalajın niteliği ve içeriği

10 mL çözelti içeren, koruyucu dirence dayanıklı plastik kapak ve bir disk (bromobutil/poliisopren kauçuk) ile kapatılmış flakon (Tip 1 cam).

Karton bir kutuda 1 adet flakon bulunmaktadır.

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

İğne uçları ve şırıngalar yalnız bir kişinin kullanımı içindir, başkalarıyla paylaşılmamalıdır.

Çözelti berrak, renksiz ve sulu değilse NovoRapid® kullanılmamalıdır.

Dondurulmuş NovoRapid® kullanılmamalıdır.

NovoRapid® bölüm 4.2’de anlatıldığı gibi infüzyon pompa sistemlerinde (CSII) kullanılabilir. İç yüzeyleri polietilen veya poliolefin gibi maddelerden yapılmış kataterler değerlendirilmiş ve pompa kullanımı ile uyumlu bulunmuştur.

Hasta her enjeksiyon sonrasında iğneyi atması konusunda bilgilendirilmelidir.

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

7. RUHSAT SAHİBİ

Novo Nordisk Sağlık Ürünleri Tic. Ltd. Şti.
Nispetiye Cad. Akmerkez E3 Blok Kat:7
34335 Etiler - İstanbul Türkiye
Tel: 0 212 385 40 40
Faks: 0 212 282 21 20

8. RUHSAT NUMARASI

111/ 80

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 04.02.2002
Ruhsat yenileme tarihi: 25.12.2006

10. KÜB’ÜN YENİLENME TARİHİ