

**ЗБИРЕН ИЗВЕШТАЈ СО ОСОБИНИТЕ НА ЛЕКОТ**  
**НовоРapid® вијала 100 единици/ml**  
**НовоРapid® Пенфил 100 единици/ml**  
**НовоРapid® ФлексПен 100 единици/ml**

## 1. ИМЕ НА МЕДИЦИНСКИОТ ПРЕПАРАТ

НовоРапид® 100 единици/ml, раствор за инјектирање во вијала  
НовоРапид® Пенфил 100 единици/ml, раствор за инјектирање во патрон  
НовоРапид® ФлексПен 100 единици/ml, раствор за инјектирање во претходно  
наполнето пенкало

## 2. КВАЛИТАТИВЕН И КВАНТИТАТИВЕН СОСТАВ

### НовоРапид® вијала

1 ml раствор содржи 100 единици инсулин аспарт\*(еквивалентено на 3.5 mg). 1  
вијала содржи 10 ml еквивалентни на 1000 U.

### НовоРапид® Пенфил

1 ml раствор содржи 100 единици инсулин аспарт\* (еквивалентено на 3.5 mg).  
1 патрон содржи 3 ml еквивалентни на 300 единици.

### НовоРапид® ФлексПен

1 ml раствор содржи 100 единици инсулин аспарт\*(еквивалентено на 3.5 mg).  
1 наполнето инјекциско пенкало содржи 3 ml еквивалентни на 300 единици.

\*Insulin aspart е добиен од *Saccharomyces cerevisiae* со рекомбинантна ДНК  
технологија.

За цел список со помошни супстанции, видете го делот 6.1.

## 3. ФАРМАЦЕВТСКА ФОРМА

Раствор за инјектирање.

Растворот е бистар, безбоен и воден.

## 4. КЛИНИЧКИ ОСОБЕНОСТИ

### 4.1 Терапевтски индикации

НовоРапид® е индициран за терапија на пациенти со дијабетес мелитус кај возрасни,  
адолесценти и деца на возраст од 1 години и повеќе.

### 4.2 Позологија и начин на примена

#### Позологија

Јачината на инсулинските аналози, вклучувајќи го и инсулин аспарт, се изразува во  
единици, додека јачината на хуманите инсулини се изразува во интернационални  
единици.

Дозирањето на НовоРапид® е индивидуално и е определено во согласност со  
потребите на пациентот. Нормално би требало да се користи во комбинација со  
инсулин со средно или долго дејство. Освен тоа, НовоРапид® може да се користи за  
континуирана супкутана инсулинска инфузија (CSII) во пумпен систем.

Исто така може да се администрира интравенозно од страна на доктор или други  
здравствени работници, ако е апликабилно.

Се препорачува редовен мониторинг на глукозата во крвта и прилагодување на дозата на инсулин за да се постигне оптимална гликемиска контрола.

Индивидуалната потреба од инсулин кај возрасни и деца вообичаено е меѓу 0,5 и 1,0 единици/kg/дневно. При лекувањето поврзано со оброци, 50-70% од потребниот инсулин може да се обезбеди со НовоРапид<sup>®</sup>, а остатокот со инсулин со средно или со долго дејство.

Прилагодување на дозата може да е исто така неопходно доколку пациентите ја зголемат нивната физичката активност, го променат нивниот вообичаен режим на исхрана или за време на придружни болести.

#### Посебна група на пациенти

##### *Постари (≥ 65 години старост)*

НовоРапид<sup>®</sup> може да се користи кај постари пациенти.

Кај постари пациенти треба да се интензивира мониторирањето на гликемија и дозата на инсулин аспарт да се прилагоди според индивидуалните потреби.

##### *Ренално и хепатално нарушување*

Реналното или хепаталното нарушување може да ги намалат потребите за инсулин на пациентите. Кај пациентите со ренално или хепатално нарушување треба да се интензивира мониторирањето на гликемија и дозата на инсулин аспарт да се прилагоди според индивидуалните потреби.

##### *Педијатриска популација*

НовоРапид<sup>®</sup> може да се употребува кај деца и адолесценти на возраст од 1 години и повеќе, со предност во однос на солубилниот хуман инсулин, во случај кога би било подобро ефектот од инсулинот да започне побргу. На пример инјектирање за време околу оброкот.

Безбедноста и ефикасноста на НовоРапид<sup>®</sup> кај деца на возраст под 1 години не е потврдена. Не се достапни податоци за тоа.

#### **Префрлување од други инсулински медицински препарати**

Кога се префрла од друг инсулински медицински производ, може да биде потребно прилагодување на дозата на НовоРапид<sup>®</sup> и на дозата на базалниот инсулин. НовоРапид<sup>®</sup> има побрзо почетно и пократко дејствување отколку солубилниот хуман инсулин. Кога се инјектира супкутанно во абдоминалниот сид, почетокот на дејството започнува во рок од 10-20 минути од инјектирањето. Максималниот ефект се постигнува помеѓу 1 и 3 часа по инјектирањето. Времетраењето на дејството е 3 до 5 часа.

