

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

NovoRapid® 100 Einheiten/ml
Injektionslösung
NovoRapid® Penfill® 100 Einheiten/ml
Injektionslösung in einer Patrone
NovoRapid® FlexPen® 100 Einheiten/ml
Injektionslösung in einem Fertigpen

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 ml Lösung enthält 100 Einheiten Insulin aspart* (entsprechend 3,5 mg).

* Insulin aspart wird durch rekombinante DNS-Technologie gentechnisch in *Saccharomyces cerevisiae* hergestellt.

NovoRapid® 100 Einheiten/ml Injektionslösung:
1 Durchstechflasche enthält 10 ml entsprechend 1.000 Einheiten.

NovoRapid® Penfill® 100 Einheiten/ml Injektionslösung in einer Patrone:
1 Patrone enthält 3 ml entsprechend 300 Einheiten.

NovoRapid® FlexPen® 100 Einheiten/ml Injektionslösung in einem Fertigpen:
1 Fertigpen enthält 3 ml entsprechend 300 Einheiten.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Injektionslösung.

Die Lösung ist klar, farblos und wässrig.

4. KLINISCHE ANGABEN**4.1 Anwendungsgebiete**

NovoRapid® wird angewendet zur Behandlung von Diabetes mellitus bei Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern ab dem Alter von 2 Jahren.

4.2 Dosierung und Art der AnwendungDosierung

Die Wirkstärke von Insulinanaloga, einschließlich von Insulin aspart, wird in Einheiten ausgedrückt, wohingegen die Wirkstärke von Humaninsulin in Internationalen Einheiten ausgedrückt wird.

Die Dosierung von NovoRapid® ist individuell und wird gemäß dem Bedarf des Patienten bestimmt. Es sollte normalerweise mit einem intermediär wirkenden oder lang wirkenden Insulin kombiniert werden. Außerdem kann NovoRapid® zur kontinuierlichen subkutanen Insulininfusion (CSII) in Pumpensystemen angewendet oder intravenös von einem Arzt verabreicht werden. Eine Überwachung des Blutzuckerspiegels und eine Anpassung der Insulindosierung werden empfohlen, um eine optimale Einstellung des Blutzuckers zu erreichen.

Der individuelle Insulinbedarf von Erwachsenen und Kindern liegt in der Regel zwischen 0,5 und 1,0 Einheiten/kg/Tag. Bei einem Basis-Bolus-Behandlungsschema

können 50–70 % des Insulinbedarfs durch NovoRapid®, der Rest von einem intermediär wirkenden oder lang wirkenden Insulin gedeckt werden.

Bei erhöhter körperlicher Aktivität, einer Änderung der Ernährungsgewohnheiten oder Begleiterkrankungen kann eine Anpassung der Dosis notwendig sein.

Spezielle Populationen**Ältere Patienten (≥ 65 Jahre)**

NovoRapid® kann bei älteren Patienten angewendet werden.

Bei älteren Patienten muss der Blutzuckerspiegel engmaschig kontrolliert und die Dosis von Insulin aspart an den individuellen Bedarf angepasst werden.

Nieren- und Leberfunktionsstörungen

Nieren- oder Leberfunktionsstörungen können den Insulinbedarf des Patienten verringern.

Bei Patienten mit Nieren- oder Leberfunktionsstörungen muss die Überwachung des Blutzuckers intensiviert und die Dosis von Insulin aspart individuell angepasst werden.

Kinder und Jugendliche

NovoRapid® kann bei Jugendlichen und Kindern ab dem Alter von 2 Jahren löslichem Humaninsulin vorgezogen werden, wenn ein schneller Wirkeintritt von Vorteil sein könnte (siehe Abschnitte 5.1 und 5.2), beispielsweise bei der zeitlichen Abstimmung von Injektion und Mahlzeit.

Die Sicherheit und Wirksamkeit von NovoRapid® bei Kindern im Alter unter 2 Jahren ist bisher noch nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

Umstellung von anderen Insulinarzneimitteln

Wenn von einem anderen Insulinarzneimittel umgestellt wird, kann eine Anpassung der NovoRapid® Dosis und der Dosis des Basalinsulins erforderlich sein. NovoRapid® hat im Vergleich zu löslichem Humaninsulin einen rascheren Wirkeintritt und eine kürzere Wirkdauer. Bei subkutaner Injektion in die Bauchdecke tritt die Wirkung innerhalb von 10–20 Minuten nach der Injektion ein. Das Wirkmaximum ist 1 bis 3 Stunden nach der Injektion erreicht. Die Wirkdauer beträgt 3 bis 5 Stunden.

Eine engmaschige Kontrolle des Blutzuckers während der Umstellung und in den ersten Wochen danach wird empfohlen (siehe Abschnitt 4.4).

Art der Anwendung

NovoRapid® ist ein schnell wirkendes Insulinanalogon.

