

## 1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

NovoRapid 100 jednotek/ml injekční roztok v injekční lahvičce  
NovoRapid Penfill 100 jednotek/ml injekční roztok v zásobní vložce  
NovoRapid FlexPen 100 jednotek/ml injekční roztok v předplněném peru  
NovoRapid InnoLet 100 jednotek/ml injekční roztok v předplněném peru  
NovoRapid FlexTouch 100 jednotek/ml injekční roztok v předplněném peru  
NovoRapid PumpCart 100 jednotek/ml injekční roztok v zásobní vložce

## 2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

### NovoRapid injekční lahvička

Jedna injekční lahvička obsahuje 10 ml odpovídající 1 000 jednotkám. 1 ml roztoku obsahuje 100 jednotek inzulín-aspartu\* (ekvivalentní 3,5 mg).

### NovoRapid Penfill

Jedna zásobní vložka obsahuje 3 ml odpovídající 300 jednotkám. 1 ml roztoku obsahuje 100 jednotek inzulín-aspartu\* (ekvivalentní 3,5 mg).

### NovoRapid FlexPen/NovoRapid InnoLet/NovoRapid FlexTouch

Jedno předplněné pero obsahuje 3 ml odpovídající 300 jednotkám. 1 ml roztoku obsahuje 100 jednotek inzulín-aspartu\* (ekvivalentní 3,5 mg).

### NovoRapid PumpCart

Jedna zásobní vložka obsahuje 1,6 ml odpovídající 160 jednotkám. 1 ml roztoku obsahuje 100 jednotek inzulín-aspartu\* (ekvivalentní 3,5 mg).

\*Inzulín-aspart je vyroben rekombinantní DNA technologií v *Saccharomyces cerevisiae*.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

## 3. LÉKOVÁ FORMA

Injekční roztok.

Vodný roztok, čirý a bezbarvý.

## 4. KLINICKÉ ÚDAJE

### 4.1 Terapeutické indikace

NovoRapid je indikován k léčbě cukrovky (diabetes mellitus) u dospělých, dospívajících a dětí ve věku 1 rok a starších.

### 4.2 Dávkování a způsob podání

#### Dávkování

Účinnost inzulínových analogů, včetně inzulín-aspartu, se vyjadřuje v jednotkách, zatímco účinnost humánních inzulínů se vyjadřuje v mezinárodních jednotkách.

Dávkování přípravku NovoRapid je individuální a stanovuje se podle potřeb pacienta. Normálně se má podávat v kombinaci se střednědobě nebo dlouhodobě působícím inzulínem.

Dále lze NovoRapid injekční lahvičku a NovoRapid PumpCart používat ke kontinuální subkutánní inzulinové infuzi (CSII) v pumpách.

Přípravek NovoRapid injekční lahvička může být také používán lékaři či jiným zdravotnickým personálem, pokud je vhodná intravenózní aplikace inzulin-aspartu.

Aby bylo dosaženo optimální glykemické kontroly, je doporučeno monitorování glukózy v krvi a úprava dávky inzulinu.

Individuální potřeba inzulinu u dospělých a dětí se obvykle pohybuje v rozmezí 0,5 až 1,0 jednotka/kg/den. Při léčbě v režimu bazál-bolus může být 50–70 % této potřeby pokryto přípravkem NovoRapid a zbytek střednědobě nebo dlouhodobě působícím inzulinem.

Úprava dávky může být nutná, pokud pacienti podstupují zvýšenou fyzickou aktivitu, mění svou obvyklou dietu nebo během souběžného onemocnění.

### **Zvláštní skupiny pacientů**

#### *Starší pacienti (≥ 65 let)*

NovoRapid může být používán staršími pacienty.

Sledování hladiny glukózy má být u starších pacientů intenzifikováno a dávka inzulin-aspartu má být upravena na individuálním základě.

#### *Porucha funkce ledvin a jater*

Porucha funkce ledvin nebo jater může snížit pacientovu potřebu inzulinu.

Monitorování glukózy u pacientů s poškozením ledvin nebo jater má být intenzivnější a dávka inzulin-aspartu má být upravena individuálně.

#### *Pediatrická populace*

NovoRapid může být podáván dětem ve věku od 1 roku a dospívajícím a to přednostně namísto rozpustného humánního inzulinu v případech, kdy může být přínosný rychlý nástup účinku. Například při časovém rozvržení injekcí ve vztahu k jídlu (viz bod 5.1 a 5.2).

Bezpečnost a účinnost přípravku NovoRapid u dětí ve věku do 1 roku nebyla dosud stanovena. Nejsou dostupné žádné údaje.

### **Přechod z jiných inzulinových přípravků**

Přechod z jiných inzulinových léčivých přípravků může vyžadovat úpravu dávky přípravku NovoRapid a dávky bazálního inzulinu. NovoRapid má rychlejší nástup a kratší trvání účinku než rozpustný humánní inzulin. Po podkožní aplikaci do břišní stěny nastává účinek během 10–20 minut po injekci. Maximálního účinku je dosaženo za 1 až 3 hodiny po injekci. Účinek trvá 3 až 5 hodin.

Je doporučeno přesné monitorování glukózy během přechodu a několik týdnů poté (viz bod 4.4).

### **Způsob podání**

NovoRapid je rychle působící inzulinový analog.

NovoRapid se aplikuje subkutánně injekcí do břišní stěny, stehna, horní části paže, deltoidní oblasti nebo gluteální oblasti. Místa vpichu mají být vždy obměňována v rámci téže oblasti, aby se snížilo riziko lipodystrofie a kožní amyloidózy (viz bod 4.4 a 4.8). Podkožní injekce do břišní stěny zaručuje rychlejší absorpci než jiná injekční místa. Rychlejší nástup účinku ve srovnání s rozpustným humánním inzulinem je ovšem zachován bez ohledu na místo injekce. Trvání účinku se mění podle dávky, místa vpichu, prokrvení, teploty a fyzické aktivity.

