

## 1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

NovoRapid® FlexPen® 3 ml,100 U/ml

Kullanıma hazır dolu enjeksiyon kalemi içerisinde enjeksiyonluk çözelti

## 2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

### **Etkin madde:**

İnsülin aspart\* .....100 U/ml

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

1 ünite insülin aspart 6 nmol, 0.035 mg tuzsuz anhidr insülin aspart'a eşdeğerdir.

### **Yardımcı maddeler**

Sodyum klorür .....0.58 mg/ml

Disodyum fosfat dihidrat..... 1.25 mg/ml

Sodyum hidroksit.....2.2 mg/ml

Yardımcı maddeler için, bkz.6.1

## 3. FARMASÖTİK FORM

Enjeksiyonluk çözelti

Berrak, renksiz, sulu çözelti

## 4. KLİNİK ÖZELLİKLER

### 4.1 Terapötik endikasyonlar

Diabetes mellitus hastalarının tedavisi

### 4.2 Pozoloji ve uygulama şekli

NovoRapid'in etki başlangıcı çözünür insan insülinine göre daha hızlıdır ve etki süresi daha kısadır. Etkisinin çabuk başlaması nedeniyle, NovoRapid genellikle yemekten hemen önce kullanılmalıdır. NovoRapid gerektiğinde yemekten hemen sonra da uygulanabilir.

### **Pozoloji:**

NovoRapid'in dozu bireye özgüdür. Hastanın gereksinimlerine göre doktor tarafından belirlenir. Normal olarak günde en az bir kere verilen orta veya uzun etki süreli insülin ile kombine kullanılmalıdır.

Bireyin günlük insülin gereksinimi genellikle 0.5 ve 1.0 U/kg/gün arasındadır. Yemekle ilişkili bir tedavide bu gereksinimin %50-70'i NovoRapid ile karşılanırken kalan gereksinim orta veya uzun etkili insülinlerle karşılanabilir.

**Uygulama şekli:**

NovoRapid karın, uyluk, deltoid veya kalça bölgelerine deri altına enjekte edilerek kullanılır. Aynı bölge içinde olmak koşuluyla enjeksiyonlar farklı yerlere yapılmalıdır. Karın bölgesinden deri altına uygulandığında etki başlangıcı enjeksiyondan 10-20 dakika sonra başlayacaktır. Maksimum etki enjeksiyondan sonra 1-3 saat arasında görülür. Etki süresi 3-5 saattir. Bütün insülinlerde olduğu gibi etki süresi doza, enjeksiyon bölgesine, kan akımına, ısı değişikliklerine ve fizik aktivitenin derecesine bağlı olarak değişiklik gösterecektir. Bütün insülinlerde olduğu gibi karın bölgesinden yapılan deri altı enjeksiyonlarda emilim diğer bölgelerden daha hızlıdır. Bununla birlikte, çözünür insan insülini ile karşılaştırıldığında etkinin çabuk başlaması enjeksiyon bölgesinden bağımsız olarak sağlanır.

Gerekli durumlarda, NovoRapid sağlık çalışanları tarafından intravenöz yoldan da kullanılabilir (Bölüm 6.6 – Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler).

NovoRapid, insülin infüzyonu için uygun pompa sistemlerinde, sürekli subkutan insülin infüzyonu (CSII) için kullanılabilir. CSII karın duvarına uygulanmalıdır. İnfüzyon bölgesi 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 (Bölüm 6.6'ya bakınız). 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 bulundurmalarıdır.

FlexPen NovoFine kısa başlıklı iğne uçları ile kullanılmak üzere tasarlanmış kullanıma hazır dolu enjeksiyon kalemidir. İğne kutuları S ile işaretlenmiştir. FlexPen ile 1 ünitelik artışlarla, 60 üniteye kadar insülin enjeksiyonu yapılabilir. Kullanım kılavuzuna uygun şekilde kullanılmalıdır.