NovoRapid® wird subkutan durch eine Injektion in die Bauchdecke, den Oberschenkel, den Oberarm, den Schulterbereich oder den Gesäßbereich injiziert. Die Injektionsstellen sollten innerhalb derselben Körperregion gewechselt werden, um das Risiko einer Lipodystrophie zu reduzieren. Die subkutane Injektion in das Unterhautfettgewebe des Bauches führt im Vergleich zu anderen Injektionsstellen zu einer schnelleren Resorption. Verglichen mit löslichem

Humaninsulin wird der schnellere Wirkeintritt von NovoRapid® unabhängig von der Injektionsstelle erreicht. Die Wirkdauer variiert abhängig von Dosis, Injektionsstelle, Durchblutung, Temperatur und dem Ausmaß der körperlichen Betätigung.

Aufgrund des schnelleren Wirkeintritts sollte NovoRapid® im Allgemeinen unmittelbar vor einer Mahlzeit verabreicht werden. Falls erforderlich, kann NovoRapid® kurz nach einer Mahlzeit verabreicht werden.

Verabreichung mit einer Spritze

NovoRapid® Durchstechflaschen sind für den Gebrauch mit Insulinspritzen mit der entsprechenden Dosierskala vorgesehen.

NovoRapid® Durchstechflasche enthält eine Packungsbeilage mit detaillierten Anwendungshinweisen, die befolgt werden müssen.

Verabreichung mit einem Insulininjektionssystem

NovoRapid® Penfill® ist zur Verwendung mit einem Novo Nordisk Insulininjektionssystem und NovoFine® oder NovoTwist® Nadeln vorgesehen.

NovoRapid® Penfill® enthält eine Packungsbeilage mit detaillierten Anwendungshinweisen, die befolgt werden müssen.

Verabreichung mit einem FlexPen®

NovoRapid® FlexPen® ist ein Fertigpen, der für die Verwendung mit NovoFine® oder NovoTwist® Einweg-Nadeln mit einer Länge von bis zu 8 mm vorgesehen ist. FlexPen® gibt 1–60 Einheiten in Schritten von jeweils 1 Einheit ab.

NovoRapid® FlexPen® ist mit einer Farbkodierung versehen und enthält eine Packungsbeilage mit detaillierten Anwendungshinweisen, die befolgt werden müssen.

Kontinuierliche subkutane Insulininfusion (CSII)

NovoRapid® kann zur CSII in Pumpensystemen, die für die Insulininfusion geeignet sind, verwendet werden. CSII sollte in die Bauchdecke verabreicht werden. Die Infusionsstellen sollten gewechselt werden.

Wird NovoRapid® mit einer Insulininfusionspumpe verabreicht, darf es mit keinem anderen Insulinarzneimittel gemischt werden.

Patienten, die CSII verwenden, müssen umfassend in den Gebrauch des Pumpensystems eingewiesen werden und das richtige Reservoir sowie den richtigen Schlauch für die Pumpe benutzen (siehe Abschnitt 6.6). Das Infusionsset (Schlauch und Kanüle) muss gemäß den Anweisungen in der Bedienungsanleitung des Infusionssets gewechselt werden.

Patienten, die NovoRapid® mit Hilfe von CSII verabreichen, müssen für den Fall, dass das Pumpensystem versagt, ein alternatives Insulininjektionssystem bei sich haben.

Intravenöse Verabreichung

Falls notwendig, kann NovoRapid® auch intravenös verabreicht werden, jedoch nur von einem Arzt.

Intravenöse Anwendung: Infusionssysteme mit NovoRapid® 100 Einheiten/ml in Konzentrationen von 0,05 Einheiten/ml bis 1,0 Einheiten/ml Insulin aspart in den Infusionsflüssigkeiten 0,9 % Natriumchlorid, 5 % wasserfreie Glucose oder 10 % wasserfreie Glucose mit 40 mmol/l Kaliumchlorid sind bei Benutzung von Infusionsbeuteln aus Polypropylen bei Raumtemperatur 24 Stunden lang stabil.

Obwohl die Lösung stabil ist, wird zu Anfang eine gewisse Menge von Insulin aspart an das Material des Infusionsbeutels adsorbiert. Während der Infusion muss der Blutzuckerspiegel überwacht werden.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile (siehe Abschnitt 6.1).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Bevor der Patient in andere Zeitzone reist, muss er sich mit seinem Arzt beraten, da dies bedeuten kann, dass er das Insulin und die Mahlzeiten zu anderen Uhrzeiten anwenden bzw. einnehmen muss.

Hyperglykämie

Eine unzureichende Dosierung oder das Unterbrechen der Therapie kann, insbesondere bei Typ 1 Diabetes, zu Hyperglykämie und diabetischer Ketoazidose führen.

Die ersten Symptome einer Hyperglykämie treten in der Regel allmählich über einen Zeitraum von Stunden oder Tagen auf. Dazu gehören Durst, verstärkter Harndrang, Übelkeit, Erbrechen, Benommenheit, gerötete trockene Haut, Mundtrockenheit, Appetitlosigkeit und nach Aceton riechender Atem. Bei Typ 1 Diabetes können unbehandelte Hyperglykämien zu diabetischer Ketoazidose führen, die tödlich sein kann.

Hypoglykämie

Das Auslassen einer Mahlzeit oder ungeplante, anstrengende körperliche Aktivität können zu einer Hypoglykämie führen.