Obecně má být NovoRapid vzhledem k rychlejšímu nástupu účinku podáván těsně před jídlem. V případě potřeby lze NovoRapid podat krátce po jídle.

### NovoRapid injekční lahvička/NovoRapid PumpCart

#### *Kontinuální subkutánní inzulinová infuze (CSII)*

NovoRapid lze používat k CSII v pumpách vhodných k infuzi inzulinu. CSII se má aplikovat do břišní stěny. Místa infuze je třeba střídat.

NovoRapid používaný v inzulinové infuzní pumpě se nesmí mísit s dalšími inzulinovými léčivými přípravky.

Pacienti používající CSII musejí být podrobně seznámeni s použitím inzulinové pumpy a používat s pumpou správný zásobník a infuzní hadičky (viz bod 6.6). Infuzní souprava (hadičky a kanyla) se musí měnit v souladu s pokyny uvedenými v informaci o přípravku, která se dodává s infuzní soupravou.

Pacienti, kterým je NovoRapid podáván formou CSII, musejí mít v zásobě náhradní způsob podání inzulinu pro případ selhání inzulinové pumpy.

### NovoRapid injekční lahvička

#### *Intravenózní podání*

V případě potřeby lze NovoRapid podat též intravenózně. Tuto aplikaci musí provádět lékaři či ostatní zdravotnický personál.

Pro intravenózní podání vykazují infuzní pumpy s přípravkem NovoRapid 100 jednotek/ml při koncentracích od 0,05 jednotky/ml do 1,0 jednotky/ml inzulin-aspartu v infuzním roztoku 0,9 % chloridu sodného, 5 % dextrózy nebo 10 % dextrózy včetně 40 mmol/l chloridu draselného a s polypropylenovými infuzními vaky stabilitu při pokojové teplotě po dobu 24 hodin.

Ačkoliv je inzulin dlouhodobě stabilní, určité množství je na počátku adsorbováno do materiálu, z něhož je vyroben infuzní vak. V průběhu infuze inzulinu je třeba sledovat hladinu cukru v krvi.

#### *Mísení dvou typů inzulinů*

NovoRapid lze mísit pouze s NPH (Neutral Protamine Hagedorn) inzulinem v injekční stříkačce pro subkutánní podání. Pokud je NovoRapid mísen s NPH inzulinem, má být do injekční stříkačky NovoRapid natažen jako první a směs musí být aplikována okamžitě po smísení. Inzulinové směsi nesmějí být podávány intravenózně ani se nesmí používat v subkutánních inzulinových infuzních pumpách.

#### *Podání injekční stříkačkou*

Injekční lahvičky NovoRapid jsou určeny pro použití s inzulinovými injekčními stříkačkami s odpovídající jednotkovou stupnicí. Viz též bod 6.2.

### NovoRapid Penfill

#### *Podání aplikátorem inzulinu*

NovoRapid Penfill je určen k použití spolu s aplikátory Novo Nordisk a jehlami NovoFine nebo NovoTwist. NovoRapid Penfill je vhodný pouze pro subkutánní injekce aplikované pomocí pera pro opakované použití. Pokud je nutné podání pomocí stříkačky nebo intravenózní injekce, je třeba použít injekční lahvičku. Pokud je nutné podání pomocí infuzní pumpy, je třeba použít injekční lahvičku nebo NovoRapid PumpCart.

### NovoRapid FlexPen

#### *Podání perem FlexPen*

NovoRapid FlexPen je předplněné, barevně označené pero určené k použití s jednorázovými jehlami NovoFine nebo NovoTwist o délce do 8 mm. Pero FlexPen umožňuje nastavit dávky 1–60 jednotek v přírůstcích po 1 jednotce. NovoRapid FlexPen je vhodný pouze pro subkutánní injekce. Pokud je nutné podání pomocí stříkačky nebo intravenózní injekce, je třeba použít injekční lahvičku. Pokud je nutné podání pomocí infuzní pumpy, je třeba použít injekční lahvičku nebo NovoRapid PumpCart.

### NovoRapid InnoLet

#### *Podání perem InnoLet*

NovoRapid InnoLet je předplněné pero určené k použití s jednorázovými jehlami NovoFine nebo NovoTwist o délce do 8 mm. Pero InnoLet umožňuje nastavit dávky 1–50 jednotek v přírůstcích po 1 jednotce. NovoRapid InnoLet je vhodný pouze pro subkutánní injekce. Pokud je nutné podání pomocí stříkačky nebo intravenózní injekce, je třeba použít injekční lahvičku. Pokud je nutné podání pomocí infuzní pumpy, je třeba použít injekční lahvičku nebo NovoRapid PumpCart.

### NovoRapid FlexTouch

#### *Podání perem FlexTouch*

NovoRapid FlexTouch je předplněné, barevně označené pero určené k použití s jednorázovými jehlami NovoFine nebo NovoTwist o délce do 8 mm. Pero FlexTouch umožňuje nastavit dávky 1–80 jednotek v přírůstcích po 1 jednotce. NovoRapid FlexTouch je vhodný pouze pro subkutánní injekce. Pokud je nutné podání pomocí stříkačky nebo intravenózní injekce, je třeba použít injekční lahvičku. Pokud je nutné podání pomocí infuzní pumpy, je třeba použít injekční lahvičku nebo NovoRapid PumpCart.

### NovoRapid PumpCart

#### *Podání pomocí kontinuální subkutánní inzulinové infuze (CSII)*

NovoRapid PumpCart lze používat pouze spolu s inzulinovými infuzními pumpovými systémy, určenými pro použití s touto zásobní vložkou, jako například s inzulinovými pumpami Accu-Chek Insight a YpsoPump.

CSII se má aplikovat do břišní stěny. Místa infuze je třeba střídat. NovoRapid PumpCart je vhodný pouze pro CSII v inzulinových infuzních pumpových systémech. Pokud je nutné podání pomocí stříkačky nebo intravenózní injekce, je třeba použít injekční lahvičku.