**Özel Popülasyonlara İlişkin Ek Bilgiler****Böbrek/Karaciğer Yetmezliği**

Böbrek veya karaciğer yetmezliği durumlarında hastanın insülin ihtiyacı azalabilir. Bu hastalarda, dikkatli kan glukoz takibinin yapılması ve insülin aspart dozunun ayarlanması önerilmektedir.

**Pediyatrik Popülasyon**

2 yaşın altındaki çocuklarda çalışma yapılmamıştır.

NovoRapid, çocuklarda hızlı etki başlangıcı istendiği durumlarda çözünür insan insülini yerine kullanılabilir (Bölüm 5.1 ve 5.2'ye bakınız.) Örneğin, yemekle ilişkili enjeksiyon zamanı gibi.

**Geriatrik Popülasyon**

Yapılan bir çalışmada, yaşlı hastalarda, insülin aspart ve insan insülini arasında farmakodinamik özelliklerdeki farklılıklar, sağlıklı kişiler ve diyabetli daha genç bireyler ile uyumlu bulunmuştur. Çalışmada, güvenilirlik ile ilgili bir konu açığa çıkmamıştır, ancak yaşlı hastalarda dikkatli glukoz takibi ve insülin aspart da dahil, insülinlerde bireysel doz ayarlaması gerekli olabilir.

### 4.3 Kontrendikasyonlar

- Hipoglisemi
- İnsülin aspart veya yardımcı maddelerden herhangi birisine aşırı duyarlılık durumları

### 4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Yetersiz dozlarda kullanımı veya tedaviye ara verilmesi, özellikle insüline bağımlı diyabetiklerde ölümcül potansiyele sahip hiperglisemi ve diyabetik ketoasidoza yol açabilir.

İntensif insülin tedavisi gibi tedavilerle kan glukoz kontrolü sağlanmış olan hastalarda hipogliseminin genel uyarıcı semptomlarında değişiklik olabileceğinden hastalar bu konuda bilgilendirilmelidir.

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

NovoRapid yemeklerle birlikte kullanılmalıdır. Bu nedenle gıda absorpsiyonunun gecikmesine neden olabilecek birlikte başka bir hastalık bulunması veya ilaç kullanılması durumunda ilacın etkisinin çabuk başlayacağı göz önünde bulundurulmalıdır.

Eşlik eden başka hastalık; özellikle enfeksiyon hastalıkları genellikle hastanın insülin gereksinimini artırır.

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

Hastaların yeni bir çeşit veya marka insüline transfer edilmesi bir doktor denetiminde yapılmalıdır. Dozaj, marka, çeşit, tür (hayvan, insan, insan insülin analogu) ve/veya üretim metodundaki değişiklikler doz değişikliklerine neden olabilir. NovoRapid kullanan 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.

Diğer insülinlerde olduğu gibi, ağrı, kaşıntı, ürtiker, şişlik ve enflamasyonu içeren enjeksiyon bölgesi reaksiyonları görülebilir. Belirlenen enjeksiyon bölgesinde, enjeksiyon yerinin sürekli olarak değiştirilmesi bu reaksiyonların azalmasına ya da önlenmesine yardımcı olabilir. Reaksiyonlar genellikle birkaç günden birkaç haftaya kadar sürede düzelir. Nadir durumlarda, enjeksiyon bölgesi reaksiyonları NovoRapid kullanımına son vermeyi gerektirebilir.

Öğün atlanması veya planlanmamış ağır fizik egzersizler hipoglisemiye neden olabilir.

Hastaların aşırı fizik egzersiz yapmaları veya her zamanki diyetlerinde değişiklik yapmaları durumunda doz ayarlaması da gerekebilir. Yemekten hemen sonra yapılan egzersiz hipoglisemi riskini artırabilir.

Öğün ve insülin alım zamanı değişebileceğinden, farklı zaman dilimleri arasında seyahat etmeden önce hastalar, doktor tavsiyesine başvurmalıdır.