Eine Hypoglykämie kann auftreten, wenn die Insulindosis im Verhältnis zum Insulinbedarf zu hoch ist. Im Fall einer Hypoglykämie oder falls das Auftreten einer Hypoglykämie befürchtet wird, darf NovoRapid® nicht injiziert werden. Nach der Stabilisierung des Blutzuckers des Patienten sollte eine Anpassung der Dosis in Erwägung gezogen werden (siehe Abschnitte 4.8 und 4.9).

Patienten, deren Blutzuckereinstellung sich beispielsweise durch eine intensivierte Insulintherapie deutlich verbessert hat, können die Warnsymptome einer Hypoglykämie verändert wahrnehmen und sollten dementsprechend beraten werden. Bei Patienten mit schon lange bestehendem Diabetes verschwinden möglicherweise die üblichen Warnsymptome.

Eine Folge der Pharmakodynamik schnell wirkender Insulinanaloga im Vergleich zu löslichem Humaninsulin ist, dass eine even-

tuell auftretende Hypoglykämie möglicherweise früher nach der Injektion auftritt.

Da NovoRapid® in unmittelbarer Verbindung mit einer Mahlzeit verabreicht werden sollte, ist der rasche Wirkeintritt bei Patienten mit Begleiterkrankungen oder anderen Therapien, die eine verzögerte Resorption der Nahrung erwarten lassen, zu beachten.

Begleiterkrankungen, insbesondere Infektionen und fieberige Zustände, erhöhen in der Regel den Insulinbedarf des Patienten. Begleiterkrankungen der Nieren, Leber oder mit Einfluss auf Nebennieren, Hirnanhang oder Schilddrüse können eine Anpassung der Insulindosis erforderlich machen.

Wenn Patienten von einem auf ein anderes Insulinarzneimittel umgestellt werden, können die frühen Warnsymptome einer Hypoglykämie verändert oder weniger ausgeprägt wahrgenommen werden als bei ihrem vorhergehenden Insulin.

Umstellung von einem anderen Insulinarzneimittel

Die Umstellung eines Patienten auf einen anderen Insulintyp oder eine andere Insulinmarke muss unter strenger medizinischer Überwachung erfolgen. Veränderungen der Stärke, Insulinmarke (Hersteller), des Insulintyps, des Ursprungs (tierisches, humanes Insulin oder Humaninsulinanalogon) und/oder des Herstellungsverfahrens (rekombinante DNS gegenüber Insulin tierischen Ursprungs) können eine Veränderung der Dosis erforderlich machen. Es kann sein, dass von einem anderen Insulintyp auf NovoRapid® umgestellte Patienten eine erhöhte Anzahl täglicher Injektionen oder eine veränderte Dosis gegenüber ihrem üblichen Insulinarzneimittel benötigen. Wenn eine Anpassung notwendig ist, kann diese bei der ersten Dosis oder innerhalb der ersten Wochen oder Monate erforderlich sein.

Reaktionen an der Injektionsstelle

Wie bei jeder Insulintherapie können Reaktionen an der Injektionsstelle auftreten, wie z. B. Schmerzen, Rötungen, Nesselsucht, Entzündungen, Blutergüsse, Schwellungen und Juckreiz. Das kontinuierliche Wechseln der Injektionsstelle innerhalb eines bestimmten Bereiches reduziert das Risiko, diese Reaktionen zu entwickeln. Die Reaktionen klingen gewöhnlich nach einigen Tagen oder Wochen wieder ab. In seltenen Fällen können Reaktionen an der Injektionsstelle das Absetzen von NovoRapid® erforderlich machen.

Kombination von NovoRapid® mit Pioglitazon

Es gibt Spontanmeldungen von Herzinsuffizienz, wenn Pioglitazon in Kombination mit Insulin insbesondere Patienten mit Risikofaktoren für die Entwicklung von Herzinsuffizienz verabreicht wurde. Dies sollte beachtet werden, falls eine Behandlung mit der Kombination von Pioglitazon und NovoRapid® erwogen wird. Falls die Kombination angewendet wird, sollten die Patienten hinsichtlich Anzeichen und Symptomen von Herzinsuffizienz, Gewichtszunahme und Ödemen beobachtet werden. Pioglitazon muss beim

Auftreten jeder Verschlechterung kardialer Symptome abgesetzt werden.

Insulin-Antikörper

Die Anwendung von Insulin kann die Bildung von Insulin-Antikörpern verursachen. In seltenen Fällen kann das Vorhandensein solcher Insulin-Antikörper eine Anpassung der Insulindosis zur Korrektur der Entwicklung von Hyper- oder Hypoglykämien erforderlich machen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Der Glucosestoffwechsel wird von einigen Arzneimitteln beeinflusst.

Die folgenden Substanzen können den Insulinbedarf des Patienten senken:

Orale Antidiabetika, Monoaminoxidasehemmer (MAO-Hemmer), Betarezeptorenblocker, Angiotensin-Converting-Enzym (ACE)-Hemmer, Salicylate, anabole Steroide und Sulfonamide.

Die folgenden Substanzen können den Insulinbedarf des Patienten erhöhen:

Orale Kontrazeptiva, Thiazide, Glucocorticoide, Schilddrüsenhormone, Sympathomimetika, Wachstumshormon und Danazol.

