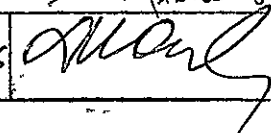


## **КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА**

**NovoRapid® FlexPen®**  
**НовоРapid™ ФлексПен®**





## 1. НАИМЕНОВАНИЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

НовоРапид ФлексПен 100 U/ml, инжекционен разтвор в предварително напълнена писалка.

## 2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Insulin aspart \*(инсулин аспарт)..... 100 U/ml  
\*произведен по рекомбинантна ДНК технология , *Saccharomyces cerevisiae*.

Една единица инсулин аспарт съответства на 6 pmol, 0.035 mg безсолен безводен инсулин аспарт.

За съдържанието на помощни вещества виж раздел 6.1.

## 3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Инжекционен разтвор.

Бистър, безцветен, воден разтвор.

## 4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

### 4.1 Терапевтични показания

Лечение на пациенти със захарен диабет.

### 4.2 Дозировка и начин на приложение

НовоРапид има по-бързо начало и по-кратка продължителност на действие в сравнение с бързодействащия човешки инсулин. Поради по-бързото си начало на действие, НовоРапид трябва да се инжектира непосредствено преди хранене. При необходимост НовоРапид може да се приложи и непосредствено след хранене.

НовоРапид трябва да се дозира индивидуално, съобразно със съветите на лекаря и в съответствие с нуждите на пациента. Трябва да се използва в комбинация с интермедиерен или дългодействащ инсулинов продукт, инжектирани поне веднъж дневно.

Индивидуалните инсулинови нужди при възрастни и деца обичайно са между 0.5 и 1.0 U/kg/дневно. При съобразено с храненето лечение, 50-70% от тези



нужди трябва да се осигуряват от НовоРапид, а останалата част от интермедиерен или дългодействащ инсулинов продукт.

НовоРапид се инжектира подкожно в коремната стена, бедрата, делтоидната или глутеалната област. Инжекционните места трябва да се редуват в рамките на дадена област. При подкожно инжектиране в коремната стена, началото на действието на инсулина е в рамките на 10-20 минути след инжекцията. Максимален ефект се достига между 1-ви и 3-ти час след инжекцията. Продължителността на действието му е 3 до 5 часа. Както и при другите инсулинови продукти, продължителността на действието варира в зависимост от дозата, мястото на инжектиране, кръвния ток, температурата и физическата активност. Както при всички инсулинови продукти, подкожното инжектиране в областта на корема осигурява по-бърза абсорбция в сравнение с другите места на инжектиране. По-бързото начало на действие в сравнение с бързодействащия човешки инсулин се запазва независимо от мястото на инжектиране.

Ако е необходимо НовоРапид може да се прилага и венозно (виж раздел 6.6), като тази манипулация се извършва от здравни специалисти.

НовоРапид може да се използва и в подходящи помпени системи за Продължителна Подкожна Инсулинова Инфузия (ППИИ). ППИИ се прилага в коремната стена. Местата на инфузия трябва да се редуват.

При приложение с инсулинови помпи НовоРапид не трябва да се смесва с друг инсулин.

Пациентите, използващи ППИИ трябва да бъдат подробно инструктирани за правилната употреба на помпената система (резервоар, катетер) (Виж раздел 6.6). Комплектът за инфузия (катетер и игла) трябва да се сменя според инструкциите от предоставената информация за продукта.

Пациентите, които прилагат НовоРапид с ППИИ трябва да разполагат с алтернативно инжекционно устройство в случай на повреда в помпата.

Нарушената бъбречна или чернодробна функция могат да намалят инсулиновите нужди на пациента.

Не са провеждани проучвания при деца на възраст под 2 години.

НовоРапид може да бъде предпочитан за приложение при деца пред разтворимия човешки инсулин, само в случаите, когато бързото начало на действие е от полза. Например във връзка с времето на инжектиране по отношение на храненията.

ФлексПен са предварително напълнени писалки, предназначени за употреба с игли НовоФайн с къса капачка. Кутията на тези игли е обозначена с "S". С



ФлексПен може да се инжектират от 1 до 60 единици с нарастване на дозата от 1 единица. При употреба трябва да се спазват инструкциите, придружаващи писалката.

#### 4.3 Противопоказания

- Хипогликемия
- Свръхчувствителност към инсулин аспарт или към някое от помощните вещества.

#### 4.4 Специални предупреждения и специални предпазни мерки при употреба

Инжектирането на недостатъчна доза инсулин или преустановяването на лечението, особено при инсулинозависим захарен диабет, могат да доведат до хипергликемия и диабетна кетоацидоза; състояния, които са потенциално животозастрашаващи.