Sodyum: Bu tıbbi ürün her ml'sinde 1 mmol (23 mg)'dan daha az sodyum (0.58 mg/ml sodyum klorür, 1.25 mg/ml disodyum fosfat dihidrat ve yaklaşık 2.2 mg/ml sodyum hidroksit) ihtiva eder. Sodyuma bağlı herhangi bir olumsuz etki beklenmez.

NovoRapid metakrezol içermektedir ve nadiren alerjik reaksiyonlara neden olabilir.

#### **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 hipoglisemik ajanlar (OHA), oktreotid, monoamin oksidaz inhibitörleri (MAOI), non-selektif beta adrenerejik blokörler, anjiyotensin dönüştürücü enzim (ADE) inhibitörleri, salisilatlar, alkol, anabolik steroidler ve sulfonamidler.

Aşağıdaki maddeler hastanın insülin ihtiyacını artırabilir:

Oral kontraseptifler, tiyazidler, glukokortikoidler, tiroid hormonları, sempatomimetikler ve danazol.

Beta blokörler hipoglisemi semptomlarını maskeleyebilirler.

Alkol insülinin hipoglisemik etkisini artırıp, süresini uzatabilir.

#### **Özel Popülasyonlara İlişkin Ek Bilgiler**

##### **Böbrek / Karaciğer Yetmezliği**

Kreatinin klerensi değerlerinin, insülin aspartın AUC, Cmax ve klerensi üzerinde görünür bir etkisinin olmadığı bulunmuştur. İnsülin aspartın, diyaliz tedavisi gerektiren böbrek yetmezliği olan hastalardaki farmakokinetiği araştırılmamıştır. İnsülin klerensi düşebileceğinden, bu hastalarda özel önlemler alınmalıdır. Ancak, diğer bütün insülinlerde olduğu gibi, özellikle diyaliz tedavisi alan hastalarda, insülin aspart bireysel gereksinimlere göre titre edilmelidir.

Karaciğer yetmezliği insülin aspartın farmakokinetik özelliklerini etkilememektedir ancak karaciğer yetmezliği olan bireylerde dikkatli glukoz takibi ve doz ayarlaması önerilmektedir.

##### **Pediyatrik Popülasyon**

İnsülin aspartın çocuklardaki farmakodinamik profili erişkinlerdekine benzerdir.

##### **Geriyatrik Popülasyon**

Yaşlı hastalarda, insülin aspart ve insan insülini arasında farmakodinamik özelliklerdeki farklılıklar, sağlıklı kişiler ve diyabetli daha genç bireyler ile uyumlu bulunmuştur.

## **4.6 Gebelik ve laktasyon**

### **Genel Tavsiye**

#### **Gebelik kategorisi B'dir.**

NovoRapid (insülin aspart) gebelikte kullanılabilir.

#### **Çocuk Doğurma Potansiyeli Bulunan Kadınlar/Doğum Kontrolü (Kontrasepsiyon)**

NovoRapid'in çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlarda kullanıldığında üreme kapasitesini etkileyip etkilemediği bilinmemektedir.

#### **Gebelik Dönemi**

Randomize kontrollü iki klinik çalışmadan (insülin asparta maruz kalmış sırasıyla 157 ve 14 gebelik) elde edilen veriler, insan insülini ile karşılaştırıldığında insülin aspartın gebelik ya da fetüs/yeni doğanın sağlığı üzerinde herhangi bir advers etkisinin olmadığını göstermiştir. (Bölüm 5.1. Farmakodinamik özellikler kısmına bakınız.)

Diyabetli gebe kadınların (tip 1 diyabet, tip 2 diyabet ya da gestasyonel diyabet) gebelikleri süresince ve gebelik sonlandıktan sonra 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.