Betarezeptorenblocker können die Symptome einer Hypoglykämie verschleiern.

Octreotid/Lanreotid kann den Insulinbedarf entweder erhöhen oder senken.

Alkohol kann die blutzucker senkende Wirkung von Insulin verstärken oder verringern.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

NovoRapid® (Insulin aspart) kann während der Schwangerschaft angewendet werden. Daten aus zwei randomisierten kontrollierten klinischen Studien (322 und 27 exponierte Schwangerschaften) lassen nicht auf Nebenwirkungen von Insulin aspart auf die Schwangerschaft oder auf die Gesundheit des Fetus/Neugeborenen im Vergleich mit Humaninsulin schließen (siehe Abschnitt 5.1).

Es wird empfohlen, schwangere Frauen mit Diabetes (Typ 1 Diabetes, Typ 2 Diabetes oder Schwangerschaftsdiabetes) während der gesamten Schwangerschaft und Frauen mit Diabetes, die eine Schwangerschaft planen, intensiv zu überwachen und den Blutzuckerspiegel engmaschig zu kontrollieren. Im ersten Trimenon fällt gewöhnlich der Insulinbedarf, steigt aber anschließend im Verlauf des zweiten und dritten Trimenons wieder an. Nach der Entbindung kehrt der Insulinbedarf normalerweise schnell wieder auf das Niveau vor der Schwangerschaft zurück.

Stillzeit

Während der Stillzeit kann NovoRapid® uneingeschränkt zur Therapie eingesetzt werden. Die Insulinbehandlung einer stillenden Mutter stellt kein Risiko für das Kind dar.

Eventuell muss jedoch die Dosis von NovoRapid® angepasst werden.

Fertilität

Tierexperimentelle Studien zur Reproduktion haben keine Unterschiede zwischen Insulin aspart und Humaninsulin in Bezug auf die Fertilität gezeigt.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Eine Hypoglykämie kann die Konzentrations- und Reaktionsfähigkeit eines Patienten herabsetzen. Dies kann in Situationen, in denen diese Fähigkeiten von besonderer Bedeutung sind (z.B. beim Fahren eines Autos oder beim Bedienen von Maschinen), ein Risiko darstellen.

Dem Patienten sollte geraten werden, Vorsichtsmaßnahmen zur Vermeidung von Hypoglykämien beim Führen von Fahrzeugen zu treffen. Dies ist bei Patienten mit häufigen Hypoglykämie-Episoden oder verringerter oder fehlender Wahrnehmung von Hypoglykämie-Warnsymptomen besonders wichtig. In diesen Fällen sollte überlegt werden, ob das Führen eines Fahrzeugs ratsam ist.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Unerwünschte Arzneimittelwirkungen, die bei mit NovoRapid® behandelten Patienten beobachtet werden, sind in erster Linie auf die pharmakologische Wirkung des Insulins zurückzuführen.

Die während der Behandlung am häufigsten gemeldete Nebenwirkung ist Hypoglykämie. Die Häufigkeit von Hypoglykämien variiert je nach Patientenpopulation, verordneten Dosierungsschemen und dem Niveau der Blutzuckerkontrolle (siehe Abschnitt 4.8, Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen).

Zu Beginn einer Insulintherapie können Refraktionsanomalien, Ödeme oder Reaktionen an der Injektionsstelle (Schmerzen, Rötung, Nesselsucht, Entzündungen, Blutergüsse, Schwellung und Juckreiz an der Injektionsstelle) auftreten. Diese Symptome sind normalerweise vorübergehender Natur. Eine rasche Besserung der Blutzuckerkontrolle kann mit akuter schmerzhafter Neuropathie verbunden sein, die normaler-

weise reversibel ist. Eine Intensivierung der Insulintherapie mit einer abrupten Verbesserung der glykämischen Kontrolle kann mit einer vorübergehenden Verschlechterung der diabetischen Retinopathie verbunden sein, während eine langfristige Verbesserung der glykämischen Kontrolle das Risiko des Fortschreitens einer diabetischen Retinopathie verringert.

Tabellarisch aufgelistete Nebenwirkungen

Die unten dargestellten Nebenwirkungen basieren auf Daten aus klinischen Studien und sind gemäß MedDRA nach Häufigkeit und Systemorganklassen aufgeführt. Die Häufigkeiten sind nach der folgenden Konvention definiert: Sehr häufig ($\geq 1/10$); Häufig ($\geq 1/100$ bis $< 1/10$); Gelegentlich ($\geq 1/1.000$ bis $< 1/100$); Selten ($\geq 1/10.000$ bis $< 1/1.000$); Sehr selten ($< 1/10.000$); nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Siehe unten stehende Tabelle

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Anaphylaktische Reaktionen:

Das Auftreten generalisierter Überempfindlichkeitsreaktionen (einschließlich generalisierter Hautausschlag, Jucken, Schwitzen, gastrointestinale Störungen, angioneurotisches Ödem, Atembeschwerden, Herzklopfen und Absenkung des Blutdrucks) ist sehr selten, kann aber lebensbedrohlich sein.