Внимателно мониторирање на гликемијата се препорачува за време на префрлувањето и за време на иницијалните недели потоа (видете го делот 4.4).

#### **Начина на администрација**

НовоРапид<sup>®</sup> е брзо –дејствувачки инсулински аналог.

НовоРапид<sup>®</sup> се применува супкутанно со инјектирање во абдоминалниот сид, натколеницата, надлактицата, делтоидната или глутеалната регија. Местата на инјектирање треба да се менуваат во рамките на истата регија со цел да се намали ризикот од липодистрофија и кожна амилоидоза (погледнете ги деловите 4.4 и 4.8). Супкутаното инјектирање во абдоминалниот сид резултира со побрза апсорпција во

однос на другите места на инјектирање. Споредено со солубилните хумани инсулини, побрзиот почеток на дејство на НовоРапид® се одржува независно од местото на инјектирање. Времетраењето на дејството може да се менува зависно од дозата, местото на инјектирање, циркулацијата, температурата и степенот на физичката активност.

Поради брзиот почеток на дејство, НовоРапид® треба воглавно да се дава непосредно пред оброкот. Кога е неопходно, НовоРапид® може да се дава и веднаш после оброк.

#### *Континуирана Супкутана Инсулинска Инфузија(CSII):*

НовоРапид® може да се користи во пумпни системи соодветни за инсулинска инфузија. CSII треба да се применува во абдоминалниот сид. Инфузиските места треба да се менуваат.

Кога се користи со инсулинска инфузиона пумпа, НовоРапид® не треба да се меша со други инсулински медицински препарати.

Пациентите кои ја користат CSII треба сеопфатно да се обучат за употреба на пумпен систем, како и на употреба на соодветниот резервоар и цевка за пумпа (видете го делот 6.6). Инфузискиот сет (цевка и канила) треба да се смени во согласност со упатствата наведени во информациите за препаратот, што се приложени заедно со инфузиониот сет.

Пациентите кои употребуваат НовоРапид® со CSII мораат да имаат достапен резервен метод на испорака на инсулин во случај пумпниот систем да не функционира.

#### *Интравенска употреба*

Ако е неопходно, НовоРапид® може исто така да се применува интравенски што треба да биде извршено од страна на медицински лица.

За интравенска употреба, инфузионите системи со НовоРапид® 100 U/ml при концентрации од 0,05 единици/ml до 1,0 единици/ml инсулин аспарт во инфузиони течности 0,9% натриум хлорид, 5% декстроza или 10% декстроza вклучувајќи и 40 mmol/l калиум хлорид, со употреба на полипропиленски инфузиони кеси, кои се стабилни на собна температура во време од 24 часа.

И покрај тоа што се временски стабилни, одредена количина на инсулин ќе биде иницијално апсорбирана во материјалот на инфузионата кеса. Мониторинг на гликемијата е неопходен за време на инсулинската инфузија.

#### НовоРапид® вијала

##### *Администрација со шприц*

НовоРапид® вијалите се користат со инсулински шприцови, со соодветната скала за единици. Види дел 6.2.

#### НовоРапид® Пенфил

##### *Администрација со инсулински систем за испорака*

НовоРапид® Пенфил® е дизајниран за употреба со Ново Нордиск инсулинските системи за испорака и НовоФаин® или НовоТвист® иглите.

#### НовоРапид® ФлексПен

##### *Администрација со ФлексПен®*

НовоРапид® ФлексПен® е претходно наполнето инсулинско пенкало дизајнирано за употреба со НовоФаин® или НовоТвист® иглите за еднократна употреба со должина до 8 mm. ФлексПен® испорачува 1 до 60 единици во поделоци од по 1 единица.

### **4.3 Контраиндикации**

Пречувствителност на активната супстанција или на која било од помошните супстанции (видете го делот 6.1)

### **4.4 Посебни предупредувања и мерки на претпазливост при употреба**

Пред патување во различни временски зони, пациентот треба да се консултира со лекар, затоа што ова може да значи дека пациентот ќе треба да ги земе инсулинот и оброците во различно време.

#### **Хипергликемија**

Несоодветното дозирање или прекин на третманот, особено кај дијабетес тип 1, може да доведат до хипергликемија и дијабетична кетоацидоза.

Вообичаено првите симптоми на хипергликемија се јавуваат постепено, во текот на повеќе часови или денови. Тие вклучуваат: жед, зачестено мокрење, чувство на гадење, повраќање, чувство на сонливост, црвена сува кожа, сува уста, губиток на апетит и здив со мирис на ацетон. Кај дијабетес тип 1, нетретираните состојби на хипергликемија на крајот доведуваат до дијабетична кетоацидоза, што е потенцијално летална.

#### **Хипогликемија**

Пропуштањето на оброк или непланирана напорна физичка активност може да доведе до хипогликемија. Особено кај деца, мора да се внимава инсулинската доза да соодветствува (посебно при базал-болус режимот) со земената храна, физичката активност и моменталните нивоа на глукоза во крв, за да се минимизира ризикот од хипогликемија.