#### **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)**

NovoRapid ile tavşanlar ve sıçanlarda regüler insan insülini ile karşılaştırmalı üreme ve teratojenite çalışmaları yapılmıştır. Bu çalışmalarda, insülin aspart çiftleşme öncesinde, çiftleşme sırasında ve gebelik boyunca dişi sıçanlara, organogenez sırasında tavşanlara verilmiştir. Deri altına verilen insülin aspartın etkisi deri altı (subkütan) regüler insan insülini ile gözlenenenden farklı olmamıştır.

## **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 farkedenden veya hiç farketmeyen kişiler için ya da sık sık hipoglisemi atağı geçiren hastalar için önemlidir. Bu durumlarda araba kullanımı önerilmeyebilir.

## **4.8. İstenmeyen etkiler**

NovoRapid kullanan hastalarda gözlenen advers ilaç reaksiyonları çoğunlukla doza bağlıdır ve insülinin farmakolojik etkileri nedeniyle gözlenir. Diğer insülinlerde olduğu gibi, hipoglisemi, en sık rastlanan bir istenmeyen etkidir. 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 ölümlle bile sonuçlanabilir.

Klinik çalışmalarda ve pazarlama sırasındaki kullanımında hasta popülasyonu ve doza göre sıklık değişmektedir ve bu yüzden spesifik bir sıklık söylenememektedir. Klinik çalışmalar sırasında insülin aspart ile tedavi edilen hastalarla insan insülini ile tedavi edilenler karşılaştırıldığında hipogliseminin genel oranları arasında bir fark yoktur.

Klinik çalışmalarda görülen ve insülin asparta bağlı olarak değerlendirilen advers ilaç reaksiyonları aşağıda sıralanmıştır. Sıklıklar, yaygın olmayan (>1/1000, <1/100) ve seyrek (>1/10000, <1/1000) olarak tanımlanmıştır. İzole spontan vakalar çok seyrek olarak (<1/10000) sunulmuştur.

Her bir sıklık gruplandırmasında istenmeyen etkiler azalan önem sırasına göre verilmiştir.

### **İmmün sistem bozuklukları**

Yaygın olmayan - Ürtiker, döküntü, erupsiyonlar

Çok seyrek - Anafilaktik reaksiyonlar

Yaygın aşırı duyarlılığın semptomları; yaygın deri döküntüsü, kaşıntı, terleme, gastrointestinal bozukluk, anjiyonörotik ödem, solumada zorluk, çarpıntı, kan basıncında düşme olabilir. Yaygın aşırı duyarlılık reaksiyonları potansiyel olarak yaşamı tehdit edicidir.

### **Sinir sistemi bozuklukları**

Seyrek- Periferik nöropati

Kan glukoz kontrolündeki hızlı iyileşme, genellikle geri dönüşümlü olan akut ağrılı nöropati adı verilen duruma neden olabilir.

### **Göz bozuklukları**

Yaygın olmayan - Kırılma bozuklukları

Kırılma anomalileri insülin tedavisinin başlaması ile oluşabilir. Bu semptomlar genellikle geçici özelliktedir.

Yaygın olmayan - Diyabetik retinopati

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.

### **Deri ve deri altı dokusu bozuklukları**

Yaygın olmayan - Lipodistrofi

Aynı bölge içinde enjeksiyonların farklı yerlere yapılmamasına bağlı olarak enjeksiyon bölgesinde lipodistrofi oluşabilir.

Yaygın olmayan - Lokal aşırı duyarlılık

İnsülin tedavisi sırasında, lokal aşırı duyarlılık reaksiyonları (enjeksiyon bölgesinde kızarıklık, şişme, kaşıntı) oluşabilir. Bu reaksiyonlar genellikle geçicidir ve normalde, tedavi devam ederken kaybolur.

## **Genel rahatsızlıklar ve uygulama bölgesi reaksiyonları**

Seyrek - Ödem

Ödem, insülin tedavisinin başlaması ile oluşabilir. Bu semptomlar, genellikle geçicidir.