Hypoglykämie:

Die am häufigsten gemeldete Nebenwirkung ist Hypoglykämie. Sie kann auftreten, wenn die Insulindosis in Relation zum Insulinbedarf zu hoch ist. Eine schwere Hypoglykämie kann zu Bewusstlosigkeit und/oder Krampfanfällen führen und mit vorübergehender oder dauerhafter Störung der Gehirnfunktion oder sogar dem Tod enden. Die Symptome einer Hypoglykämie treten in der Regel plötzlich auf. Die Symptome können sein: kalter Schweiß, kalte blasse Haut, Ermattung, Nervosität oder Zittern, Angstgefühle, ungewöhnliche Müdigkeit oder Schwäche, Verwirrung, Konzentrationsschwierigkeiten, Benommenheit, Heißhunger, Sehstörungen, Kopfschmerzen, Übelkeit und Herzklopfen.

In klinischen Studien variierte die Häufigkeit von Hypoglykämien je nach Patientenpopulation, verordneten Dosierungsschemen und dem Niveau der Blutzuckerkontrolle. Während klinischer Studien gab es keine Unterschiede in der Gesamtrate von Hypoglykämien bei Patienten, die mit Insulin aspart behandelt wurden, im Vergleich zu Patienten, die Humaninsulin erhielten.

Lipodystrophie:

Lipodystrophie (einschließlich Lipohypertrophie, Lipatrophie) kann an der Injektionsstelle auftreten. Das kontinuierliche Wechseln der Injektionsstelle innerhalb eines bestimmten Injektionsbereiches reduziert das Risiko, diese Reaktionen zu entwickeln.

Kinder und Jugendliche

Basierend auf den Erfahrungen nach Markteinführung und aus klinischen Studien weisen Häufigkeit, Art und Schwere der beobachteten Nebenwirkungen bei Kindern und Jugendlichen nicht auf einen Unterschied zu den breiteren Erfahrungen in der Gesamtpopulation hin.

Andere spezielle Populationen

Basierend auf den Erfahrungen nach Markteinführung und aus klinischen Studien weisen Häufigkeit, Art und Schwere der beobachteten Nebenwirkungen bei älteren Patienten und Patienten mit eingeschränkter Nieren- oder Leberfunktion nicht auf einen Unterschied zu den breiteren Erfahrungen in der Gesamtpopulation hin.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn, Website: www.bfarm.de anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Für Insulin kann keine spezifische Überdosierung angegeben werden, eine Hypoglykämie kann sich jedoch stufenweise entwickeln, wenn, verglichen mit dem Bedarf des Patienten, zu hohe Dosen gegeben werden:

- Leichte Hypoglykämien können durch orale Verabreichung von Glucose bzw. zuckerhaltigen Lebensmitteln behandelt werden. Ein Diabetiker sollte deshalb immer zuckerhaltige Lebensmittel bei sich haben.
- Schwere Hypoglykämien mit Bewusstlosigkeit können mit einer intramuskulären bzw. subkutanen Injektion von Glucagon (0,5 bis 1 mg) behandelt werden, die von einer geübten Person gegeben wird, oder der intravenösen Gabe von Glucose durch einen Arzt. Spricht der Patient nicht innerhalb von 10 bis 15 Minuten auf Glucagon an, ist Glucose intravenös zu geben. Sobald der Patient wieder bei Bewusstsein ist, empfiehlt sich die Verabreichung von Kohlenhydraten, um einen Rückfall zu vermeiden.

Erkrankungen des Immunsystems	Gelegentlich – Urtikaria, Exanthem, Hautausschlag
	Sehr selten – Anaphylaktische Reaktionen*
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Sehr häufig – Hypoglykämie*
Erkrankungen des Nervensystems	Selten – Periphere Neuropathie (schmerzhafte Neuropathie)
	Gelegentlich – Refraktionsanomalien
Augenerkrankungen	Gelegentlich – Diabetische Retinopathie
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Gelegentlich – Lipodystrophie*
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Gelegentlich – Reaktionen an der Injektionsstelle
	Gelegentlich – Ödeme

* Siehe Abschnitt 4.8, Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen.