Podrobný návod na použití viz příbalová informace.

## **4.3 Kontraindikace**

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

## **4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití**

Před cestou mezi různými časovými pásmy se pacient má poradit s lékařem. Cestování mezi různými časovými pásmy může totiž znamenat, že pacient bude muset užívat inzulin a přijímat jídla v odlišných časech.

### **NovoRapid PumpCart**

#### *Nesprávné použití přípravku NovoRapid PumpCart*

NovoRapid PumpCart lze používat pouze spolu s inzulinovými infuzními pumpovými systémy, určenými pro použití s touto zásobní vložkou, jako například s inzulinovými pumpami Accu-Chek Insight a YpsoPump. Nesmí být použit se žádnými jinými aplikátory, které nejsou určeny pro NovoRapid PumpCart, protože by mohlo dojít k nesprávnému dávkování inzulinu a následné hyper- či hypoglykémii.

## **Hyperglykemie**

Nesprávné dávkování nebo přerušení léčby, zvláště u diabetiků s cukrovkou (diabetes mellitus) 1. typu, mohou vést k hyperglykémii a diabetické ketoacidóze.

První symptomy hyperglykemie se obvykle v průběhu hodin nebo dní stupňují. Mezi ně patří žízeň, zvýšená frekvence močení, nauzea, zvracení, ospalost, zarudlá suchá kůže, sucho v ústech, ztráta chuti k jídlu, či acetonový zápach dechu. U diabetu 1. typu mohou vést neléčené hyperglykemické stavy až k diabetické ketoacidóze, která je potenciálně letální.

## **Hypoglykemie**

Vynechání jídla nebo neplánovaná namáhavá fyzická zátěž mohou vést k hypoglykémii. Zejména u dětí je nutno dbát na to, aby byly sladěny dávky inzulínu (zvláště v režimu bazál-bolus) s příjmem jídla, fyzickou aktivitou a aktuální hladinou cukru v krvi, aby se minimalizovalo riziko hypoglykemie.

Hypoglykemie se může objevit, pokud je dávka inzulínu příliš vysoká ve vztahu k potřebě inzulínu. V případě hypoglykemie či v případě podezření na hypoglykémii nesmí být NovoRapid podán. Poté, co u pacienta dojde ke stabilizaci hladiny glukózy v krvi, má být zvážena úprava dávky (viz body 4.8 a 4.9).

Pacienti, kteří mají výrazně zlepšenou kontrolu glykemie, např. při intenzifikované inzulínové terapii, mohou zaznamenat změnu svých obvyklých varovných symptomů hypoglykemie a mají být patřičně poučeni. U pacientů s dlouholetým diabetem mohou běžné varovné symptomy vymizet.

Následkem farmakodynamických vlastností rychle působících inzulínových analogů je, že pokud dojde k hypoglykémii, projeví se dříve po injekci ve srovnání s rozpustným humánním inzulínem.

Protože NovoRapid má být aplikován v těsné závislosti na jídle, je třeba zvážit rychlý nástup účinku u pacientů s doprovodnými nemocemi nebo s léčbou, kdy může být očekávána zpožděná absorpce jídla.

Přidružené onemocnění, zejména infekce a horečnaté stavy, obvykle zvyšuje pacientovu potřebu inzulínu. Přidružené onemocnění ledvin, jater či onemocnění postihující nadledviny, podvěsek mozkový nebo štítnou žlázu může vyžadovat změny v dávce inzulínu.

Je-li pacient převeden na jiný typ inzulínových léčivých přípravků, může dojít ke změně či potlačení časných varovných příznaků hypoglykemie oproti těm, které se u pacienta projevovaly u předchozího inzulínu.

### **Převedení z jiných inzulínových léčivých přípravků**

Převedení pacienta na jiný typ nebo druh inzulínu musí být provedeno pod přísnou lékařskou kontrolou. Změny v síle, značce (výrobce), typu, původu (zvířecí, humánní inzulín či analog humánního inzulínu) a/nebo metodě výroby (rekombinantní DNA versus inzulín ze zvířecích zdrojů) mohou vést k potřebě změnit dávku. Pacienti převádění na přípravek NovoRapid z jiných typů inzulínu mohou potřebovat zvýšený počet injekcí denně nebo změnu dávky oproti tomu, které užívali při podávání předchozích inzulínových léčivých přípravků. Je-li nutná úprava dávkování, může být provedena při první dávce nebo v průběhu několika prvních týdnů či měsíců.

### **Reakce v místě vpichu**

Tak jako při každé léčbě inzulínem se mohou objevit reakce v místě vpichu, které se projevují bolestivostí, zarudnutím, kopřivkou, zánětem, modřinami, otoky a svěděním. Pravidelné obměňování injekčního místa v rámci jedné oblasti snižuje riziko vzniku těchto reakcí. Reakce obvykle vymizí do několika dnů nebo týdnů. Ve vzácných případech si mohou reakce v místě vpichu vyžádat vysazení přípravku NovoRapid.

### **Poruchy kůže a podkožní tkáň**

Pacienti musí být poučeni, aby průběžně střídali místo vpichu za účelem snížení rizika vzniku lipodystrofie a kožní amyloidózy. Existuje možné riziko zpomalení absorpce inzulínu a zhoršení kontroly hladiny glukózy po vpíchnutí inzulínu do míst s těmito reakcemi. Byly hlášeny případy, kdy náhlá změna místa vpichu do nedotčené oblasti vedla k hypoglykémii. Po změně místa vpichu z dotčené do nedotčené oblasti se doporučuje monitorování glukózy v krvi a je možné zvážit úpravu dávky antidiabetik.