### **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 eğitimli bir kişi tarafından kas içi veya deri altı (0.5 - 1 mg) glukagon veya profesyonel sağlık çalışanı tarafından damar içi yoluyla glukoz enjekte edilerek tedavi edilebilir. Glukagon enjeksiyonuna 10 -15 dakika içinde yanıt alınmazsa, damar içine glukoz da verilmelidir. Hipoglisemik atağın tekrarının önlenmesi amacıyla hastanın bilinci yerine geldiğinde oral yolla karbonhidrat uygulanması önerilir.

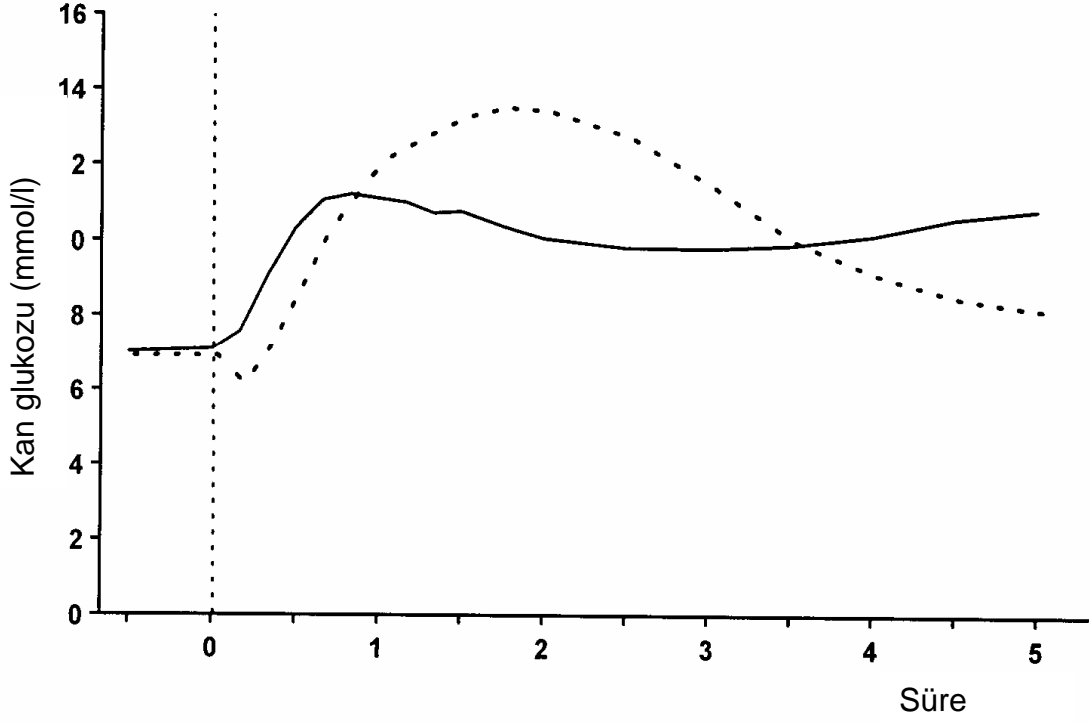
## **5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER**

### **5.1. Farmakodinamik özellikler**

Farmakoterapötik grup: : Enjeksiyon için insülin ve analog, hızlı etkili insülin analogu, ATC kodu A10AB05.

İnsülinin kan şekerini düşürücü etkisi, kas ve yağ hücrelerindeki insülin reseptörlerine bağlanarak glukozun hücre içine girişini kolaylaştıracak molekülleri harekete geçirdiğinde ve eş zamanlı olarak karaciğerden glukoz açığa çıkmasını da inhibe ettiğinde oluşur.

Çözünür insan insülini ile karşılaştırıldığında NovoRapid' in etkisi daha hızlı başlamaktadır, yemekten sonraki ilk dört saat değerlendirildiğinde daha düşük glukoz konsantrasyonu sağladığı belirlenmiştir. Cilt 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 saat'tir.

*Erişkinler.* Tip 1 diyabetli hastalarda yapılan klinik çalışmalarda çözünür insan insülinle 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 glikozile hemoglobin düzeylerini %0.12 [%95 C.I. 0.03; 0.22] ve %0.15 [%95 C.I. 0.05; 0.26] oranında azaltmıştır.

#### *Geriyatrik Popülasyon*

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 insan insülini arasındaki farmakodinamik özelliklerdeki rölatif farklılıklar, sağlıklı kişiler ve diyabetli daha genç bireyler ile uyumlu bulunmuştur. Çalışmada, güvenlik ile ilgili bir konu açığa çıkmamıştır ancak yaşlı hastalarda dikkatli glukoz takibi ve insülin aspart da dahil olmak üzere, insülinlerin dozlarında bireysel ayarlama yapmak gerekli olabilir.

*Çocuklar ve adolesanlar.* 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 adolesanlarda (13-17 yaş) tek doz



farmakokinetik/farmakodinami çalışması yapılmıştır. İnsülin aspartın çocuklardaki farmakodinamik profili erişkinlerdekine benzerdir.

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

**Gebelik.** Tip 1 diyabetli gebe kadınların (322 gebelik-insülin aspart:157; insan insülini:165) tedavisinde insülin aspart ve insan insülininin güvenilirlik ve etkinliğini karşılaştıran bir klinik çalışma, insülin aspartın gebelik ya da fetüs/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 güvenilirlik profili göstermiştir.

Molar bazda insülin aspart çözünür insan insülinine eşdeğer etkinliktedir.

## 5.2 Farmakokinetik özellikler

### Genel Özellikler

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.

### Emilim:

Maksimum konsantrasyona erişmek için gereken süre çözünür insan insülininin, yaklaşık, yarısı kadardır. Tip 1 diyabetli hastalarda 0.15 U/kg dozunda cilt altı uygulamadan 40 dakika (interkuartel aralık: 30-40) sonra  $492 \pm 256$  pmol/L'lik ortalama maksimum plazma konsantrasyonuna erişilir. İnsülin konsantrasyonları enjeksiyondan yaklaşık 4 –6 saat sonra başlangıç değerine döner. Tip 2 diyabetik hastalarda daha düşük  $C_{max}$  ( $352 \pm 240$  pmol/L) ve daha geç  $t_{max}$  (60 (interkuartel 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,  $C_{max}$ 'daki bireylerin kendi içindeki değişkenlikler NovoRapid'de daha fazladır.

### Dağılım:

İnsülin aspart regüler insan insülinine benzer biçimde plazma proteinlerine düşük oranda; %0-9, bağlanır.

### Biyotransformasyon:

İnsanlarda insülin aspartın metabolizması ile ilgili yayınlanmış veri yoktur. İnsülin aspart insan insülinine çok benzer amino asit sırasına sahip olduğundan, benzer yolla parçalanarak metabolize edildiği varsayılmaktadır.

### Eliminasyon:

Sağlıklı erkek gönüllülerde (24 kişi) subkütan uygulanmasından sonra insülin aspart regüler insan insülininden daha hızlı elimine edilmiştir. Regüler insan insülini için 141 dakika olan ortalama yarılanma ömrü insülin aspart için 81 dakikadır.

### **Pediyatrik Popülasyon**

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

### **Geriatrik Popülasyon**

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 bireylerdekine benzerdir. Yani insülin aspart ile  $C_{max}$ , belirgin olarak daha erken ve daha yüksektir. Tip 2 diyabetli yaşlı bireylerde, tip 2 diyabetli daha genç bireylerde olduğu gibi, insülin aspartın  $t_{max}$ 'ı, insan insülinine göre belirgin olarak daha erken olmakla birlikte, hafifçe geç ortaya çıkabilir.

### **Karaciğer Yetmezliği:**

Child-Pugh skorlaması ile karaciğer fonksiyonu, normal ile ciddi derecede bozuk aralığında olan 24 hastada, insülin aspartın tek doz farmakokinetik çalışması gerçekleştirilmiştir. Child-Pugh skorunun, insülin aspartın AUC,  $C_{max}$  ve klerensi üzerinde görünür bir etkisinin olmadığı bulunmuştur. Dolayısıyla, karaciğer yetmezliği insülin aspartın farmakokinetik özelliklerini etkilememektedir ancak karaciğer yetmezliği olan bireylerde dikkatli glukoz takibi ve doz ayarlaması önerilmektedir.

### **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 AUC,  $C_{max}$  ve klerensi üzerinde görünür bir etkisinin olmadığı bulunmuştur. İnsülin aspartın, diyaliz tedavisi gerektiren böbrek yetmezliği olan hastalardaki farmakokinetiği araştırılmamıştır. İnsülin klerensi düşebileceğinden, bu hastalarda özel önlemler alınmalıdır. Ancak, diğer bütün insülinlerde olduğu gibi, özellikle diyaliz tedavisi alan hastalarda, insülin aspart her zaman bireysel gereksinimlere göre titre edilmelidir.

### **5.3 Klinik öncesi güvenlilik verileri**

Güvenlilik farmakolojisi, tekrarlayan doz toksisitesi, genotoksisite ve üreme 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**

İnsülin'e başka ilaçlar örneğin; tiyol veya sülfid içeren ilaçlar eklendiğinde insülin parçalanabilir.

### **6.3. Raf ömrü**

30 ay.  
Kullanılmakta olan FlexPen'in raf ömrü 4 haftadır.

### **6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler**

İnsülin preparatları buzdolabında, 2-8°C'de dondurucu kısmın uzağında saklanmalıdır. Dondurulmamalıdır. Işıktan korumak için, NovoRapid FlexPen'in kapağı kullanılmadığı durumlarda kapalı tutulmalıdır. Kullanılmaya başlanmış veya yedek olarak taşınan NovoRapid FlexPen'ler buzdolabında saklanmamalıdır. 30°C'nin altındaki oda sıcaklığında saklanmalıdır.

### **6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği**

Çok dozlu kullanıma hazır dolu enjeksiyon kalemi (plastik) içinde, piston (bromobutil kauçuk) içeren ve bir disk (bromobutil/poliizopren kauçuk) ile kapatılmış 3 ml solüsyon içeren bir cam (Tip 1) kartuş.

NovoRapid® FlexPen® 100 U/ml, 5 adet 3 ml'lik kullanıma hazır dolu enjeksiyon kalemi

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

NovoRapid FlexPen, sadece kendileri ile uyumlu ve kalemlerin güvenli ve etkili şekilde fonksiyon görmesini sağlayacak ürünlerle kombine şekilde kullanılmalıdır.

NovoRapid FlexPen yalnız bir kişinin kullanımı içindir. FlexPen yeniden doldurulmamalıdır.

NovoRapid FlexPen NovoFine S iğne uçları ile kullanılmak üzere tasarlanmıştır.

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.

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.

Belli bir zaman stabil kalmasına rağmen, belli bir miktar başlangıçta insülin infüzyon torbasının materyali ile adsorbe edilecektir. İnsülin infüzyonu sırasında kan glukozunun izlenmesi gereklidir.

Berrak ve renksiz görülmeyen NovoRapid kullanılmalıdır.

Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller "Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği" ve "Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmeliği"lerine 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  
Fax: 0 212 282 21 20

## **8. RUHSAT NUMARASI**

Ruhsat no: 112/13

## **9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ**

Ruhsat tarihi: 28.03.2002

Ruhsat yenileme tarihi: 25.12.2006

## **10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ**

25.07.2007