При пациенти, при които гликемичният контрол е значително подобрен, например чрез интензифицирано инсулиново лечение, може да се наблюдава промяна в обичайните предупредителни признаци за хипогликемия, и те трябва съответно да бъдат обучени по този въпрос.

Следствие от фармакодинамиката на бързодействащите инсулинови аналози е вероятността от по-ранна поява на хипогликемия след инжектирането в сравнение с разтворимия човешки инсулин.

НовоРапид трябва да се инжектира непосредствено преди хранене. Бързото му начало на действие трябва да се има предвид при пациенти със съпътстващи заболявания или прием на медикаменти, при които се очаква забавена абсорбция на храната.

Съпътстващи заболявания, особено инфекции, обичайно увеличават инсулиновите нужди на пациента.

Когато пациентите преминават на друг вид инсулинов продукт ранните предупредителни симптоми на хипогликемия са по-слабо изразени или различни от тези при предишното инсулиново лечение.

Прехвърлянето на даден пациент на нов вид инсулинов продукт трябва да се прави под стриктен медицински контрол. Смяната на концентрацията, търговската марка, вида (животински, човешки, човешки инсулинов аналог) и/или метода на производство могат да доведат до промяна в дозата. Пациентите, които са на НовоРапид, могат да имат нужда от повече инжекции дневно или от промяна на дозата в сравнение с тази на обичайните си инсулини. Когато се налага нагласяване на дозата, това може да стане още при първата инжекция или през първите няколко седмици или месеци.



Пропускането на хранене или непланирана, тежка физическа активност могат да доведат до хипогликемия.

Нагласяне на дозата може да е необходимо, ако пациентите увеличат физическата си активност или променят диетата си. Физическа активност проведена непосредствено сред хранене може да увеличи риска от хипогликемия.

НовоРapid съдържа метакрезол, който в редки случаи може да предизвика алергични реакции.

#### **4.5 Лекарствени взаимодействия и други форми на взаимодействие**

Известно е, че голям брой лекарствени продукти оказват влияние върху метаболизма на глюкозата.

Следните вещества могат да намалят инсулиновите нужди на пациента: перорални хипогликемиращи средства (ПХС), октреотид, инхибитори на моноаминоксидазата (MAO), неселективни бета-адренергични блокери, ACE-инхибитори (инхибитори на ангиотензин конвертиращия ензим), салицилати, алкохол, анаболни стероиди и сулфонамиди.

Следните вещества могат да увеличат инсулиновите нужди на пациента: орални контрацептиви, тиазиди, глюкокортикоиди, тиреоидни хормони, симпатомиметици и даназол.

Бета-блокери могат да маскират признаците на хипогликемия.

Алкохолът може да усили и да удължи хипогликемиращото действие на инсулина.

#### **4.6 Бременност и кърмене**

Клиничният опит с НовоРapid при бременност е ограничен.

Проучвания при животни не са показали никаква разлика между НовоРapid и човешки инсулин по отношение на ембриотоксичност или тератогенност.

Препоръчва се интензивно наблюдение на жените с диабет по време на цялата бременност и когато се планира бременност. Инсулиновите нужди обикновено спадат през първия триместър и се увеличават през втория и третия триместър.

Няма ограничения за прилагането на НовоРapid по време на кърмене. Инсулиновото лечение на кърмещата майка не е свързано с риск за бебето. Може, обаче да се наложи корекция на дозата на НовоРapid.



#### 4.7 Влияние върху способността за шофиране и работа с машини

Способността на пациента да се концентрира и да реагира може да се наруши при хипогликемия. Това може да е свързано с риск в ситуации, когато тези способности са от особена важност (например шофиране на кола или работа с машини).

Пациентите трябва да бъдат обучени да вземат предпазни мерки с цел избягване на хипогликемия по време на шофиране. Това е особено важно при пациенти, при които е намален или загубен усета за разпознаване на предупредителните признаци на хипогликемия, или които имат чести хипогликемии. В такива ситуации трябва да се прецени целесъобразността за шофиране.

#### 4.8 Нежелани лекарствени реакции

Нежеланите лекарствени реакции при пациентите приемачи НовоРапид са основно дозо-зависими и се дължат на фармакологичния ефект на инсулина. Както и при другите инсулинови продукти, хипогликемията е най-често настъпващата нежелана реакция. Тя може да настъпи ако инсулиновата доза е прекалено висока спрямо инсулиновите нужди. Тежката хипогликемия може да доведе до изпадане в безсъзнание и/или гърчове и може да предизвика временно или трайно увреждане на мозъчната функция или дори смърт. В клинични проучвания и при търговска употреба честотата варира в зависимост от популацията и от режима на дозиране, поради което не може да бъде представена специфична честота. В клинични проучвания общата честота на хипогликемията при пациентите лекувани с инсулин аспарт не се различава от тази при човешки инсулин.