### **Kombinace přípravku NovoRapid s pioglitazonem**

Pokud byl pioglitazon užíván v kombinaci s inzulínem, byly hlášeny případy srdečního selhání a to zvláště u pacientů s rizikovými faktory pro vznik srdečního selhání. Tuto skutečnost je nutno vzít v úvahu, pokud je zvažována léčba pioglitazonem v kombinaci s přípravkem NovoRapid. Pokud je tato kombinace použita, mají být pacienti sledováni s ohledem na známky a příznaky srdečního selhání, zvýšení hmotnosti a edém. Pioglitazon musí být vysazen, pokud se objeví jakékoliv zhoršení srdečních příznaků.

#### **Vyvarování se náhodných záměn/chyb v medikaci**

Pacienti musí být poučeni, že mají před každou injekcí zkontrolovat štítek na inzulínu, aby se vyhnuli náhodné záměně přípravku NovoRapid za jiné inzulínové přípravky.

#### **Protilátky proti inzulínu**

Podávání inzulínu může způsobit vznik protilátek proti inzulínu. Ve vzácných případech si může přítomnost těchto protilátek proti inzulínu vyžádat úpravu dávky inzulínu, aby byla korigována tendence k hyper- či hypoglykémii.

#### **Sledovatelnost**

Aby se zlepšila sledovatelnost biologických léčivých přípravků má se přehledně zaznamenat název podaného přípravku a číslo šarže.

#### **4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce**

U řady léčivých přípravků je známa interakce s glukózovým metabolismem.

Následující látky mohou snížit pacientovu potřebu inzulínu:

Perorální antidiabetika, inhibitory monoaminoxidázy (MAO), beta-blokátory, inhibitory angiotensin konvertujícího enzymu (ACE), salicyláty, anabolické steroidy a sulfonamidy.

Následující látky mohou zvýšit pacientovu potřebu inzulínu:

Perorální antikoncepce, thiazidy, glukokortikoidy, hormony štítné žlázy, sympatomimetika, růstový hormon a danazol.

Betablokátory mohou zakrývat příznaky hypoglykemie.

Oktreotid/lanreotid může jak zvýšit, tak snížit potřebu inzulínu.

Alkohol může zesílit nebo snížit hypoglykemický účinek inzulínu.

#### **4.6 Fertilita, těhotenství a kojení**

##### **Těhotenství**

NovoRapid (inzulín-aspart) může být používán během těhotenství. Údaje ze dvou randomizovaných kontrolovaných klinických studií (322 a 27 těhotných žen) nevykazují ve srovnání s humánním inzulínem žádný nepříznivý účinek inzulín-aspartu na těhotenství nebo zdraví plodu/novorozence (viz bod 5.1).

V průběhu celého těhotenství a při jeho plánování se doporučuje intenzivní kompenzace a monitorování hladin glykemie těhotných diabetiček (diabetes 1. typu, diabetes 2. typu nebo gestační diabetes). Potřeba inzulínu obvykle poklesne v prvním trimestru a následně se zvyšuje během druhého a třetího trimestru. Po porodu se potřeba inzulínu obvykle rychle vrací na hodnoty před těhotenstvím.

##### **Kojení**

Léčba přípravkem NovoRapid při kojení není omezena. Léčba kojících matek inzulínem pro dítě

nepředstavuje žádné riziko. Dávka přípravku NovoRapid může ovšem vyžadovat úpravu.

## Fertilita

Reprodukční studie prováděné na zvířatech nenaznačují ve vztahu k fertilitě rozdíly mezi inzulín-aspartem a humánním inzulínem.

### 4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Pacientova schopnost koncentrace a reakce se může v důsledku hypoglykemie snížit. Uvedená skutečnost může znamenat riziko v situacích, kdy jsou tyto schopnosti zvláště důležité (např. při řízení motorového vozidla nebo obsluze strojů).

Pacienti mají být poučeni o opatřeních, jak se vyvarovat vzniku hypoglykemie při řízení. To je zvláště důležité především u pacientů, kteří mají malé nebo žádné varovné příznaky hypoglykemie nebo kteří mají časté epizody hypoglykemie. V těchto případech je třeba vhodnost řízení zvážit.

### 4.8 Nežádoucí účinky

#### Souhrn bezpečnostního profilu

Nežádoucí účinky pozorované u pacientů užívajících NovoRapid jsou převážně způsobeny farmakologickým efektem inzulínu.

Nejčastěji hlášeným nežádoucím účinkem během léčby je hypoglykemie. Frekvence výskytu hypoglykemie se mění s populací pacientů, dávkovacím režimem a úrovní glykemické kontroly (viz bod 4.8. Popis vybraných nežádoucích účinků).

Na počátku inzulínové léčby se mohou vyskytnout poruchy refrakce, edém a reakce v místě vpichu (bolest, zarudnutí, kopřivka, zánět, modřiny, otoky a svědění v místě vpichu). Tyto reakce jsou obvykle přechodné povahy. Rychlé zlepšení hladiny glukózy v krvi může být spojeno s akutní bolestivou neuropatií, která je obvykle reverzibilní. Intenzifikace inzulínové terapie s prudkým zlepšením glykemické kontroly může být spojena s přechodným zhoršením diabetické retinopatie, zatímco dlouhodobé zlepšení glykemické kontroly snižuje riziko progresu diabetické retinopatie.

#### Seznam nežádoucích účinků v tabulce

Nežádoucí účinky uvedené níže jsou založeny na údajích z klinických studií a jsou klasifikovány podle MedDRA frekvence výskytu a třídy orgánových systémů. Frekvence výskytu jsou definovány podle následující konvence: Velmi časté ( $\geq 1/10$ ), časté ( $\geq 1/100$  až  $< 1/10$ ), méně časté ( $\geq 1/1\ 000$  až  $< 1/100$ ), vzácné ( $\geq 1/10\ 000$  až  $< 1/1\ 000$ ), velmi vzácné ( $< 1/10\ 000$ ), není známo (z dostupných údajů nelze určit).