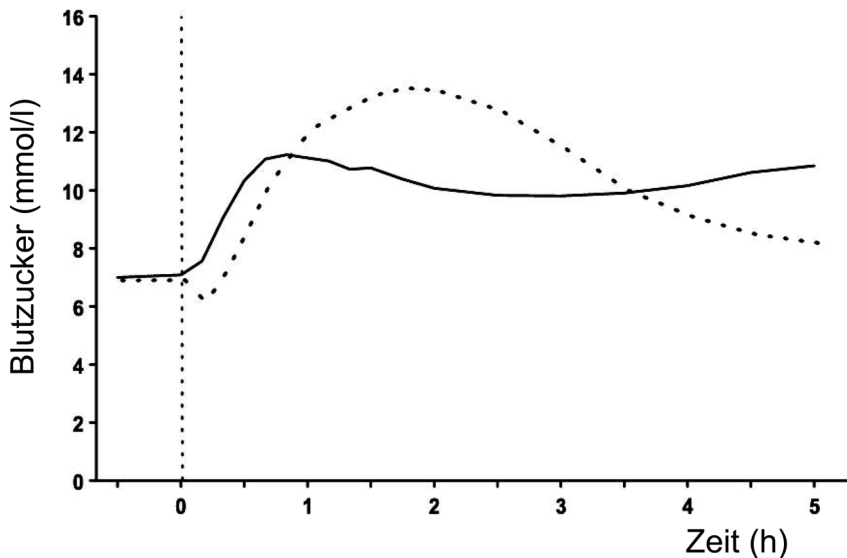


Abb. I. Blutzuckerspiegelverlauf bei Patienten mit Typ 1 Diabetes nach einer Einmalgabe vor einer Mahlzeit a) von NovoRapid® unmittelbar vor der Mahlzeit (durchgezogene Linie) und b) von löslichem Humaninsulin 30 Minuten vor einer Mahlzeit (gestrichelte Linie).

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antidiabetika. Insuline und Analoga zur Injektion, schnell wirkend. ATC Code: A10AB05.

Wirkmechanismus und pharmakodynamische Wirkungen

Die Blutzucker senkende Wirkung von Insulin aspart beruht auf der Fähigkeit des Moleküls, durch Bindung an Insulinrezeptoren von Muskel- und Fettzellen die Aufnahme von Glucose zu fördern. Gleichzeitig wird die Freisetzung von Glucose aus der Leber gehemmt.

Im Vergleich zu löslichem Humaninsulin ist der Wirkeintritt bei NovoRapid® schneller und die Glucosekonzentration ist – soweit man die ersten vier Stunden nach einer Mahlzeit beurteilt – niedriger. Im Vergleich zu löslichem Humaninsulin hat NovoRapid® nach subkutaner Injektion eine kürzere Wirkdauer.

Siehe Abbildung I.

Wird NovoRapid® subkutan verabreicht, tritt die Wirkung innerhalb von 10 bis 20 Minuten nach der Injektion ein. Das Wirkmaximum ist 1 bis 3 Stunden nach der Injektion erreicht. Die Wirkdauer beträgt 3 bis 5 Stunden.

Klinische Wirksamkeit

Die Ergebnisse klinischer Studien bei Typ 1 Diabetikern belegen, dass mit NovoRapid® im Vergleich zu löslichem Humaninsulin niedrigere postprandiale Blutzuckerwerte erreicht werden (Abb. I). Zwei offene Langzeitstudien mit NovoRapid® bei 1070 bzw. 884 Typ 1 Diabetikern zeigten reduzierte Werte für glykosyliertes Hämoglobin um 0,12 [95 % C.I. 0,03; 0,22] Prozentpunkte bzw. 0,15 [95 % C.I. 0,05; 0,26] Prozentpunkte im Vergleich zu Humaninsulin. Ob dieser Unterschied klinische Bedeutung hat, ist unsicher.

Gemäß den Ergebnissen klinischer Studien bei Typ 1 Diabetikern ist das Risiko nächtlicher Hypoglykämien verglichen mit löslichem Humaninsulin bei Insulin aspart vermindert. Das Risiko von Hypoglykämien während des Tages war nicht signifikant erhöht.

Spezielle Populationen

Ältere Patienten (≥ 65 Jahre)

Eine randomisierte, doppel-blinde cross-over Studie zur Pharmakokinetik und Pharmakodynamik, in der Insulin aspart mit löslichem Humaninsulin verglichen wurde, wurde bei älteren Patienten (19 Patienten im Alter von 65–83 Jahren, Durchschnittsalter 70 Jahre) mit Typ 2 Diabetes durchgeführt. Der relative Unterschied in den pharmakodynamischen Eigenschaften (GIR_{max} , $AUC_{GIR, 0-120 \text{ min}}$) zwischen Insulin aspart und Humaninsulin bei älteren Patienten war dem bei Gesunden und bei jüngeren Patienten mit Diabetes ähnlich.

Kinder und Jugendliche

Eine klinische Studie, in der präprandial verabreichtes lösliches Humaninsulin mit postprandial verabreichtem Insulin aspart verglichen wurde, wurde bei Kleinkindern durchgeführt (20 Patienten im Alter von 2 bis unter 6 Jahren, davon 4 Patienten jünger als 4 Jahre; Studiendauer 12 Wochen); und eine Einzeldosis-Studie zur Pharmakokinetik und Pharmakodynamik wurde bei Kindern (6–12 Jahre) und Jugendlichen (13–17 Jahre) durchgeführt. Das pharmakodynamische Profil von Insulin aspart bei Kindern war dem bei Erwachsenen festgestellten gleichartig.

Schwangerschaft

Eine klinische Studie, die die Sicherheit und Wirksamkeit von Insulin aspart mit der von Humaninsulin bei der Behandlung von schwangeren Frauen mit Typ 1 Diabetes (322 exponierte Schwangerschaften (Insulin aspart: 157; Humaninsulin: 165)) verglich, ließ nicht auf Nebenwirkungen von Insulin

aspart auf die Schwangerschaft oder die Gesundheit des Fetus/Neugeborenen schließen.