По-долу са изброени според честотата си, нежеланите лекарствени реакции от клинични проучвания, сметени за свързани с инсулин аспарт. Честотата е дефинирана, както следва: нечести ( $>1/1\ 000$ ,  $<1/100$ ) и редки ( $>1/10\ 000$ ,  $<1/1\ 000$ ). Изолираните спонтанни случаи са определени като много редки ( $<1/10\ 000$ ).

##### *Нарушения на имунната система*

Нечести – Уртикария, обрив, екзантем

##### *Много редки – Анафилактични реакции*

Симптомите на системна свръхчувствителност могат да включват генерализиран кожен обрив, сърбеж, потене, гастроинтестинални нарушения, ангионевротичен едем, трудности при дишане, сърцебиене и понижено кръвно налягане. Генерализираните реакции на свръхчувствителност са потенциално животозастрашаващи.

##### *Нарушения на нервната система*



Редки – Периферна невропатия

Бързото подобрене на кръвно-захарния контрол може да доведе до състояние наречено "остра болкова невропатия", което обичайно е преходно.

*Очни нарушения*

Нечести – Рефракционни аномалии

При започването на инсулинова терапия могат да възникнат рефракционни аномалии. Обикновено тези симптоми са с преходен характер.

Нечести – Диабетна ретинопатия

Дълготрайно подобрения гликемичен контрол намалява риска от прогресия на диабетната ретинопатия. Независимо от това, интензифицирането на инсулиновото лечение с бързо подобрене на гликемичния контрол може да доведе до временно влошаване на диабетната ретинопатия.

*Нарушения на кожата и подкожната тъкан*

Нечести - Липодистрофия

Липодистрофия може да възникне на мястото на инжектиране в следствие на нередуване на инжекционните места в дадена област.

Нечести – Локална свръхчувствителност

Локални реакции на свръхчувствителност (зачервяване, подуване и сърбеж на мястото на инжектиране) могат да възникнат по време на инсулиновото лечение. Тези реакции обикновено са преходни и по правило изчезват при продължаване на лечението.

*Общи нарушения и такива свързани с мястото на инжектиране*

Нечести – Оток

При започване на инсулиновата терапия може да възникне едем. Тези симптоми обикновено са с преходен характер.

#### 4.9 Предозиране

При инсулина е трудно да се дефинира предозиране, при все това хипогликемията може да прогресира в последователни фази, ако са приложени прекалено високи дози спрямо нуждите на пациента:

- Леката хипогликемия се лекува с прием на глюкоза или продукти, съдържащи захар през устата. Поради това се препоръчва пациентите с диабет винаги да носят със себе си продукти, съдържащи захар. Тежката хипогликемия, когато пациентът е в безсъзнание, може да бъде овладяна с глюкагон (0.5 до 1 mg), инжектиран мускулно или подкожно от обучен човек, или с инжектиране на глюкоза венозно от медицинско лице. Трябва да се инжектира венозно глюкоза, когато пациентът не реагира на глюкагон в



рамките на 10 до 15 минути. При идване на пациента в съзнание се препоръчва прием на въглехидрати през устата, за да се избегне нова хипогликемия.

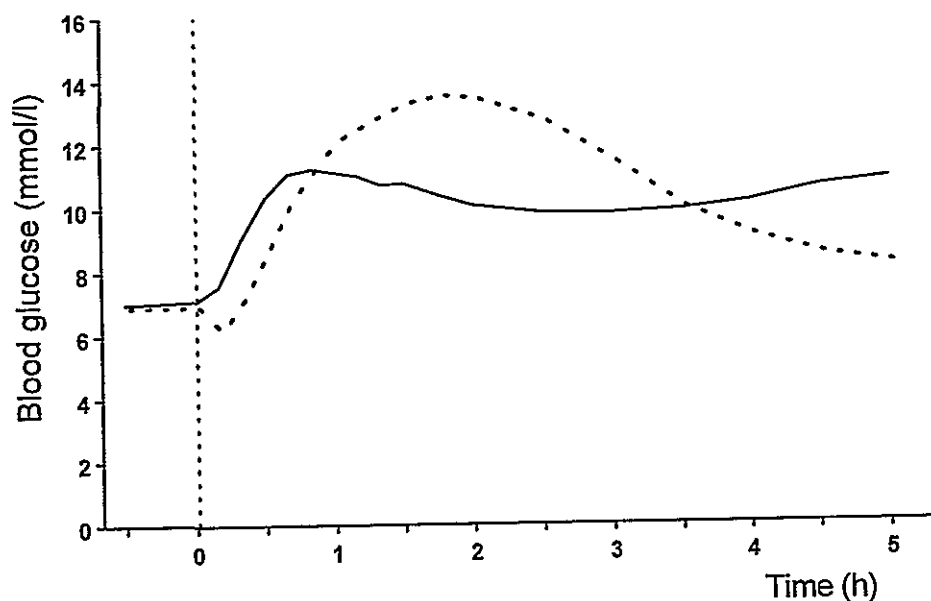
## 5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ ДАННИ

### 5.1 Фармакодинамични данни

Фармакотерапевтична група: инсулини и аналози, бързодействащи. АТС код А10А В05.

Снижаваният кръвната захар ефект на инсулина настъпва, когато молекулите му се свържат с инсулинови рецептори върху мускулните и мастните клетки, при което се улеснява навлизането на глюкозата, а едновременно с това се потиска и освобождаването на глюкоза от черния дроб.

НовоРapid има по-бързо начало на действие в сравнение с бързодействащия човешки инсулин, което води до по-ниски стойности на кръвната глюкоза в първите четири часа след хранене. НовоРapid има по-кратка продължителност на действие в сравнение с бързодействащия човешки инсулин след подкожно инжектиране.



Фигура 1. Стойности на кръвната захар след еднократно инжектиране на НовоРapid непосредствено преди хранене (плътната крива) или на бързодействащ човешки инсулин, инжектиран 30 минути преди хранене (пунктираната крива) при пациенти със захарен диабет тип 1.

При подкожно приложение, началото на действието на НовоРapid ФлексПен настъпва в рамките на 10-20 минути след инжектирането. Максималният му





ефект е между 1-ви и 3-ти час след инжекцията. Продължителността на действието му е 3 до 5 часа.

*Възрастни.* Клинични проучвания при пациенти с диабет тип 1 са установили по-ниска постпрандиална кръвна захар при инжектиране на НовоРапид в сравнение с бързодействащ човешки инсулин (Фиг.1). В две дългосрочни отворени проучвания при пациенти с диабет тип 1, включващи съответно 1070 и 884 пациента, НовоРапид е снижил нивото на гликирания хемоглобин с 0.12 % [95% C.I. 0.03; 0.22 ] и с 0.15 % [95% C.I. 0.05; 0.26] в сравнение с човешки инсулин; разлика със съмнителна клинична значимост.

*Деца и подрастващи.* Клинично проучване, сравняващо препрандиалния бързодействащ човешки инсулин с постпрандиалния инсулин аспарт е проведено при малки деца (20 пациенти на възраст от 2 до под 6 години, изучавани в продължение на 12 седмици, сред които четири на възраст под 4 години) и проучване с единична доза PK/PD е проведено при деца (6-12 години) и подрастващи (13-17 години). Фармакодинамичния профил на инсулин аспарт при деца е подобен на този при възрастни.

Клинични проучвания при пациенти с диабет тип 1 са установили намален риск от нощна хипогликемия при инжектиране на инсулин аспарт в сравнение с бързодействащ човешки инсулин. Рискът от дневна хипогликемия не се е увеличил значително.

Инсулин аспарт е еквипотентен с бързодействащия човешки инсулин на моларна основа.

## 5.2 Фармакокинетични данни

При НовоРапид заместването на аминокиселината пролин с аспаргинова киселина на позиция В28 снижава тенденцията към образуване на хексамери, която се наблюдава при бързодействащия човешки инсулин. Поради това НовоРапид ФлексПен се абсорбира много по-бързо от подкожния слой в сравнение с бързодействащия човешки инсулин.

Времето за достигане на максимална концентрация е средно половината от това на бързодействащия човешки инсулин. Средна максимална плазмена концентрация от  $492 \pm 256$  pmol/l е достигната 40 (интерквартилен обхват: 30-40) минути след подкожно инжектиране на 0.15 U/kg телесно тегло при пациенти с диабет тип 1. Инсулиновите концентрации са се върнали до изходните около 4 до 6 часа след инжектирането. Скоростта на абсорбцията е била до известна степен по-забавена при пациенти с диабет тип 2, водейки до по-ниска  $C_{max}$  ( $352 \pm 240$  pmol/l) и по-късно  $t_{max}$  (60 (интерквартилен обхват: 50-90) минути). Интраиндивидуалното вариране на времето за достигане на максималната концентрация е значимо по-ниско при НовоРапид в сравнение с



бързодействащия човешки инсулин, докато интраиндивидуалното вариране по отношение на  $C_{max}$  за НовоРапид е по-голямо.

Фармакокинетиката не е проучена при възрастни пациенти и при пациенти с нарушена бъбречна или чернодробна функция.

*Деца и подрастващи.* Фармакокинетичните и фармакодинамичните свойства на НовоРапид са проучени при деца (6-12 г.) и подрастващи (13-17 г.) с диабет тип 1. Инсулин аспарт се е абсорбирал бързо при двете възрастови групи, със сходно  $t_{max}$  както при възрастните.  $C_{max}$ , обаче се е различавала между възрастовите групи, подчертавайки важноста на индивидуалното дозиране на НовоРапид.

### 5.3 Предклинични данни за безопасност

В проучвания *in vitro*, включващи свързване с рецептори за инсулин и IGF-1 и ефекти върху клетъчния растеж, действието на инсулин аспарт е наподобявало твърде много това на човешкия инсулин. Проучванията са показали също, че дисоциацията след свързването с инсулиновия рецептор на инсулин аспарт е еквивалентна на тази на човешкия инсулин. Остри, едномесечни и дванадесетмесечни проучвания за токсичност не са установили никакви клинично значими данни за токсичност.

## 6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

### 6.1 Списък на помощните вещества

Glycerol  
Phenol  
Metacresol  
Zinc chloride  
Disodium phosphate dihydrate  
Sodium chloride  
Hydrochloric acid и/или Sodium hydroxide (за нагласяване на pH)  
Water for injections

### 6.2 Несъвместимости

Вещества, добавени към инсулина, могат да доведат до разграждането му, например когато лекарствения продукт съдържа тиол или сулфити.

### 6.3 Срок на годност

30 месеца.

Срокът на годност при употреба е 4 седмици.



## 6.4 Специални мерки при съхранение

Съхранявайте в хладилник (2°C - 8°C). Да не се замразява.  
Съхранявайте НовоРапид ФлексПен с капачката, когато не го използвате, за да го предпазите от светлина.

НовоРапид ФлексПен, който се използва в момента или се носи като резервен:  
Да не се замразява. Да не се съхранява при температура над 30 °C.

## 6.5 Вид и съдържание на опаковката

Стъклен (Тип 1) патрон, с бутало (бромбутилова гума) и затворен с пръстен (бромбутил/ полиизопренова гума) съдържащ 3 ml разтвор в многодозова предварително напълнена писалка за еднократна употреба с инжектиращото устройство (от пластмаса).

Опаковки от 1, 5 или 10 предварително напълнени писалки.

Не всички опаковки могат да се предлагат на пазара

## 6.6 Указания за употреба

НовоРапид ФлексПен трябва да се използва в комбинация само със съвместими продукти, които позволяват правилното и безопасното функциониране на писалките.

НовоРапид ФлексПен е само за индивидуална употреба. НовоРапид ФлексПен не трябва да се пълни повторно.

Иглите НовоФайн **S** са предназначени за употреба с НовоРапид ФлексПен.

НовоРапид може да се използва с инфузионни системи (ППИИ), както е описано в раздел 4.2. Катетрите, чиято вътрешна повърхност е направена от полиетилен или полиолефин, са доказано съвместими за употреба с помпите.

При венозна употреба инфузионните системи с НовоРапид 100 U/ml при концентрация на инсулин аспарт от 0.05 U/ml до 1.0 U/ml са стабилни при стайна температура за 24 часа в инфузионни разтвори (в полипропиленови банки) 0.9% натриев хлорид, 5% декстроза или 10% декстроза, включващи 40 mmol/l калиев хлорид.

Макар и стабилен във времето, определено количество инсулин се абсорбира първоначално от инфузионните банки. По време на инсулиновата инфузия е необходимо мониториране на кръвната захар.

Разтворът на НовоРапид не трябва да се използва, ако не е бистър и безцветен.



## **7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

NovoNordisk A/S  
Novo Allé  
DK-2880 Bagsvaerd  
Denmark

## **8. НОМЕР В РЕГИСТЪРА НА ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ**

20000127

## **9. ДАТА НА ПЪРВОТО РАЗРЕШЕНИЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО**

Дата на първо разрешение: 05.06.2000

Дата на подновяване на разрешението: 26.07.2005

## **10. ДАТА НА ПРОМЯНА В ТЕКСТА**

22.02.2006