Poruchy imunitního systému	Méně časté - Kopřivka, vyrážky, erupce
	Velmi vzácné - Anafylaktické reakce*
Poruchy metabolismu a výživy	Velmi časté – Hypoglykemie*
Poruchy nervového systému	Vzácné - Periferní neuropatie (bolestivá neuropatie)
Poruchy oka	Méně časté - Poruchy vidění
	Méně časté - Diabetická retinopatie

Poruchy kůže a podkožní tkáně	Méně časté – Lipodystrofie*
	Není známo – Kožní amyloidóza*†
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Méně časté – Reakce v místě vpichu
	Méně časté - Otoky

\* viz bod 4.8. Popis vybraných nežádoucích účinků

† Nežádoucí účinky z postmarketingových zdrojů.

### Popis vybraných nežádoucích účinků

#### *Anafylaktické reakce:*

Výskyt generalizovaných hypersenzitivních reakcí (včetně generalizované vyrážky, svědění, pocení, gastrointestinální nevolnosti, angioneurotického edému, dechových obtíží, palpitace a snížení krevního tlaku) je velmi vzácný, ale může být potenciálně život ohrožující.

#### *Hypoglykemie:*

Nejčastěji hlášeným nežádoucím účinkem je hypoglykemie. Může se objevit v případě, že dávka inzulínu je příliš vysoká oproti potřebě inzulínu. Těžká hypoglykemie může vést k bezvědomí a/nebo křečím a může vyústit v přechodné nebo trvalé poškození mozkové funkce nebo dokonce v úmrtí. Symptomy hypoglykemie se obvykle objevují náhle. Mohou zahrnovat studený pot, chladnou bledou pokožku, únavu, nervozitu nebo třes, úzkost, neobvyklou vyčerpanost nebo slabost, zmatenost, problémy s koncentrací, ospalost, přílišný hlad, změny vidění, bolest hlavy, nauzeu a palpitace.

V klinických studiích se frekvence výskytu hypoglykemií měnila s populací pacientů, dávkovacím režimem a úrovní glykemické kontroly. Během klinických studií se celkový výskyt hypoglykemií nelišil u pacientů léčených inzulín-aspartem ve srovnání s humánním inzulínem.

#### *Poruchy kůže a podkožní tkáně:*

V místě vpichu se může vyvinout lipodystrofie (včetně lipohypertrofie, lipoatrofie) a kožní amyloidóza vedoucí ke zpomalení lokální absorpce inzulínu. Průběžná střídání místa vpichu v dané oblasti aplikace může pomoci omezit tyto reakce nebo jim předejít (viz bod 4.4).

### Pediatriká populace

Na základě zdrojů z postmarketingového sledování a z klinických studií nenaznačují frekvence, typ a závažnost nežádoucích účinků pozorovaných u pediatriké populace jakékoliv rozdíly oproti širším zkušenostem v obecné populaci.

### Další populační specifika

Na základě zdrojů z postmarketingového sledování a z klinických studií nenaznačují frekvence, typ a závažnost nežádoucích účinků pozorovaných u starších pacientů a u pacientů s poškozením ledvin či jater jakékoliv rozdíly oproti širším zkušenostem v obecné populaci.

### Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků** uvedeného v [Dodatku V](#).

### 4.9 Předávkování

Specifické předávkování inzulínem nelze definovat, ovšem v následných stádiích se může vyvinout hypoglykemie, pokud jsou pacientovi podány dávky, které jsou vzhledem k jeho potřebě inzulínu



příliš vysoké:

- Mírné hypoglykemické příhody lze léčit perorálním podáváním glukózy nebo potravin obsahujících cukr. Proto se diabetikům doporučuje, aby s sebou vždy nosili potraviny s obsahem cukru.
- Těžké hypoglykemické příhody, při nichž pacient upadl do bezvědomí, lze léčit intramuskulárním nebo subkutánním podáním glukagonu (0,5 až 1 mg) zaškolenou osobou, nebo intravenózní aplikací glukózy lékařem či jiným zdravotnickým pracovníkem. Glukózu je též nutné podat intravenózně, jestliže pacient nereaguje na glukagon do 10 až 15 minut. Jakmile se pacient probere k vědomí, doporučuje se podat mu perorálně uhlohydráty jako prevenci relapsu.

## 5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

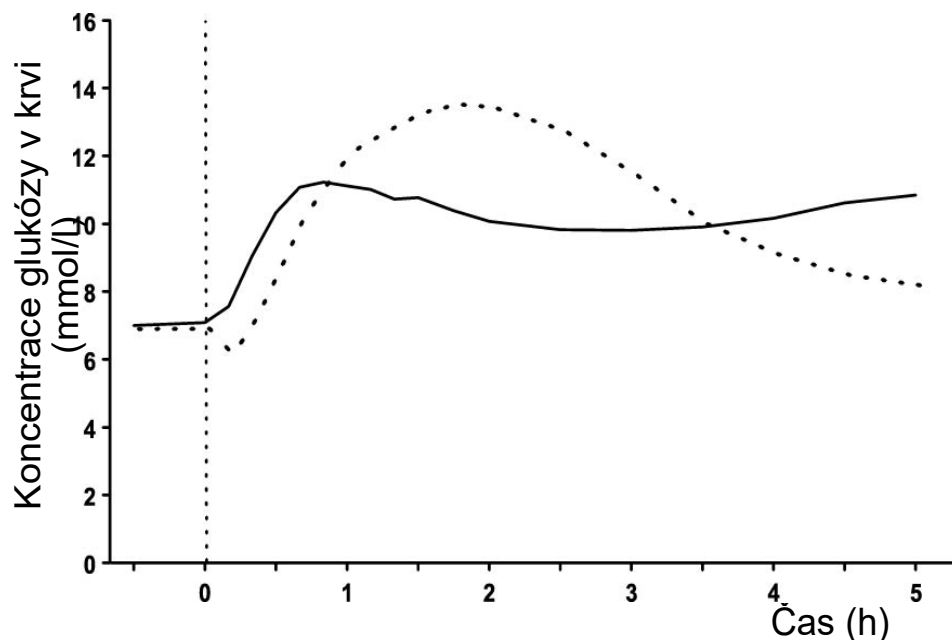
### 5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: léčiva k terapii diabetu. Inzuliny a analogy k injekční aplikaci, rychle působící. Kód ATC: A10AB05.

#### Mechanismus účinku a farmakodynamické účinky

Účinek inzulín-aspartu na snížení hladiny glukózy v krvi je způsoben usnadněným vychytáváním glukózy, které následuje po navázání inzulínu na receptory svalových a tukových buněk, a současnou inhibicí výdeje glukózy z jater.

NovoRapid způsobuje mnohem rychlejší nástup účinku ve srovnání s rozpustným humánním inzulínem, spolu s nižší koncentrací glukózy, jak bylo stanoveno v průběhu prvních čtyř hodin po jídle. NovoRapid má po subkutánní injekci kratší trvání účinku ve srovnání s rozpustným humánním inzulínem.



Obr. I. Koncentrace glukózy v krvi po jedné preprandiální dávce přípravku NovoRapid aplikovaného těsně před jídlem (plná čára) a rozpustného humánního inzulínu podaného 30 minut před jídlem (přerušovaná čára) u pacientů s cukrovkou (diabetes mellitus) 1. typu.

Je-li NovoRapid aplikován subkutánně, nástup účinku nastává v průběhu 10 až 20 minut po injekci. Maximálního účinku je dosaženo za 1 až 3 hodiny po injekci. Účinek trvá 3 až 5 hodin.

## Klinická účinnost

Klinické studie na pacientech s diabetem 1. typu ukázaly nižší postprandiální glykémii u přípravku NovoRapid ve srovnání s rozpustným humánním inzulinem (obr. I). Ve dvou dlouhodobých otevřených studiích na pacientech s diabetem 1. typu zahrnujících 1070 a 884 pacientů NovoRapid snížil glykovaný hemoglobin o 0,12 [95 % C.I. 0,03; 0,22] procentových bodů a o 0,15 [95 % C.I. 0,05; 0,26] procentových bodů ve srovnání s humánním inzulinem; rozdíl má omezený klinický význam (C.I. = interval spolehlivosti).

Klinické studie na pacientech s diabetem 1. typu ukázaly u inzulin-aspartu snížené riziko noční hypoglykemie ve srovnání s rozpustným humánním inzulinem. Riziko denní hypoglykemie se nijak výrazně nezvýšilo.

Inzulin-aspart a rozpustný humánní inzulin jsou na molární bázi ekvipotentní.

## Zvláštní skupiny pacientů

### *Starší pacienti (≥ 65 let)*

Byla prováděna randomizovaná dvojitě zaslepená zkřížená studie farmakokinetiky/farmakodynamiky u starších pacientů s diabetem 2. typu (19 pacientů ve věku 65–83 let, průměrný věk 70 let), porovnávající inzulin-aspart s rozpustným humánním inzulinem. Relativní rozdíly ve farmakodynamických vlastnostech ( $GIR_{max}$ ,  $AUC_{GIR, 0-120 \text{ min}}$ ) mezi inzulin-aspartem a rozpustným humánním inzulinem u starších pacientů byly podobné rozdílům pozorovaným u zdravých subjektů a mladších pacientů s diabetem.

### *Pediatrická populace*

Byla prováděna klinická studie srovnávající preprandiálně podávaný rozpustný humánní inzulin s postprandiálně podávaným inzulin-aspartem. Studie byla prováděna s malými dětmi (20 pacientů ve věku 2–6 let, z nichž čtyři byly mladší 4 let, po dobu 12 týdnů). Další studie a to jednotlivé dávky PK/PD probíhala u dětí ve věku 6–12 let a dospívajících ve věku 13–17 let. Farmakodynamický profil inzulin-aspartu byl podobný farmakodynamickému profilu pozorovanému u dospělých.

Účinnost a bezpečnost přípravku NovoRapid, podávaného jako bolusový inzulin v kombinaci buď s inzulinem detemir nebo inzulinem degludek jako bazálním inzulinem, byly studovány po dobu 12 měsíců ve dvou randomizovaných kontrolovaných klinických studiích u dospívajících a dětí ve věku od 1 roku a mladších 18 let ( $n=712$ ). Studie zahrnovaly 167 dětí ve věku 1–5 let, 260 ve věku 6–11 let a 285 ve věku 12–17 let. Pozorované zlepšení HbA<sub>1c</sub> a bezpečnostní profily byly srovnatelné ve všech věkových skupinách.

### *Těhotenství*

Klinická studie srovnávající bezpečnost a účinnost inzulin-aspartu proti humánnímu inzulinu při léčbě těhotných žen s diabetem 1. typu (celkem 322 těhotných diabetiček, z toho 157 léčených inzulin-aspartem a 165 humánním inzulinem) neprokázala žádný nepříznivý účinek inzulin-aspartu na těhotenství nebo zdraví plodu/novorozence.

Dále data z klinické studie zahrnující 27 žen s gestačním diabetem (14 pacientek randomizovaných do skupiny léčené inzulin-aspartem versus 13 pacientek randomizovaných do skupiny léčené humánním inzulinem) vykazovala podobné bezpečnostní profily u obou způsobů léčby.

## 5.2 Farmakokinetické vlastnosti

### Absorpce, distribuce a eliminace

Substituce aminokyseliny prolinu kyselinou asparagovou na pozici B28 snižuje u přípravku NovoRapid tendenci ke tvorbě hexamerů, která je pozorována u rozpustného humánního inzulinu. NovoRapid se proto rychleji vstřebává z podkoží ve srovnání s rozpustným humánním inzulinem.

Čas potřebný k dosažení maximální koncentrace je v průměru poloviční než u rozpustného humánního

inzulinu. Střední maximální plasmatická koncentrace  $492 \pm 256$  pmol/l byla dosažena za 40 (rozmezí 30 – 40) minut po subkutánní dávce 0,15 jednotky/kg tělesné hmotnosti u pacientů s diabetem 1. typu. Koncentrace inzulínu se vrátila k výchozí hodnotě přibližně za 4 až 6 hodin po dávce. Rychlost absorpce byla o něco nižší u pacientů s diabetem 2. typu, což vedlo k nižší  $C_{\max}$  ( $352 \pm 240$  pmol/l) a pozdější  $t_{\max}$  (60 (rozmezí: 50 – 90) minut). Intraindividuální variabilita doby pro dosažení maximální koncentrace je u přípravku NovoRapid významně nižší než u rozpustného humánního inzulínu, zatímco intraindividuální variabilita  $C_{\max}$  je u přípravku NovoRapid větší.

### **Zvláštní skupiny pacientů**

#### *Starší pacienti ( $\geq 65$ let)*

Relativní rozdíly ve farmakokinetických vlastnostech mezi inzulín-aspartem a rozpustným humánním inzulínem u starších pacientů (65–83 let, průměrný věk 70 let) s diabetem 2. typu byly podobné rozdílům pozorovaným u zdravých subjektů a mladších pacientů s diabetem. U starších pacientů byla pozorována snížená rychlost absorpce, mající za výsledek pozdější  $t_{\max}$  (82 (mezikvartilní rozpětí: 60–120) minut), zatímco  $C_{\max}$  byla podobná hodnotě pozorované u mladších pacientů s diabetem 2. typu a poněkud nižší než u pacientů s diabetem 1. typu.

#### *Porucha funkce jater*

Byla prováděna farmakokinetická studie s jednorázovou dávkou inzulín-aspartu a to u 24 subjektů s jaterními funkcemi v rozmezí od normální po těžce poškozenou. U pacientů s poruchou funkce jater byla absorpční rychlost snížena a byla variabilnější, což mělo za následek opoždění  $t_{\max}$  z cca 50 minut u subjektů s normální jaterní funkcí na cca 85 minut u pacientů se střední a těžkou poruchou funkce jater. AUC,  $C_{\max}$  a CL/F byly u pacientů se sníženou jaterní funkcí podobné jako u subjektů s normální jaterní funkcí.

#### *Porucha funkce ledvin*

Byla prováděna farmakokinetická studie s jednorázovou dávkou inzulín-aspartu a to u 18 subjektů s renálními funkcemi v rozmezí od normální po těžce poškozenou. Hodnota clearance kreatininu neměla zjevný účinek na AUC,  $C_{\max}$ , CL/F a  $t_{\max}$  inzulín-aspartu. U pacientů se střední a těžkou poruchou funkce ledvin byla data omezena. Pacienti se selháním ledvin vyžadujícím léčbu dialýzou nebyli zkoumáni.

#### *Pediatrická populace*

Farmakokinetické a farmakodynamické vlastnosti přípravku NovoRapid byly sledovány u dětí (6 - 12 let) a u dospívajících (13-17 let) s diabetem 1. typu. Inzulín-aspart se u obou věkových skupin rychle vstřebal, s podobným  $t_{\max}$  jako u dospělých. Nicméně  $C_{\max}$  se u obou věkových skupin lišila, což zdůrazňuje význam individuální titrace přípravku NovoRapid.

### **5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti**

Neklinické údaje získané na základě konvenčních farmakologických studií bezpečnosti, toxicity po opakovaném podávání, genotoxicity a reprodukční a vývojové toxicity neodhalily žádné zvláštní riziko pro člověka.

Při zkouškách *in vitro*, včetně vazby na inzulínová a IGF-1 receptorová místa a účinků na buněčný růst, se inzulín-aspart chová velmi podobně jako humánní inzulín. Studie také ukazují, že disociace inzulín-aspartu z vazby na inzulínových receptorech je ekvivalentní humánnímu inzulínu.

## **6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE**

### **6.1 Seznam pomocných látek**

Glycerol  
Fenol  
Metakresol

Chlorid zinečnatý  
Dihydrát hydrogenfosforečnanu sodného  
Chlorid sodný  
Kyselina chlorovodíková (pro úpravu pH)  
Hydroxid sodný (pro úpravu pH)  
Voda pro injekci

## 6.2 Inkompatibility

Látky přidávané k přípravku NovoRapid mohou způsobit rozklad inzulin-aspartu. Tento léčivý přípravek nesmí být ředěn či mísen s žádnými dalšími léčivými přípravky s výjimkou mísení s NPH (Neutral Protamine Hagedorn) inzulinem v injekční stříkačce pro subkutánní podání či s infuzními roztoky tak, jak je popsáno v bodě 4.2.

## 6.3 Doba použitelnosti

Před otevřením: 30 měsíců.

NovoRapid injekční lahvička/NovoRapid Penfill/NovoRapid FlexPen/NovoRapid InnoLet/NovoRapid FlexTouch

Během používání, nebo pokud NovoRapid nosíte jako zásobní: přípravek smí být uchováván maximálně 4 týdny. Uchovávejte při teplotě do 30 °C.

NovoRapid PumpCart

Během používání, nebo pokud NovoRapid PumpCart nosíte jako zásobní: pokud NovoRapid PumpCart nosíte jako zásobní, může být uchováván až 2 týdny do 30 °C. Poté může být používán až 7 dní při teplotě do 37 °C v inzulinových infuzních pumpových systémech, určených pro použití s touto zásobní vložkou, jako například s inzulinovými pumpami Accu-Chek Insight a YpsoPump.

## 6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Podmínky uchovávání tohoto léčivého přípravku jsou uvedeny v bodě 6.3.

Před otevřením: uchovávejte v chladničce (2 °C – 8 °C). Chraňte před mrazem.

NovoRapid injekční lahvička/NovoRapid Penfill

Během používání, nebo pokud NovoRapid nosíte jako zásobní: uchovávejte při teplotě do 30 °C. Chraňte před chladem. Chraňte před mrazem.

Uchovávejte injekční lahvičku/zásobní vložku v krabičce, aby byl přípravek chráněn před světlem.

NovoRapid FlexPen/NovoRapid FlexTouch

Během používání, nebo pokud NovoRapid nosíte jako zásobní: uchovávejte při teplotě do 30 °C. Lze uchovávat v chladničce (2 °C – 8 °C). Chraňte před mrazem.

Uchovávejte pero uzavřené uzávěrem, aby byl přípravek chráněn před světlem.

NovoRapid InnoLet

Během používání, nebo pokud NovoRapid nosíte jako zásobní: uchovávejte při teplotě do 30 °C. Chraňte před chladem. Chraňte před mrazem.

Mějte na peru nasazen kryt, aby byl přípravek chráněn před světlem.

NovoRapid PumpCart

Během používání, nebo pokud NovoRapid PumpCart nosíte jako zásobní: uchovávejte při teplotě do 37 °C (během používání), nebo do 30 °C (pokud je nošen jako zásobní). Chraňte před chladem.

Chraňte před mrazem.

Uchovávejte zásobní vložku v krabičce, aby byl přípravek chráněn před světlem.

## 6.5 Druh obalu a obsah balení

#### NovoRapid injekční lahvička

10 ml roztoku v injekční lahvičce (sklo třídy I) uzavřená zátkou z bromobutylové/polyizoprenové pryže a ochranným plastovým víčkem.

Velikosti balení jsou 1 nebo 5 injekčních lahviček po 10 ml nebo vícečetné balení obsahující 5 injekčních lahviček o obsahu 10 ml. Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

#### NovoRapid Penfill

3 ml roztoku v zásobní vložce (sklo třídy I) s pístem (bromobutyl) a pryžovým uzávěrem (bromobutyl/polyizopren).

Velikosti balení jsou 5 a 10 zásobních vložek. Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

#### NovoRapid FlexPen

3 ml roztoku v zásobní vložce (sklo třídy I) s pístem (bromobutyl) a pryžovým uzávěrem (bromobutyl/polyizopren) uložené v předplněném peru pro vícenásobné dávkování na jedno použití, zhotoveném z polypropylenu.

Velikosti balení jsou 1 (včetně jehel nebo bez jehel), 5 (bez jehel) a 10 (bez jehel) předplněných per. Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

#### NovoRapid InnoLet

3 ml roztoku v zásobní vložce (sklo třídy I) s pístem (bromobutyl) a pryžovým uzávěrem (bromobutyl/polyizopren) uložené v předplněném peru pro vícenásobné dávkování na jedno použití, zhotoveném z polypropylenu.

Velikosti balení jsou 1, 5 a 10 předplněných per. Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

#### NovoRapid FlexTouch

3 ml roztoku v zásobní vložce (sklo třídy I) s pístem (bromobutyl) a pryžovým uzávěrem (bromobutyl/polyizopren) uložené v předplněném peru pro vícenásobné dávkování na jedno použití, zhotoveném z polypropylenu.

Velikosti balení jsou 1 (včetně jehel nebo bez jehel), 5 (bez jehel) nebo vícečetné balení 2 x 5 (bez jehel) předplněných per o obsahu 3 ml. Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

#### NovoRapid PumpCart

1,6 ml roztoku v zásobní vložce (sklo třídy I) s pístem (bromobutyl) a pryžovým uzávěrem (bromobutyl/polyizopren).

Velikost balení je 5 zásobních vložek a vícečetné balení obsahující 25 zásobních vložek (5 balení po 5). Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

### **6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním**

Nepoužívejte tento léčivý přípravek, pokud zjistíte, že roztok není čirý, bezbarvý a vodný.

NovoRapid, který byl zmražen, nesmí být použit.

Pacient musí být poučen o tom, že po každé aplikaci musí použitou jehlu vyhodit.

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

Jehly, injekční stříkačky, zásobní vložky, předplněná pera ani infuzní sady nesmí být s nikým sdíleny.

Zásobní vložka nesmí být znovu naplňována.

#### NovoRapid injekční lahvička

NovoRapid lze používat v infuzních pumpových systémech (CSII), jak je popsáno v bodě 4.2. Hadičky, jejichž vnitřní povrch je zhotoven z polyetylenu nebo polyolefinu, byly testovány a hodnoceny jako vhodné pro použití v pumpách.

#### NovoRapid PumpCart

NovoRapid PumpCart je předplněná zásobní vložka určená pro použití přímo do pumpy. Přečtěte si prosím příbalovou informaci, kde najdete podrobné informace pro použití.

Aby bylo zaručeno správné dávkování, nesmí být NovoRapid PumpCart používán v inzulínovém peru.

NovoRapid PumpCart lze používat pouze spolu s inzulínovými infuzními pumpovými systémy, určenými pro použití s touto zásobní vložkou, jako například s inzulínovými pumpami Accu-Chek Insight a ÝpsoPump, jak je uvedeno v bodě 4.2. Hadičky s vnitřním povrchem z polyetylenu nebo polyolefinu byly testovány a byly shledány vhodnými pro použití s inzulínovou pumpou.

## **7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

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

## **8. REGISTRAČNÍ ČÍSLA**

#### NovoRapid injekční lahvička

EU/1/99/119/001

EU/1/99/119/008

EU/1/99/119/015

#### NovoRapid Penfill

EU/1/99/119/003

EU/1/99/119/006

#### NovoRapid FlexPen

EU/1/99/119/009

EU/1/99/119/010

EU/1/99/119/011

EU/1/99/119/017

EU/1/99/119/018

#### NovoRapid InnoLet

EU/1/99/119/012

EU/1/99/119/013

EU/1/99/119/014

#### NovoRapid FlexTouch

EU/1/99/119/019

EU/1/99/119/020

EU/1/99/119/021

EU/1/99/119/022

EU/1/99/119/023

#### NovoRapid PumpCart

EU/1/99/119/024

EU/1/99/119/025

## **9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE**

Datum první registrace: 7. září 1999

Datum posledního prodloužení registrace: 30. dubna 2009

## **10. DATUM REVIZE TEXTU**

03/2023

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu/>