Zusätzlich zeigten die Daten einer klinischen Studie mit 27 Frauen mit Schwangerschaftsdiabetes, die zu einer Behandlung mit Insulin aspart bzw. zu einer Behandlung mit Humaninsulin (Insulin aspart: 14; Humaninsulin: 13) randomisiert wurden, ähnliche Sicherheitsprofile beider Behandlungen.

Insulin aspart ist auf molarer Basis äquivalent zu löslichem Humaninsulin.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption, Verteilung und Elimination

Bei NovoRapid® wurde an der Position B28 die Aminosäure Prolin gegen Asparaginsäure ausgetauscht, wodurch die Neigung zur Bildung von Hexameren, wie sie bei löslichem Humaninsulin beobachtet wird, herabgesetzt ist. NovoRapid® wird daher schneller als lösliches Humaninsulin aus der Subkutanschicht resorbiert.

Die Zeit bis zur maximalen Konzentration ist im Mittel halb so lang wie die bei löslichem Humaninsulin. Eine mittlere maximale Plasmakonzentration von $492 \pm 256 \text{ pmol/l}$ wurde 40 (Interquartilenabstand: 30–40) Minuten nach einer subkutanen Dosis von 0,15 Einheiten/kg Körpergewicht bei Patienten mit Typ 1 Diabetes erreicht. Die Insulinkonzentration ging etwa 4 bis 6 Stunden nach der Gabe auf den Ausgangswert zurück. Die Resorptionsrate war bei Patienten mit Typ 2 Diabetes etwas langsamer, was zu einer niedrigeren C_{max} ($352 \pm 240 \text{ pmol/l}$) und einer späteren t_{max} (60 (Interquartilenabstand: 50–90) Minuten) führte. Die intraindividuellen Schwankungen der Zeit bis zur maximalen Konzentration sind bei NovoRapid® signifikant geringer als bei löslichem Humaninsulin, wohingegen die intraindividuellen Schwankungen von C_{max} bei NovoRapid® größer sind.

Spezielle Populationen

Ältere Patienten (≥ 65 Jahre)

Der relative Unterschied in den pharmakokinetischen Eigenschaften zwischen Insulin aspart und Humaninsulin bei älteren Studienteilnehmern (65–83 Jahre, Durchschnittsalter 70 Jahre) mit Typ 2 Diabetes war dem bei Gesunden und bei jüngeren Patienten mit Diabetes ähnlich. Eine verringerte Resorptionsrate wurde bei älteren Patienten beobachtet, was in einem späteren t_{max} (82 (Interquartilenbereich: 60–120) Minuten) resultierte, während C_{max} dem bei jüngeren Patienten mit Typ 2 Diabetes ähnlich und dem bei Patienten mit Typ 1 Diabetes gegenüber leicht erniedrigt war.

Eingeschränkte Leberfunktion

Eine Einzeldosis-Studie zur Pharmakokinetik mit Insulin aspart wurde bei 24 Patienten mit einer normalen bis stark eingeschränkten Leberfunktion durchgeführt. Bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion war die Resorptionsrate verringert und variierte stärker, was in einem späteren t_{max} von ca. 50 min bei Patienten mit normaler Leberfunktion bis ca. 85 min bei Patienten mit

mittlerer und stark eingeschränkter Leberfunktion resultierte. AUC, C_{max} und CL/F bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion waren den Werten bei Patienten mit normaler Leberfunktion ähnlich.

Eingeschränkte Nierenfunktion

Eine Einzeldosis-Studie zur Pharmakokinetik mit Insulin aspart wurde bei 18 Patienten mit einer normalen bis stark eingeschränkten Nierenfunktion durchgeführt. Es wurde kein offensichtlicher Effekt der Kreatinin-Clearance-Rate auf AUC, C_{max} , CL/F und t_{max} von Insulin aspart festgestellt. Es lagen nur limitierte Daten für Patienten mit mittlerer oder stark eingeschränkter Nierenfunktion vor. Patienten mit Nierenversagen, die eine Dialysebehandlung benötigen, wurden nicht untersucht.

Kinder und Jugendliche

Die pharmakokinetischen und pharmakodynamischen Eigenschaften von NovoRapid® wurden bei Kindern (6–12 Jahre) und Jugendlichen (13–17 Jahre) mit Typ 1 Diabetes untersucht. Insulin aspart wurde in beiden Altersgruppen schnell resorbiert, wobei t_{max} der bei Erwachsenen ähnelte. C_{max} unterschied sich jedoch zwischen den Altersgruppen, was die Wichtigkeit einer individuellen Titration von NovoRapid® unterstreicht.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Basierend auf den konventionellen Studien zur Sicherheitspharmakologie, Toxizität bei wiederholter Gabe, Reproduktions- und Entwicklungstoxizität und Genotoxizität lassen die präklinischen Daten keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen.