Хипогликемија може да се појави доколку инсулинската доза е превисока во однос на инсулинските потреби (видете ги деловите 4.8 и 4.9). Во случај на хипогликемија или при сомневање за хипогликемија, НовоРапид® не смее да се инјектира. По стабилизирањето на гликемијата кај пациентот, треба да се разгледа потребата за прилагодување на дозата (видете го делот 4.8 и 4.9).

Пациентите чијашто контрола на гликемијата е значително подобрена, на пр. преку интензивирани инсулинска терапија, може да почувствуваат промена во нивните вообичаени предупредувачки симптоми на хипогликемија и треба да бидат соодветно советувани. Вообичаените предупредувачки симптоми може да исчезнат при долготраен дијабетес.

Последица на фармакодинамиката на инсулинските аналози со брзо дејство е тоа што хипогликемијата може да се појави побрзо по инјектирањето во споредба со солубилните хумани инсулини.

Со оглед на тоа дека НовоРапид® треба да се применува во непосредна врска со оброкот, треба да се земе предвид брзиот почеток на дејство кај пациентите со пропратни заболувања или третман, каде што може да се очекува одложена апсорбција на храната.

Пропратните заболувања, особено инфекциите и состојбите на треска, обично ја зголемуваат потребата на пациентите од инсулин. Пропратните заболувања на бубрезите, црниот дроб или надбубрежната, хипофизата и тиреоидната жлезда може да доведат до потреба од промени во инсулинската доза.

Кога пациентите се префрлаат помеѓу различни типови на инсулински медицински препарати, раните предупредувачки симптоми на хипогликемија можат да се променат или да бидат помалку нагласени од оние што пациентите ги почувствувале со претходниот инсулин.

### **Префрлување од други инсулински медицински препарати**

Префрлањето на пациентот на друг вид или марка инсулин треба да се изведе под строг лекарски надзор. Промената на јачината, марката (производителот), типот, потеклото (животински, хуман инсулин или хуман инсулински аналог) и/или методот на производство (рекомбинантна ДНК наспроти инсулин од животински потекло) може да доведе до потреба за промена на дозата. Пациентите кои се префрлени на терапија со НовоРапид® од друг тип на инсулин може да имаат потреба од зголемен број на дневни инјектирања или промена на дозата во однос на онаа на нивните вообичаени инсулински медицински препарати. Ако е потребно прилагодување, тоа може да се случи со првата доза или во текот на првите неколку недели или месеци.

### **Реакции на местата на инјектирање**

Како и секоја друга инсулинска терапија, реакциите на местата на инјектирање може да се појават и да вклучат болка, црвенило, осип, инфламација, модринки, оток и чешање. Континуираното ротирање на местата на инјектирање во дадена регија го намалува ризикот од развој од овие реакции. Реакциите вообичаено се повлекуваат од неколку дена до неколку недели. Во ретки случаи, реакциите на местата на инјектирање може да побараат дисконтинуација на НовоРапид®.

Нарушувања на кожата и поткожното ткиво

Пациентите мора да бидат советувани да вршат континуирана ротација на местото на инјектирање за да го намалат ризикот од развој на липодистрофија и кожна амилоидоза. Постои потенцијален ризик од одложена апсорпција на инсулинот и влошена гликемиска контрола по инсулински инјекции на места со овие реакции. Пријавено е дека ненадејна промена на местото на инјектирање во место коешто не е афектирано може да резултира со хипогликемија. Се препорачува следење на нивото на шеќерот во крвта по промена на местото на инјектирање од афектирано место во место коешто не е афектирано и може да се земе предвид прилагодување на дозата на антидијабетичните лекови.

### **Комбинација на НовоРапид® со пиоглитазон**

Случаи на срцева слабост беа пријавени кога пиоглитазон беше користен во комбинација со инсулин, особено кај пациентите со ризик фактори за развој на кардијална срцева слабост. Ова треба да се има предвид доколку се разгледува третман со комбинација од пиоглитазон и НовоРапид®. Доколку се користи оваа комбинација, пациентите треба да се следат за знаци и симптоми на срцева слабост, пораст на тежината и едем. Пиоглитазонот треба да се прекине доколку се појави влошување на кардијалните симптоми.

### **Избегнување на случајни мешања/грешки при употреба на терапија**

Пациентите мора да бидат обучени пред секое инјектирање да ја проверат етикетата на инсулинот, за да се избегне случајно мешање помеѓу НовоРапид® и другите инсулински производи.

### **Инсулински антитела**

Инсулинската администрација може да предизвика создавање на инсулински антитела. Во ретки случаи, присуството на овие инсулински антитела може да доведе до неопходно прилагодување на инсулинската доза со цел да се корегира тенденцијата за хипер или хипогликемија.

#### Следливост

Со цел да се подобри следливоста на биолошките медицински производи, името и бројот на серија на администрираниот производ треба да се забележи.

### **4.5 Интеракции со други медицински препарати и други форми на интеракција**

За извесен број на лекови се знае дека имаат дејство врз метаболизмот на гликозата.

Следните супстанции можат да ја намалат потребата од инсулин кај пациентот: орални антидијабетични лекови, инхибитори на моноамино оксидаза (MAO – инхибитори), бета блокатори, инхибитори на ангиотензин конвертирачкиот ензим (ACE) инхибитори, салицилати, алкохол, анаболни стероиди и сулфонамиди.

Следните супстанции можат да ја зголемат потребата од инсулин кај пациентот: орални контрацептиви, тиазиди, глукокортикоиди, тиреоидни хормони, симпатомиметици, хормон на раст и даназол.

Бета-блокаторите може да ги маскираат симптомите на хипогликемија.

Октреотид/лантреотид може да ја зголемат или намалат потребата од инсулин.

Алкохолот може да го интензивира или да го редуцира хипогликемиското дејство на инсулинот.

### **4.6 Плодност, бременост и лактација**

#### **Бременост**

НовоРапид® (инсулин аспарт) може да се употребува за време на бременост. Податоците од две рандомизирани контролирани клинички студии (322 и 27-те изложени бремености) не индицираа на ниту едно несакано дејство од инсулин аспарт на бременоста или на здравјето на фетусот/новороденчето споредено со хуманиот инсулин (видете го делот 5,1).

Интензивираната гликемиска контрола и следење на бремените жени со дијабетес (Тип 1 дијабетес, тип 2 дијабетес или гестациски дијабетес) се препорачува за време на бременоста и при планирање на бременост. Потребите од инсулин обично се намалуваат во првиот триместар, а потоа се зголемуваат во текот на вториот и третиот триместар. После породувањето, потребата од инсулин рапидно се враќа на нивоата пред бременоста.

#### **Доење**

Нема ограничување во однос на третманот со НовоРапид® за време на доењето. Инсулинскиот третман на мајката што дои не претставува никаков ризик за бебето. Сепак, дозата на НовоРапид® можеби ќе треба да се прилагоди.

#### **Плодност**

Студиите за репродукција кај животните не укажаат на постоење разлика меѓу инсулин аспарт и хуманиот инсулин во однос на плодноста.

#### 4.7 Влијание врз способноста за возење и користење машини

Способноста на пациентот да се концентрира и реагира може да биде нарушена како резултат на хипогликемијата. Ова може да претставува ризик во ситуации каде овие способности се од особено значење (на пр. возење автомобил или управување со машина).

На пациентите треба да им се советува да преземат мерки на претпазливост за да избегнат хипогликемија за време на возење. Ова е особено важно за оние кои што имаат намалена или отсутна свесност за предупредувачките знаци на хипогликемија или имаат чести епизоди на хипогликемија. Во овие околности треба да се разгледа дали да се препорача возење.

#### 4.8 Несакани дејства

##### Збирно резиме на безбедносниот профил

Несаканите дејства од лекот забележани кај пациенти кои употребуваат НовоРапид® се главно поради фармаколошкиот ефект на инсулинот.

Најчесто пријавено несакани дејство во тек на терпијата е хипогликемијата. Честотата на хипогликемија може да варира од популацијата на пациентот, дозниот режим и нивото на гликемиската контрола (Ве молиме погледнете го делот 4.8 Опис на селектирани несакани дејства).

На почетокот од инсулинскиот третман, рефракциони аномалии, едем и реакции на местото на инјектирање (болка, црвенило, уртикарија, инфламација, модринки, потење и чешање на местото на инјектирање) може да се појават. Овие реакции се најчесто од транзиторна природа. Брзото подобрување на контролата на гликемијата може да е поврзано со акутна болна невропатија, која вообичаено е повратна. Интензификацијата на инсулинската терапија со нагло подобрување на гликемиската контрола може да биде поврзано со привремено влошување на дијабетичната ретинопатија, додека долготрајната подобрена гликемска контрола го намалува ризикот од прогресија на дијабетична ретинопатија.

##### Табеларен приказ на несаканите дејства

Несаканите дејства кои се наведени подолу се базираат на податоците од клиничките студии согласно фреквенцијата на MedDRA честота и Систем органската класа. Категориите на честотата се дефинирани според следнава вобичаеност: Многу вообичаено ( $\geq 1/10$ ); вообичаено ( $\geq 1/100$  до  $< 1/10$ ); невообичаено ( $\geq 1/1.000$  до  $< 1/100$ ); ретко ( $\geq 1/10.000$  до  $< 1/1.000$ ); многу ретко ( $< 1/10.000$ ), непознато (не може да се пресмета од достапните податоци).

Нарушувања на имуниот систем	Невообичаено – Уртикарија, исип, ерупции Многу ретко – Анафилактични реакции*
Нарушувања на метаболизмот исхраната	Многу вообичаено – Хипогликемија*
Нарушувања на нервниот ситем	Ретко – Периферна невропатија (болна невропатија)
Нарушување во видот	Невообичаено – Рефракциони нарушувања



	Невообичаено – Дијабетична ретинопатија
Нарушување на кожата и поткожно ткиво	Невообичаено – Липодистрофија*
	Непознато - Кожна амилоидоза†
Општи нарушувања и состојби на местата на администрација	Невообичаено –Реакции на местото на инјектирање
	Невообичаено – Едем

\*видете го делот 4.8 Опис на селектирани несакани дејства

†ADR од постмаркетиншки извори.

### Опис на селектираните несакани дејства

#### *Анафилактички реакции:*

Појавата на генерализирани хиперсензитивни реакции (вклучувајќи и генерализиран кожен исип, чешање, потење, гастроинтестинални тегоби, ангионеуротски едем, потешкотии во дишењето, срцебиење и намалување на крвниот притисок) се многу ретки, но можат да бидат потенцијално животни загрозувачки.

#### *Хипогликемија:*

Најчесто пријавено несакано дејство е хипогликемијата. Може да се појави во колку инсулинската доза е многу висока во однос на потребата од инсулин. Тешка хипогликемија може да доведе до губење на свеста и/или конвулзии и може да резултира со привремено или трајно оштетување на мозокот или дури со смрт. Симптомите за хипогликемија најчесто се појавуваат ненадејно. Може да се манифестираат со ладно потење, бледојолтеникава боја на кожата, замор, анксиозност или тремор, невообичаен умор или слабост, конфузија, потешкотии во концентрирањето, зашеметеност, интензивна глад, промени во видот, главоболка, лошење и срцебиење.

Кај клиничките студии, честотата на хипогликемија може да варира со популацијата на пациентите, дозниот режим и нивото на гликемиската контрола. За време на клиничките студии, вкупната појава на хипогликемии не се разликува помеѓу пациенти третирано со инсулин аспарт во однос на хуманиот инсулин.

*Нарушувања на кожата и поткожното ткиво* Липодистрофијата (вклучувајќи липохипертрофија, липоатрофија) и кожна амилоидоза може да се појават на местата на инјектирање како и одложена локална апсорпција на инсулинот. Континуирано ротирање на местото на инјектирање во рамки на определена регија може да помогне при намалување или спречување на овие реакции.

### Педијатриска популација

Базирајќи се на пост-маркетиншките извори и клиничките студии, честотата, типот и сериозноста на несаканите дејства забележани кај педијатриската популација не укажуваат на разлики во однос на опсежното искуство кај општата популација.

### Други посебни популации

Базирајќи се на пост-маркетиншките извори и на клиничките студии, честотата, типот и сериозноста на несаканите дејства забележани кај постарите пациенти со ренално и хепатално нарушување, не укажуваат на разлики во однос на опсежното искуство кај општата популација.

### Пријавување на очекувани несакани дејства

Пријавувањето на очекувани несакани дејства по добивање на одобрение за ставање во промет е важно. Тоа овозможува континуирано следење на корист/ризик балансот од употребата на медицинскиот лек. Несаканите реакции од лековите може да ги пријавите во Националниот центар за фармаковигиланца при Агенцијата за лекови и медицински средства (ул.Св.Кирил и Методиј бр.54 кат 1) или по електронски пат преку веб страната на Агенцијата <http://malmed.gov.mk/>.

#### **4.9 Предозирање**

Иако не може да се дефинира специфично предозирање со инсулин, сепак хипогликемија може да се развие во последователни фази, доколку се применуваат премногу високи дози во однос на потребите на пациентите:

- Епизодите на лесна хипогликемија може да се третираат со орална примена на гликоза или производи кои содржат шеќер. Затоа се препорачува пациентот со дијабетес постојано да носи со себе производи кои содржат шеќер.
- Епизодите на тешка хипогликемија, кога пациентот ја губи свеста, може да се третираат со глукагон (0,5 до 1 mg) кој се применува интрамускулно или поткожно од страна на обучено лице, или со гликоза применета интравенски од страна на доктор или друг медицински персонал. Гликозата мора да се даде интравенски ако пациентот не одговара на терапијата со глукагон во период од 10 до 15 минути. По освестувањето на пациентот, се препорачува орално да му се дадат јаглени хидрати, како би се спречило повторно губење на свеста.

### **5. ФАРМАКОЛОШКИ СВОЈСТВА**

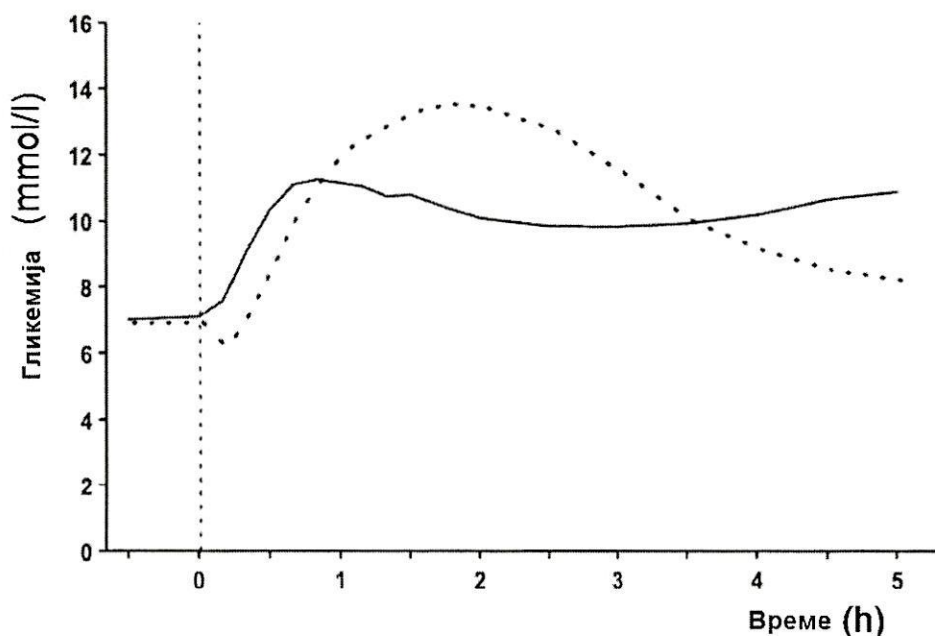
#### **5.1 Фармакодинамски својства**

Фармако-терапевтска група: Лекови кои се користат при дијабет. Инсулини и аналози за инјектирање, со брзо дејство. АТС код A10AB05.

#### **Механизам на дејство и фармакодинамски ефект**

Дејството на инсулинот да ја намалува гликемијата се случува кога неговите молекули го овозможуваат превземањето на гликозата преку врзување со инсулинските рецептори на мускулните и адипозните клетки и истовремено го инхибираат ослободувањето на гликозата од црниот дроб.

НовоРапид® предизвикува побрз почеток на дејство во споредба со солубилните хумани инсулини како и пониска концентрација на глукоза, во првите четири часа од оброкот. НовоРапид® има пократко време на дејствување во споредба со растворливиот хуман инсулин после супкутано инјектирање.



Сл. 1 Концентрација на гликемијата по единечна доза НовоРапид® дадена непосредно пред оброк (полна линија) или солубилен хуман инсулин даден 30 минути пред оброк (испрекината линија) кај пациенти со дијабетес мелитус Тип 1.

Кога НовоРапид® се инјектира супкутано, почетокот на дејството е 10 до 20 минути од инјектирањето. Максималниот ефект е меѓу 1 и 3 часа по инјектирањето. Времетраењето на дејството е меѓу 3 и 5 часа.

### Клиничка ефикасност

Клиничките испитувања кај пациенти со дијабетес тип 1 покажале пониска постпрандијална гликемија со НовоРапид® во споредба со онаа која се добива при користење на солубилен хуман инсулин (Сл.1). При две долготрајни отворени студии кај пациенти со дијабетес тип 1 во кои биле вклучени 1070, односно 884 пациенти, НовоРапид® го намалил гликираниот хемоглобин за 0,12 (95% С.И. 0,03; 0,22) процентни точки и за 0,15 (95% С.И. 0,05; 0,26) процентни точки, споредено со хуманиот инсулин; разлика со лимитирано клиничко значење.

Клиничките испитувања кај пациенти со дијабетес тип 1 покажале намален ризик од ноќна хипогликемија со инсулин аспарт споредено со солубилен хуман инсулин. Ризикот од дневна хипогликемија не се зголемил сигнификантно.

Инсулин аспарт е моларно еквивалентен на солубилниот хуман инсулин.

### Посебна популација

#### Постари (≥65 годишна возраст)

Рандомизирана, двојно-слепа споредбена ПК/ПД студија за споредување на инсулин аспарт со солубилен хуман инсулин беше направена кај постари пациенти со Тип 2 дијабетес (19 пациенти на возраст 65-83 години, средна возраст 70 години). Релативната разлика во фармакодинамските особини ( $GIR_{max}$ ,  $AUC_{GIR, 0-120 \text{ min}}$ ) меѓу инсулин аспарт и хуман инсулин кај возрасни, беше слична на оние веќе познати кај здрави субјекти и кај помлади пациенти со дијабетес.

### *Педијатриска популација*

Клинички испитувања кои го споредувале предпрандијалниот солубилен хуман инсулин и постпрандијалниот инсулин аспарт беа направени кај мали деца (20 пациенти на возраст од 2 до помалку од 6 години, испитувани 12 недели, меѓу кои 4 биле помали од 4 годишна возраст) и единечно дозни РК/PD истражување беа направени кај деца (6-12 години) и адолесценти (13-17 години). Фармакодинамскиот профил на делување на инсулин аспарт кај деца беше сличен на оној регистриран кај возрасните.

Ефикасноста и безбедноста на НовоРапид даден како болус инсулин во комбинација или со инсулин детемир или со инсулин деглудек како базален инсулин, била проучувана 12 месеци, во две рандомизирани контролирани клинички студии кај адолесценти и деца од 1 година до 18 години ( $n=712$ ). Студиите вклучиле 167 деца на возраст од 1 до 5 години, 260 на возраст од 12 до 17 години. Обсервираните подобрувања во HbA1c и безбедносниот профил биле споредливи помеѓу сите староносни групи.

### *Бременост*

Клиничките испитувања кои ја споредувале безбедноста и ефикасноста на инсулин аспарт во однос на хуманиот инсулин при третман на бремени жени со дијабетес тип 1 (322 изложени бремености (инсулин аспарт: 157; хуман инсулин: 165) не индицираат на ниту едно несакано дејство на инсулин аспарт на бременоста или на здравјето на фетусот/новороденчето. Дополнително, податоците од клиничките испитувања кои вклучиле 27 жени со гестациски дијабетес рандомизирани на третман со инсулин аспарт наспроти хуман инсулин (инсулин аспарт: 14, инсулин хуман: 13) покажале слични безбедносни профили помеѓу третманите.

## **5.2 Фармакокинетски својства**

### **Абсорпција, дистрибуција и елиминација**

Кај НовоРапид<sup>®</sup> со супституција на аминокиселината пролин со аспартна киселина на позиција B28, се намалува тенденцијата за формирање хексамери, споредено со солубилниот хуман инсулин. Затоа, НовоРапид<sup>®</sup> побрзо се апсорбира од поткожниот слој, во споредба со солубилниот хуман инсулин.

Времето на постигнување максимална концентрација е во просек половина од она кое е потребно за солубилниот хуманиот инсулин. Средната максималната плазма концентрација од  $492 \pm 256$  pmol/l беше постигната за околу 40 (интерквартилен опсег: 30-40) минути по супкутаното дозирање од 0,15 единици/kg телесна тежина кај пациенти со дијабетес тип 1. Инсулинските концентрации се враќаат на базната линија после 4 до 6 часа после дозирањето. Брзината на апсорпција била нешто помала кај пациентите со дијабетес тип 2, што предизвикало пониска  $C_{max}$  ( $352 \pm 240$  pmol/l) и подоцна  $t_{max}$  (60 (интерквартилен опсег: 50-90) минути). Интраиндивидуалната варијабилност во времето до постигнување на максималната концентрација е значително помала кај НовоРапид<sup>®</sup> отколку онаа за солубилен хуман инсулин, додека интраиндивидуалната варијабилност во  $C_{max}$  кај НовоРапид<sup>®</sup> е поголема.

### **Посебна популација**

*Возрасни ( $\geq 65$  годишна возраст)*

Релативната разлика во фармакокинетските особини меѓу инсулин аспарт и солубилан хуман инсулин кај возрасни пациенти (65-83 години, средна возраст 70 години) со дијабетес тип 2 беа слични на оние забележани кај здрави пациенти и кај помлади субјекти со дијабетес. Намалена апсорпција беше забележана кај возрасни субјекти, резултирајќи со задоцнет  $t_{max}$  (82 (меѓу квартален опсег 60-120) минути), каде што  $C_{max}$  беше слично со оние забележани кај млади пациенти со тип 2 дијабетес и незначително понизок во однос на оние пациенти со тип 1 дијабетес.

#### *Хепатално оштетување*

Фармакокинетичка студија со еднаш дневно дозирање со инсулин аспарт беше направена кај 24 субјекти со хепатална функција од нормална до сериозно оштетена. Кај субјекти со хепатално оштетување степенот на апсорпција беше намален и повеќе варијабилан, резултирајќи со одложено  $t_{max}$  од околу 50 мин кај пациенти со нормална хепатална функција до околу 85 мин кај пациенти со напредното или сериозно хепатално оштетување. AUC,  $C_{max}$  и CL/F беа слични кај пациенти со намалена хепатална функција споредена со пациенти со нормална хепатална функција.

#### *Ренално оштетување*

Фармакокинетичка студија со еднаш дневно дозирање со инсулин аспарт беше направена кај 18 субјекти со ренална функција од нормална до сериозно оштетена. Не беше утврден очевиден ефект на инсулин аспарт на вредностите на креатинин клиренс AUC,  $C_{max}$ , CL/F и  $t_{max}$ . Податоците беа лимитирани кај пациенти со напредното и сериозно ренално оштетување. Пациенти со ренална оштетеност кои се на дијализа не беа испитувани.

#### *Педијатриска популација*

Фармакокинетските и фармакодинамските својства на НовоРапид<sup>®</sup> беа испитувани кај деца (6-12 години) и адолесценти (13-17 години) со дијабетес Тип 1. Инсулин аспарт бил брзо апсорбиран кај двете возрасни групи, со слична  $t_{max}$  како кај возрасните. Сепак,  $C_{max}$  се разликува меѓу возрасните групи, потенцирајќи ја потребата од индивидуалната титрација на НовоРапид<sup>®</sup>.

### **5.3 Предклинички податоци за безбедноста**

Пред клиничките податоци не покажаа посебни наоди на токсичност базирани на конвенционалните испитувања на безбедносната фармакологија, повторувана дозна токсичност, генотоксичност и репродуктивна токсичност и развој.

При *ин витро* тестовите, кои го вклучуваат и сврзувањето за инсулинските и IGF-1 рецепторите и ефектите на клеточниот раст, инсулин аспарт се однесува многу слично на хуманиот инсулин. Студиите исто така покажуваат дека дисоцијацијата на врзувањето на инсулин аспарт за инсулинскиот рецептор е еквивалентно на она на хуманиот инсулин.

## **6. ФАРМАЦЕВТСКИ ОСОБЕНОСТИ**

### **6.1 Список на помошни супстанции**

Глицерол  
Фенол  
Метакрезол  
Цинк хлорид  
Динатриум фосфат дихидрат  
Натриум хлорид

Хлороводородна киселина (за рН прилагодување)  
Натриум хидроскид (за рН прилагодување)  
Вода за инјекции

## 6.2 Инкомпатибилности

Супстанции додадени на НовоРапид® можат да предизвикаат деградација на инсулин аспарт.

Овој медицински производ не смее да се разредува или меша со други медицински производи, освен со инфузионите течности опишани во делот 4.2.

## 6.3 Рок на траење

Пред отварање: 30 месеци.

НовоРапид® вијала, НовоРапид® Пенфил, НовоРапид® ФлексПен

За време на употреба или кога се носи како резерва: препаратот мора да се чува максимум 4 недели. Да се чува под 30°C.

## 6.4 Посебни мерки на претпазливост при чување

За начинот на чување видете го дел 6.3

Пред отварање: Да се чува во фрижидер (2°C - 8°C). Да не се замрзнува.

НовоРапид® вијала, НовоРапид® Пенфил

За време на употреба или кога се носи како резерва: Да се чува под 30°C. Да не се чува во фрижидер. Да не се замрзнува. Да се чува вијалата/патронот во надворешното пакување со цел да се заштити од светлина.

НовоРапид® ФлексПен®

За време на употреба или кога се носи како резерва: Да се чува под 30°C. Може да се чува во фрижидер (2°C - 8°C). Да не се замрзнува. Да се чува капачето закачено на пенкалото со цел да се заштити од светлина.

## 6.5 Природа и состав на контејнерот

НовоРапид® вијала

10 ml раствор во стаклена вијала (Тип 1) затворена со диск (бромобутил/гумен полиизопрен) и заштитна отпорна пластична капа.

Големина на пакување: 1 вијала (1 x 10 ml) во кутија.

НовоРапид® Пенфил

3 ml раствор во патрон (стакло Тип 1) кој содржи клип (бромобутил) и е затворен со гумен затворац (бромобутил/полиизопрен).

Големина на пакување: 5 патрони од 3 ml во кутија.

НовоРапид® ФлексПен

3 ml раствор во патрон (Стакло Тип 1) кој содржи клип (бромобутил) и е затворен со гумен затворац (бромобутил/полиизопрен) содржан во наполнето инјекциско пенкало за еднократна употреба направено од полипропилен.

Кутија со 5 наполнети инјекциски пенкала.

## **6.6 Посебни мерки за отстранување**

Не употребувајте го овој медицински препарат ако забележите дека растворот не е бистар, безбоен и воден.

НовоРапид® кој бил замрзнат не смее да се употребува.

Пациентите треба да бидат советувани да ја отстранат иглата после секое инјектирање.

НовоРапид® може да се користи и во инфузионен пумпен систем (CSII) како што е објаснето во делот 4.2. Цевките, во кои внатрешните површински материјали се направени од полиетилен или полиолефин се испитани и е утврдено дека се компатибилни за употреба со пумпата.

Секој неискористен медицински препарат или отпаден материјал треба да биде отстранет согласно локалните барања.

Иглите, шприцовите, патроните и претходно наполнетите пенкала и сетовите за инфузија не смеат да се делат.

Патроните несмеат да се полнат.

Во итни случаи кај пациентите кои користат НовоРапид® (при хоспитализација или нефункционалност на пенкалото), НовоРапид® може да се земе со U100 инсулински шприц од НовоРапид® патрон или претходно наполнето пенкало.

## **7. НОСИТЕЛ НА МАРКЕТИНГ АВТОРИЗАЦИЈАТА**

Ново Нордиск Фарма дооел  
ул. Никола Кљусев бр.11  
1 000 Скопје, Р. Македонија

## **8. БРОЈ (ЕВИ) НА РЕШЕНИЕТО ЗА ПРОМЕТ**

Бр.  
Бр.  
Бр.

## **9. ДАТУМ НА ПРВАТА АВТОРИЗАЦИЈА/ОБНОВА НА АВТОРИЗАЦИЈАТА**

## **10. ДАТУМ НА РЕВИЗИЈА НА ТЕКСТОТ**

декември 2020