In-vitro-Studien zur Rezeptorbindungskinetik an Insulin- und IGF-1-Rezeptoren und zu Auswirkungen auf das Zellwachstum zeigten, dass Insulin aspart diesbezüglich keine relevanten Unterschiede zu nativem Humaninsulin aufweist. Studien zeigen zudem, dass die Dissoziation von Insulin aspart vom Insulinrezeptor äquivalent zu der von Humaninsulin ist.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Glycerol
Phenol
Metacresol
Zinkchlorid
Natriummonohydrogenphosphat-Dihydrat
Natriumchlorid
Salzsäure (zur Einstellung des pH-Wertes)
Natriumhydroxid (zur Einstellung des pH-Wertes)
Wasser für Injektionszwecke

6.2 Inkompatibilitäten

Wenn andere Arzneimittel zu NovoRapid® hinzugefügt werden, kann dies zum Abbau von Insulin aspart führen, z. B. wenn diese Arzneimittel Thiole oder Sulfite enthalten. Dieses Arzneimittel darf, außer mit NPH-Insulin (Neutral-Protamin-Hagedorn-Insulin) und Infusionsflüssigkeiten wie in Abschnitt 4.2 beschrieben, nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Vor dem ersten Öffnen: 30 Monate.

Während des Gebrauchs oder bei Verwendung als Ersatz: Das Produkt darf maximal 4 Wochen gelagert werden. Unter 30 °C lagern.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Vor dem ersten Öffnen: Im Kühlschrank lagern (2 °C – 8 °C). Nicht einfrieren.

Während des Gebrauchs oder bei Verwendung als Ersatz: Unter 30 °C lagern. Nicht im Kühlschrank lagern. Nicht einfrieren.

NovoRapid® Durchstechflasche:

Die Durchstechflasche im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

NovoRapid® Penfill®:

Die Patronen im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

NovoRapid® FlexPen®:

Die Penkappe auf dem FlexPen® aufgesetzt lassen, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Für Aufbewahrungsbedingungen des Arzneimittels, siehe Abschnitt 6.3.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

NovoRapid® Durchstechflasche:

10 ml Lösung in einer Durchstechflasche aus Glas (Glasart 1), die mit einer Brombutyl-/Polyisopren-Gummischeibe und einem vor Manipulationen schützenden Schnappdeckel aus Plastik verschlossen ist.

Packungsgrößen mit 1 oder 5 Durchstechflaschen mit je 10 ml und eine Bündelpackung mit 5 Packungen mit 1 × 10 ml Durchstechflaschen. Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

NovoRapid® Penfill®:

3 ml Lösung in einer Patrone aus Glas (Glasart I) mit einem Kolben (Brombutylgummi) und mit einem Gummiverschluss (Brombutyl-/Polyisoprengummi).

Packungsgrößen mit 5 oder 10 Patronen. Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

NovoRapid® FlexPen®:

3 ml Lösung in einer Patrone aus Glas (Glasart I) mit einem Kolben (Brombutylgummi) und mit einem Gummiverschluss (Brombutyl-/Polyisoprengummi) in einem Fertigpen (Mehrdosen-Einwegspritze, Polypropylen).

Packungsgrößen mit 1 (mit oder ohne Nadeln), 5 (ohne Nadeln) und 10 (ohne Nadeln) Fertigpens. Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

NovoRapid® Durchstechflasche:

Nadeln und Spritzen dürfen nicht mit Dritten geteilt werden.

NovoRapid® Penfill®:

Nadeln und NovoRapid® Penfill® dürfen nicht mit Dritten geteilt werden. Die Patrone darf nicht wieder aufgefüllt werden. In einem Notfall bei einem NovoRapid® Anwender (Einlieferung ins Krankenhaus oder mangelnde Funktion des Insulinpens) kann NovoRapid® mit einer E100 Insulinspritze aus einer Patrone aufgezogen werden.

NovoRapid® FlexPen®:

Nadeln und NovoRapid® FlexPen® dürfen nicht mit Dritten geteilt werden. Die Patrone darf nicht wieder aufgefüllt werden. In einem Notfall bei einem NovoRapid® Anwender (Einlieferung ins Krankenhaus oder mangelnde Funktion des Insulinpens) kann NovoRapid® mit einer E100 Insulinspritze aus einem FlexPen® aufgezogen werden.

Verwenden Sie dieses Arzneimittel nicht, wenn Sie feststellen, dass die Lösung nicht klar, farblos und wässrig ist.

Einmal gefrorenes NovoRapid® darf nicht verwendet werden.

NovoRapid® kann, wie in Abschnitt 4.2 beschrieben, in einem Insulinpumpensystem (CSII) verwendet werden. Schläuche aus Polyethylen oder Polyolefin erwiesen sich im Rahmen einer Evaluierung als kompatibel.

Der Patient sollte darauf hingewiesen werden, die Nadel nach jeder Injektion zu entsorgen.

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Novo Nordisk A/S
Novo Allé
DK-2880 Bagsværd
Dänemark

8. ZULASSUNGSNUMMERN

NovoRapid® Durchstechflasche:

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

**9. DATUM DER ERTEILUNG DER
ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG
DER ZULASSUNG**

Datum der Zulassung:

7. September 1999

Datum der letzten Verlängerung der

Zulassung: 30. April 2009

10. STAND DER INFORMATION

01/2015

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

Ausführliche Informationen zu diesem
Arzneimittel sind auf den Internetseiten
der Europäischen Arzneimittel-Agentur
<http://www.ema.europa.eu/> verfügbar.

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt