

## SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA

### 1. IME LEKA

NovoRapid® FlexPen®, 100 j./mL, rastvor za injekciju u napunjenom injekcionom penu

INN: insulin aspart

### 2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

1 mL rastvora za injekciju sadrži 100 jedinica (j.) insulin asparta\* (odgovara 3,5 mg). Jedan napunjen injekcioni pen sadrži 3 mL rastvora za injekciju što odgovara 300 jedinica insulin asparta.

\*Insulin aspart je proizveden na *Saccharomyces cerevisiae* tehnologijom rekombinantne DNK.

Za listu svih pomoćnih supstanci, videti odeljak 6.1.

### 3. FARMACEUTSKI OBLIK

Rastvor za injekciju u napunjenom injekcionom penu.  
Bistar, bezbojan, vodeni rastvor.

### 4. KLINIČKI PODACI

#### 4.1. Terapijske indikacije

NovoRapid FlexPen je indikovano za lečenje dijabetes melitusa kod odraslih, adolescenata i dece uzrasta od 1 godine i starije.

#### 4.2. Doziranje i način primene

##### Doziranje

Kod insulinskih analoga, uključujući insulin aspart, jačina se izražava u jedinicama, dok se kod humanih insulina jačina izražava u internacionalnim jedinicama.

Doziranje leka NovoRapid FlexPen je individualno i određuje se prema potrebama pacijenta. Uobičajeno je da se koristi u kombinaciji sa insulinima srednje dugog ili dugog dejstva.

NovoRapid FlexPen se može primenjivati i kontinuiranom potkožnom infuzijom insulina (engl. *continuous subcutaneous infusion*, CSII) pomoću sistema sa pumpom.

Ukoliko je potrebno, može biti primenjen i intravenski od strane lekara ili drugog stručnog medicinskog osoblja.

Preporučuje se merenje nivoa glukoze u krvi i prilagođavanje doze insulina kako bi se postigla optimalna kontrola glikemije.

Individualna potreba za insulinom kod odraslih i dece se obično kreće između 0,5 i 1,0 jedinica/kg/dan. U bazal-bolusnom insulinskom terapijskom režimu, 50 – 70% ovih potreba se može obezbediti primenom leka NovoRapid FlexPen, a ostatak primenom insulina srednje dugog ili dugog dejstva.

Prilagođavanje doze može biti neophodno ako pacijent poveća fizičku aktivnost, promeni uobičajeni režim ishrane ili u slučaju uporednog oboljenja.

## **Posebne grupe pacijenata**

### *Stariji (≥ 65 godina)*

NovoRapid FlexPen se može primenjivati kod starijih pacijenata.

Kod starijih pacijenata, treba intenzivirati određivanje glukoze u krvi i prilagođavati doziranje insulina asparta na individualnoj bazi.

### *Oštećenje funkcije bubrega ili jetre*

Kod oštećenja funkcije bubrega ili jetre potreba pacijenata za insulinom može biti smanjena.

Kod pacijenata sa oštećenjem funkcije bubrega ili jetre, treba češće sprovoditi kontrolu glikemije, a doziranje insulina asparta individualno prilagođavati.

### *Upotreba u pedijatriji*

NovoRapid FlexPen se može primenjivati kod dece i adolescenata uzrasta od 1 godine i starije, pošto se ustanovi da brže nastupanje dejstva u odnosu na humane insuline može predstavljati prednost, npr. u vremenu od primene injekcije insulina do obroka (videti odeljke 5.1 i 5.2).

Bezbednost i efikasnost leka NovoRapid FlexPen kod dece mlađe od 1 godine nisu ustanovljene. Nema dostupnih podataka.

## **Prelazak sa drugih insulinskih preparata**

Prilikom prelaska sa drugih insulinskih preparata prilagođavanje doze leka NovoRapid FlexPen, kao i doze bazalnog insulina može biti neophodno. NovoRapid FlexPen ispoljava brže i kraće dejstvo od rastvorljivog humanog insulina. Kada se primenjuje potkožno u prednji trbušni zid, početak delovanja je za 10-20 minuta od ubrizgavanja. Maksimalni efekat se postiže 1 do 3 sata nakon ubrizgavanja. Trajanje dejstva je 3 do 5 sati.

Tokom prelaska i u prvim nedeljama nakon toga preporučuje se stroga kontrola koncentracije glukoze (videti odeljak 4.4).

## **Način primene**

NovoRapid FlexPen je analog insulina brzog dejstva.

NovoRapid FlexPen se primenjuje potkožno ubrizgavanjem u prednji trbušni zid, butinu, nadlakticu, predeo deltoidnog mišića ili glutealni predeo. Potrebno je kružno menjati mesto ubrizgavanja insulina u okviru istog anatomskog predela kako bi se smanjio rizik od lipodistrofije. Potkožnim ubrizgavanjem u prednji trbušni zid obezbeđuje se brža resorpcija u poređenju sa drugim mestima primene. Brži početak delovanja u poređenju sa rastvorljivim humanim insulinom se postiže bez obzira na mesto ubrizgavanja. Dužina trajanja dejstva će varirati u zavisnosti od primenjene doze, mesta ubrizgavanja, prokrvljenosti predela tela gde je ubrizgan, telesne temperature i stepena fizičke aktivnosti.

Zahvaljujući bržem nastupanju dejstva, NovoRapid FlexPen se obično primenjuje neposredno pre jela. Ukoliko je neophodno, NovoRapid FlexPen se može primeniti i odmah nakon jela.

### *Kontinuirana supkutana infuzija insulina (CSII)*

NovoRapid FlexPen se može primenjivati za CSII pomoću sistema sa pumpom pogodnih za infuziju insulina. CSII bi trebalo primenjivati u abdominalni zid. Potrebno je kružno menjati mesto ubrizgavanja.

Kada se primenjuje pomoću insulinske infuzione pumpe, NovoRapid FlexPen se ne sme mešati sa bilo kojim drugim insulinom.

Pacijenti koji primenjuju CSII moraju biti obučeni za korišćenje sistema sa pumpom, kao i za pravilnu upotrebu odgovarajućeg rezervoara i katetera (cevčice) za pumpu (videti odeljak 6.6). Infuzioni set (kateter i kanila) treba menjati u skladu sa uputstvom koje je priloženo uz infuzioni set.

Pacijenti koji primenjuju NovoRapid FlexPen pomoću CSII moraju da imaju u rezervi pribor za alternativni način primene insulina u slučaju poremećaja rada ili kvara sistema sa pumpom.

#### *Intravenska upotreba*

Ako je neophodno, NovoRapid FlexPen se može primeniti intravenski, što treba da obavlja isključivo lekar ili drugo stručno medicinsko osoblje.

Pripremljene infuzije za intravensku primenu leka NovoRapid FlexPen 100 jedinica/mL (koncentracija insulin asparta 0,05 jedinica/mL do 1,0 jedinica/mL) u infuzionim rastvorima 0,9% natrijum-hlorida, 5% glukoze, odnosno 10% glukoze sa 40 mmol/L kalijum-hlorida stabilne su na sobnoj temperaturi 24 sata u infuzionim kesama od polipropilena.

Iako je stabilan tokom vremena, određena količina insulina će se u početku adsorbovati na materijal od koga je napravljena infuzionna kesa. Praćenje glikemije je neophodno ako se insulin primenjuje infuzijom.

Za detaljno uputstvo, pogledajte Uputstvo za lek.

#### NovoRapid FlexPen

##### *Primena pomoću pena FlexPen*

NovoRapid FlexPen je originalno napunjen injekcioni pen (obeležen određenom bojom) predviđen za upotrebu sa NovoFine ili NovoTwist iglama za jednokratnu upotrebu dužine do 8 mm. FlexPen ima mogućnost odabiranja doze od 1 do 60 jedinica u podeocima od po 1 jedinice.

### **4.3. Kontraindikacije**

Preosetljivost na aktivnu supstancu ili na bilo koju od pomoćnih supstanci navedenih u odeljku 6.1.

### **4.4. Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka**

Pre putovanja koje zahteva prolaz kroz različite vremenske zone pacijent bi trebalo da se konsultuje sa lekarom jer to može značiti da će pacijent morati da uzima insulin i obroke u različito vreme.

#### **Hiperglikemija**

Neodgovarajuće doziranje ili prekid terapije, posebno kod pacijenata sa dijabetesom tip 1, mogu dovesti do hiperglikemije i dijabetesne ketoacidoze. Uobičajeno prvi simptomi hiperglikemije se razvijaju postepeno u periodu od nekoliko sati ili dana. Uključuju žeđ, učestalo mokrenje, mučninu, povraćanje, pospanost, crvenu, suhu kožu, suva usta, gubitak apetita, kao i miris zadaha na aceton. Kod dijabetesa tip 1, nelečena stanja hiperglikemije mogu dovesti do dijabetesne ketoacidoze, koja može imati i smrtni ishod.

#### **Hipoglikemija**

Izostavljanje obroka ili neplanirana, naporna fizička aktivnost mogu dovesti do hipoglikemije.

Posebno kod dece trebalo bi preduzeti mere predostrožnosti kako bi se doza insulina (naročito u bazal-bolusnom režimu) usaglasila sa unosom hrane, fizičkim aktivnostima i trenutnim nivoom glukoze u krvi sa ciljem smanjenja rizika od hipoglikemije.

Hipoglikemija se može pojaviti ako je doza insulina prevelika u odnosu na potrebu za insulinom. U slučaju hipoglikemije ili sumnje na hipoglikemiju, NovoRapid FlexPen se ne sme primeniti. Nakon što se kod pacijenta stabilizuje nivo glukoze u krvi, treba razmotriti prilagođavanje doze (videti odeljke 4.8 i 4.9).

Neophodno je upozoriti pacijente, čija je glikemija znatno poboljšana, npr. intenziviranom insulinskom terapijom, da se njihovi uobičajeni upozoravajući simptomi za hipoglikemiju mogu promeniti. Uobičajeni upozoravajući simptomi mogu izostati kod pacijenata sa dugotrajnim dijabetesom.

Ukoliko dođe do hipoglikemije kao posledice brzog dejstva insulinskih analoga, ona se javlja ranije nego posle primene rastvorljivog humanog insulina.

S obzirom na to da NovoRapid FlexPen treba primenjivati neposredno uz obrok, treba razmotriti brzinu nastupanja dejstva leka kod pacijenata sa pratećim oboljenjima ili kod onih koji primenjuju terapiju kod koje se može očekivati odložena resorpcija hrane.

Prateća oboljenja, naročito infekcije i stanja groznice, obično povećavaju potrebu pacijenta za insulinom. Prateća oboljenja bubrega, jetre odnosno nadbubrežne žlezde, hipofize ili tireoidee mogu zahtevati promenu doze insulina.

Prilikom prevođenja pacijenata sa različitih tipova preparata insulina, rani upozoravajući simptomi hipoglikemije se mogu promeniti ili postati slabije izraženi u odnosu na iskustvo sa prethodno korišćenim insulinom.

### **Prelazak sa drugih insulinskih preparata**

Prevođenje pacijenta na preparate insulina različitih karakteristika ili drugog proizvođača mora se obavljati pod strogim nadzorom lekara. Promene jačine, naziva (proizvođača), karakteristika, vrste (životinjski insulin, humani insulin ili analog humanog insulina), i/ili metode proizvodnje insulina (rekombinantna DNK tehnologija u odnosu na insulin životinjskog porekla) mogu dovesti do potrebe za promenom doze. Kod pacijenata koji su prevedeni sa insulina drugog tipa na NovoRapid FlexPen, može se ukazati potreba za povećanjem broja injekcija dnevno ili promenom uobičajene doze insulina koga su do tada primenjivali. Ako je neophodno, doza se prilagođava prilikom prvog doziranja ili tokom prvih nekoliko nedelja ili meseci terapije.

### **Reakcije na mestu ubrizgavanja**

Kao i kod svih ostalih insulina, mogu se javiti reakcije na mestu ubrizgavanja kao što su bol, crvenilo, urtikarija, zapaljenje, modrice, otok i svrab. Stalno menjanje mesta ubrizgavanja unutar oblasti davanja injekcija smanjuje rizik od takvih reakcija. Reakcije obično prolaze za nekoliko dana ili nedelja. Samo u retkim slučajevima reakcije na mestu ubrizgavanja mogu dovesti do potrebe za prekidom terapije lekom NovoRapid FlexPen.

### **Kombinovana primena leka NovoRapid FlexPen sa pioglitazonom**

Prijavljeni su slučajevi srčane insuficijencije kada se pioglitazon koristio u kombinaciji sa insulinom, naročito kod pacijenata koji su imali faktore rizika za njen razvoj. Ovu činjenicu bi trebalo imati na umu ako se razmatra kombinovana terapija pioglitazonom i lekom NovoRapid FlexPen. Ukoliko se primenjuje kombinovana terapija ovim lekovima, kod pacijenata treba pratiti pojavu znakova i simptoma srčane insuficijencije, povećanja telesne mase i edema. Pioglitazon treba ukinuti ako dođe do bilo kakvog pogoršanja kardioloških simptoma.

### **Izbegavanje slučajnih zamena/medicinskih grešaka**

Pacijente treba uputiti da uvek, pre svakog ubrizgavanja, proveravaju oznake na insulinu, kako bi se izbegla slučajna zamena leka NovoRapid FlexPen i drugih insulina.

### **Insulinska antitela**

Primena insulina može uzrokovati pojavu insulinskih antitela. U retkim slučajevima, prisustvo takvih insulinskih antitela može zahtevati prilagođavanje doze insulina kako bi se korigovala sklonost ka hiperglikemiji ili hipoglikemiji.

Lek NovoRapid FlexPen sadrži manje od 1 mmol natrijuma (23 mg) po dozi, tj. suštinski je „bez natrijuma”.

#### **4.5. Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija**

Poznato je da mnogi lekovi utiču na metabolizam glukoze.

Lekovi koji mogu smanjiti potrebu pacijenta za insulinom su:

Oralni antidijabetici, inhibitori monoamino oksidaze (MAO), beta blokatori, inhibitori angiotenzin konvertujućeg enzima (ACE), salicilati, anabolički steroidi i sulfonamidi.

Lekovi koji mogu povećati potrebe pacijenta za insulinom su:

Oralni kontraceptivi, tiazidi, glukokortikoidi, tireoidni hormoni, simpatomimetici, hormon rasta i danazol.

Beta blokatori mogu maskirati simptome hipoglikemije.

Oktreotid/lanreotid mogu i povećati i smanjiti potrebu za insulinom.

Alkohol može pojačati ili smanjiti hipoglikemijski efekat insulina.

#### **4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje**

##### **Trudnoća**

NovoRapid FlexPen (insulin aspart) može da se primenjuje u toku trudnoće. Podaci iz dve randomizovane, kontrolisane kliničke studije (322 odnosno 27 trudnica) nisu pokazali da insulin aspart ima bilo kakvo neželjeno dejstvo na trudnoću ili na zdravlje fetusa/novorodačeta u poređenju sa humanim insulinom (videti odeljak 5.1).

Preporučuje se češća kontrola glikemije i praćenje trudnica sa dijabetesom (dijabetes tip 1, dijabetes tip 2 ili gestacioni dijabetes), kao i pacijentkinja sa dijabetesom koje planiraju trudnoću. Potreba za insulinom obično se smanjuje u toku prvog trimestra trudnoće, a postepeno se povećava u toku drugog i trećeg trimestra. Nakon porođaja, potrebe za insulinom se brzo vraćaju na vrednosti pre trudnoće.

##### **Dojenje**

Ne postoje ograničenja u lečenju dijabetesa lekom NovoRapid FlexPen tokom dojenja. Lečenje dojilje insulinom ne predstavlja rizik za odojče. Međutim, može biti potrebno prilagođavanje doze leka NovoRapid FlexPen.

##### **Fertilitet**

Rezultati reproduktivnih studija, sprovedenih na životinjama, ne ukazuju na razliku između insulin asparta i humanog insulina u pogledu fertiliteta.

#### **4.7. Uticaj leka na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama**

Sposobnosti koncentracije i reagovanja pacijenta mogu biti smanjene kao posledica hipoglikemije. Ovo može predstavljati rizik u situacijama gde su ove sposobnosti od posebnog značaja (npr. prilikom upravljanja vozilima i rukovanja mašinama).

Zbog toga je vrlo značajno upozoriti pacijente na potrebu preduzimanja preventivnih mera u cilju sprečavanja nastanka hipoglikemija tokom vožnje. Ovo je naročito važno kod pacijenata sa uočljivim smanjenjem ili odsustvom sposobnosti prepoznavanja upozoravajućih znakova hipoglikemije, kao i kod pacijenata sa čestim epizodama hipoglikemija. U ovakvim slučajevima treba pažljivo proceniti da li osoba uopšte treba da vozi.

## 4.8. Neželjena dejstva

### Sažetak bezbednosnog profila leka

Neželjene reakcije koje se javljaju kod pacijenata koji primenjuju NovoRapid FlexPen uglavnom su posledica farmakološkog dejstva samog insulina.

Najčešće prijavljivano neželjeno dejstvo tokom lečenja je hipoglikemija. Učestalost pojave hipoglikemije varira u zavisnosti od populacije pacijenata, režima doziranja i nivoa kontrole glikemije (videti odeljak 4.8, Opis odabranih neželjenih reakcija).

Na početku primene insulina mogu se javiti refrakcione anomalije, edem i reakcije na mestu ubrizgavanja (bol, crvenilo, urtikarija, zapaljenje, mordrice, otok i svrab na mestu primene leka). Ove reakcije su obično prolazne prirode. Naglo poboljšanje glikemije može se dovesti u vezu sa akutnom bolnom neuropatijom, koja je obično reverzibilna. Intenziviranje insulinske terapije sa naglim poboljšanjem glikemije može se dovesti u vezu sa privremenim pogoršanjem dijabetesne retinopatije, dok dugotrajno poboljšanje glikemije smanjuje rizik od progresije dijabetesne retinopatije.

### Tabelarni prikaz neželjenih reakcija

Neželjene reakcije su navedene na osnovu podataka iz kliničkih ispitivanja i klasifikovane su prema MedRA klasifikaciji sistema organa i kategorijama učestalosti. Kategorije učestalosti definisane su prema sledećoj konvenciji: veoma često ( $\geq 1/10$ ); često ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ); povremeno ( $\geq 1/1000$  do  $< 1/100$ ); retko ( $\geq 1/10000$  do  $< 1/1000$ ); veoma retko ( $< 1/10000$ ); nepoznate učestalosti (ne može se proceniti na osnovu dostupnih podataka).

Poremećaji imunskog sistema	Povremeno - Urtikarija, osip, erupcije
	Veoma retko - Anafilaktičke reakcije*
Poremećaji metabolizma i ishrane	Veoma često - Hipoglikemija*
Poremećaji nervnog sistema	Retko - Periferna neuropatija (bolna neuropatija)
Poremećaji oka	Povremeno - Refrakcioni poremećaji
	Povremeno - Dijabetesna retinopatija
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	Povremeno - Lipodistrofija*
Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene	Povremeno - Reakcije na mestu ubrizgavanja
	Povremeno - Edem

\*videti odeljak 4.8, Opis odabranih neželjenih reakcija

### Opis odabranih neželjenih reakcija

#### *Anafilaktičke reakcije:*

Pojava opšte reakcije preosetljivosti (uključujući generalizovan osip po koži, svrab, znojenje, gastrointestinalne poremećaje, angioneurotski edem, poteškoće u disanju, palpitacije i sniženje krvnog pritiska) je veoma retka, ali može biti životno ugrožavajuća.

#### *Hipoglikemija:*

Najčešće prijavljivana neželjena reakcija je hipoglikemija. Može nastati ukoliko je doza insulina suviše velika u odnosu na potrebe pacijenta za insulinom. Teška hipoglikemija može izazvati gubitak svesti i/ili konvulzije i prouzrokovati privremena ili trajna oštećenja funkcije mozga, pa čak i smrt. Simptomi hipoglikemije se obično javljaju iznenada. Oni uključuju hladan znoj, hladnu bledu kožu, malaksalost, nervozu ili drhtavicu, anksioznost, neuobičajeni umor ili slabost, konfuziju, poteškoće sa koncentracijom, pospanost, izrazitu glad, poremećaj vida, glavobolju, mučninu i palpitacije.

U kliničkim studijama učestalost hipoglikemija varira u zavisnosti od populacije pacijenata, režima doziranja i stepena regulisanosti glikemije. Tokom kliničkih studija ukupne stope učestalosti hipoglikemija nisu se razlikovale među pacijentima koji su koristili insulin aspart u poređenju sa humanim insulinom.

#### *Lipodistrofija:*

Lipodistrofija (uključujući lipohipertrofiju, lipoatrofiju) se može javiti na mestu ubrizgavanja. Stalno, kružno menjanje mesta ubrizgavanja unutar oblasti davanja injekcija smanjuje rizik od razvoja ovih reakcija.

### **Pedijatrijska populacija**

Na osnovu postmarketinških podataka, kao i podataka iz kliničkih studija, uopšteno posmatrano nema razlike u pogledu učestalosti, vrste i ozbiljnosti neželjenih reakcija kod pedijatrijske populacije u odnosu na šire iskustvo u opštoj populaciji.

### **Ostale posebne grupe pacijenata**

Na osnovu postmarketinških podataka, kao i podataka iz kliničkih studija, uopšteno posmatrano nema razlike u pogledu učestalosti, vrste i ozbiljnosti neželjenih reakcija kod starijih pacijenata i pacijenata sa oštećenom funkcijom bubrega ili jetre u odnosu na šire iskustvo u opštoj populaciji.

#### Prijavljivanje neželjenih reakcija

Prijavljivanje sumnji na neželjene reakcije posle dobijanja dozvole za lek je važno. Time se omogućava kontinuirano praćenje odnosa koristi i rizika leka. Zdravstveni radnici treba da prijave svaku sumnju na neželjene reakcije na ovaj lek Agenciji za lekove i medicinska sredstva Srbije (ALIMS):

Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije  
Nacionalni centar za farmakovigilancu  
Vojvode Stepe 458, 11221 Beograd  
Republika Srbija  
fax: +381 (0)11 39 51 131  
website: [www.alims.gov.rs](http://www.alims.gov.rs)  
e-mail: [nezeljene.reakcije@alims.gov.rs](mailto:nezeljene.reakcije@alims.gov.rs)

### **4.9. Predoziranje**

Ne može se definisati specifično predoziranje insulinom. Ukoliko je međutim primenjena veća doza insulina u odnosu na potrebe pacijenta, hipoglikemija se može razvijati kroz sledeće stadijume:

- Blage hipoglikemijske epizode se mogu lečiti oralnom primenom glukoze ili proizvoda koji sadrže šećer. Zbog toga se pacijentu obolelom od dijabetesa preporučuje da uvek sa sobom nosi proizvode koji sadrže šećer.
- Ozbiljne hipoglikemijske epizode, praćene gubitkom svesti pacijenta, se mogu lečiti intramuskularnom ili supkutanom injekcijom glukagona (0,5 do 1 mg) koju mogu primeniti obučene osobe ili intravenskom infuzijom glukoze, koju primenjuje lekar ili drugo stručno medicinsko osoblje. Ako pacijent ne reaguje na primenu glukagona u roku od 10 do 15 minuta, neophodna je intravenska primena glukoze. Kada se pacijentu povrati svest, preporučuje se peroralna primena ugljenih hidrata, kako bi se sprečila ponovna hipoglikemijska kriza.

## **5. FARMAKOLOŠKI PODACI**

### **5.1. Farmakodinamski podaci**

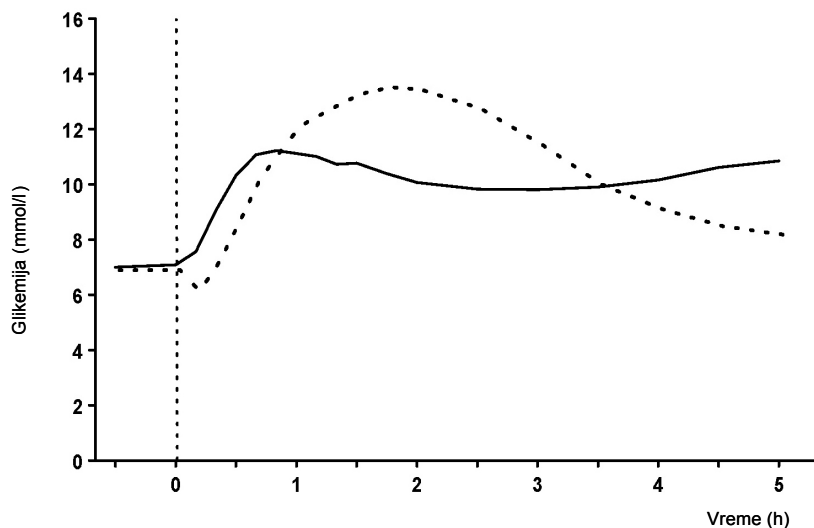
**Farmakoterapijska grupa:** Lekovi koji se upotrebljavaju u dijabetesu (antidijabetici). Insulini i analozi, parenteralni, brzog dejstva

ATC šifra: A10AB05

### Mehanizam dejstva i farmakodinamski efekti

Smanjenje koncentracije glukoze u krvi insulin aspartom rezultat je vezivanja insulina na receptore ćelija mišićnog i masnog tkiva čime se olakšava preuzimanje glukoze u ćelije i istovremenog sprečavanja oslobađanja glukoze iz jetre.

Nastupanje dejstva leka NovoRapid je brže u odnosu na rastvorljivi humani insulin, što se može proceniti na osnovu niže koncentracije glukoze u prva četiri sata posle jela. Nakon potkožne primene, NovoRapid ima kraće vreme trajanja dejstva u poređenju sa rastvorljivim humanim insulinom.



Slika 1. Koncentracija glukoze u krvi nakon primene jedne doze leka NovoRapid ubrizganog neposredno pre obroka (puna linija) ili rastvorljivog humanog insulina primenjenog 30 minuta pre jela (isprekidana linija) kod pacijenata sa diabetes mellitus-om tip 1.

Dejstvo leka NovoRapid počinje 10-20 minuta nakon potkožno primenjene injekcije. Maksimalni efekat se postiže 1 do 3 sata nakon primenjene injekcije. Trajanje dejstva je od 3 do 5 sati.

### Klinička efikasnost

Rezultati kliničkih ispitivanja kod pacijenata sa dijabetesom tip 1 ukazuju da se terapijom lekom NovoRapid postiže niža postprandijalna glikemija u poređenju sa humanim insulinom (Slika 1). Rezultati dve otvorene dugotrajne kliničke studije sprovedene kod pacijenata sa dijabetes melitusom tip 1, koje su uključivale 1070, odnosno 884 pacijenta, ukazuju da NovoRapid smanjuje nivo glikoziliranog hemoglobina za 0,12% [95% C.I. 0,03; 0,22] odnosno za 0,15% [95% C.I. 0,05; 0,26] u poređenju sa humanim insulinom; razlike sa ograničenim kliničkim značajem.

Klinička ispitivanja kod pacijenata sa dijabetesom tip 1 ukazuju na smanjeni rizik od pojave noćnih hipoglikemija primenom insulina asparta u poređenju sa rastvorljivim humanim insulinom. Rizik od nastanka hipoglikemija tokom dana nije značajno povećan.

Insulin aspart ima istu molarnu biološku aktivnost kao humani insulin.

### Posebne grupe pacijenata

*Stariji (≥ 65 godina)*

Randomizovana, dvostruko slepa, ukrštena (engl. *cross-over*) PK/PD studija koja poredi insulin aspart sa rastvorljivim humanim insulinom, sprovedena je kod starijih pacijenata sa dijabetesom tip 2 (19 pacijenata

starosti od 65-83 godine, prosek je 70 godina). Relativne razlike kod starijih osoba u farmakodinamskim karakteristikama ( $GIR_{max}$ ,  $PIK_{GIR, 0-120 \text{ min}}$ ) insulin asparta u odnosu na humani insulin, bile su u skladu sa onima koje su zapažene kod zdravih ispitanika i mlađih pacijenata sa dijabetesom.

#### *Pedijatrijska populacija*

Sprovedeno je kliničko ispitivanje upoređivanja vrednosti preprandijalnog rastvorljivog humanog insulina u odnosu na postprandijalni insulin aspart kod male dece (20 pacijenata od 2 do 6 godina, među kojima je četvoro bilo mlađe od 4 godine, praćeno je 12 nedelja), kao i PK/PD studija (primenom jedne doze) kod dece (6-12 godina) i adolescenata (13-17 godina). Farmakodinamski profil insulin asparta kod dece je bio sličan kao kod odraslih.

Efikasnost i bezbednost leka NovoRapid, kada je primenjen kao bolus insulin, u kombinaciji sa insulin detemirom ili insulin degludekom kao bazalnim insulinom, ispitivane su do 12 meseci, u dva randomizovana kontrolisana klinička ispitivanja kod adolescenata i dece uzrasta od 1 do manje od 18 godina ( $n=712$ ). Ispitivanja su uključivala 167 dece uzrasta od 1 do 5 godina, 260 dece uzrasta od 6 do 11 godina i 285 dece uzrasta od 12 do 17 godina. Zapažena poboljšanja HbA1c i bezbednosni profili bili su uporedivi između svih starosnih grupa.

#### *Trudnoća*

Podaci iz kliničke studije koja je poredila bezbednost i efikasnost primene insulin asparta u odnosu na humani insulin kod trudnica sa dijabetesom tip 1 (322 trudnice (insulin aspart: 157; humani insulin: 165)) nisu pokazali da insulin aspart ima bilo kakvo neželjeno dejstvo na trudnoću ili na zdravlje fetusa/novorodjenčeta.

Dodatni podaci iz randomizovane kliničke studije u kojoj je praćeno 27 žena sa gestacionim dijabetesom, koje su bile na terapiji insulin aspartom ili humanim insulinom (insulin aspart: 14; humani insulin: 13) pokazuju sličan bezbednosni profil između terapijskih grupa.

## **5.2. Farmakokinetički podaci**

### **Resorpcija, distribucija i eliminacija**

U leku NovoRapid supstitucijom aminokiseline prolina asparaginskom kiselinom u položaju B28, smanjena je sklonost ka formiranju heksamera koja je primećena kod rastvorljivih humanih insulina. NovoRapid se zato, u poređenju sa rastvorljivim humanim insulinom, brže resorbuje iz potkožnog sloja.

Vreme koje je potrebno za dostizanje maksimalne koncentracije leka NovoRapid je u proseku upola kraće nego kod rastvorljivog humanog insulina. Kod pacijenata sa dijabetesom tip 1, srednja vrednost maksimalnih koncentracija insulina u plazmi iznosila je  $492 \pm 256$  pmol/L, a zabeležena je 40 minuta (interkvartalni raspon: 30 – 40 minuta) nakon supkutane primene leka NovoRapid u dozi od 0,15 jedinica/kg telesne mase. Koncentracija insulina se vraća na početni nivo za 4 do 6 sati nakon ubrizgavanja. Brzina resorpcije je bila neznatno sporija kod pacijenata sa dijabetesom tip 2, što je uslovalo niže vrednosti  $C_{max}$  ( $352 \pm 240$  pmol/L) i odloženo  $t_{max}$  (60 (interkvartalni raspon: 50-90) minuta). Intraindividualna varijabilnost vremena do postizanja maksimalne koncentracije je značajno manja kod leka NovoRapid u odnosu na rastvorljivi humani insulin, dok je intraindividualna varijabilnost vrednosti  $C_{max}$  kod leka NovoRapid veća.

### **Posebne grupe pacijenata**

#### *Stariji ( $\geq 65$ godina)*

Relativne razlike u farmakokinetičkim karakteristikama insulin asparta i rastvorljivog humanog insulina, kod starijih pacijenata sa dijabetesom tip 2 (65-83 godine, prosek je 70 godina), bile su slične sa onima koje su zapažene kod zdravih ispitanika i mlađih pacijenata sa dijabetesom. Primećena je smanjena brzina resorpcije kod starijih pacijenata što se ogleda u kasnije dostignutom  $t_{max}$  (82 (interkvartalni raspon: 60-120) minuta), s tim što je vrednost  $C_{max}$  bila slična sa vrednostima koje su zapažene kod mlađih pacijenata sa dijabetesom tip 2 i neznatno manja u odnosu na pacijente sa dijabetesom tip 1.

### *Oštećenje funkcije jetre*

Sprovedena je farmakokinetička studija sa primenom jedne doze insulin asparta, koja je uključivala 24 ispitanika čija je funkcija jetre klasifikovana od normalne do teško oštećene. Kod pacijenata sa oštećenom funkcijom jetre brzina resorpcije je bila smanjena i sa većom varijabilnošću, što se ogleda u odloženom  $t_{max}$  od oko 50 minuta kod ispitanika sa normalnom funkcijom jetre do oko 85 minuta kod pacijenata sa umerenim i teškim oštećenjem funkcije jetre. Vrednosti PIK,  $C_{max}$  i CL/F su bile slične kod pacijenata sa smanjenom funkcijom jetre u poređenju sa ispitanicima koji su imali normalnu funkciju jetre.

### *Oštećenje funkcije bubrega*

Sprovedena je farmakokinetička studija sa primenom jedne doze insulin asparta, koja je uključivala 18 ispitanika čija je funkcija bubrega klasifikovana od normalne do teško oštećene. Rezultati ispitivanja ne ukazuju na značajan uticaj klirensa kreatinina na vrednosti PIK,  $C_{max}$ , CL/F i  $t_{max}$  nakon primene insulin asparta. Navedeni podaci se odnose na pacijente sa umerenim i teškim oštećenjem funkcije bubrega. Pacijenti kod kojih je neophodna dijaliza usled oštećenja bubrega nisu bili uključeni u ovo ispitivanje.

### *Pedijatrijska populacija*

Farmakokinetičke i farmakodinamske karakteristike leka NovoRapid su ispitivane kod dece (6-12 godina) i adolescenata (13 - 17 godina) sa dijabetesom tip 1. Resorpcija insulin asparta kod obe starosne grupe bila je brza, a vrednost  $t_{max}$  slična kao kod odraslih. Međutim, vrednost  $C_{max}$  se razlikovala između starosnih grupa, što ukazuje na važnost individualne titracije leka NovoRapid.

## **5.3. Pretklinički podaci o bezbednosti leka**

Pretklinički podaci koji su bazirani na farmakološkom praćenju bezbednosti primene leka, toksičnosti ponovljenih doza, genotoksičnosti i toksičnosti na reprodukciju i razvoj, ne ukazuju na posebno štetno dejstvo u humanoj primeni.

U *in vitro* ispitivanjima, uključujući vezivanje za insulin i IGF-1 receptor, kao i efekat na ćelijski rast, insulin aspart se ponašao slično humanom insulinu. Studije takođe pokazuju da je disocijativnost vezivanja insulin asparta i insulinog receptora ekvivalentna humanom insulinu.

## **6. FARMACEUTSKI PODACI**

### **6.1. Lista pomoćnih supstanci**

Glicerol  
Fenol  
Metakrezol  
Cink-hlorid  
Dinatrijum-fosfat, dihidrat  
Natrijum-hlorid  
Hlorovodonična kiselina (za podešavanje pH)  
Natrijum-hidroksid (za podešavanje pH)  
Voda za injekcije

### **6.2. Inkompatibilnost**

Supstance dodate leku NovoRapid FlexPen mogu prouzrokovati razgradnju insulin asparta. Ovaj lek se ne sme razblaživati ili mešati sa drugim lekovima, osim sa rastvorima za infuziju, kao što je opisano u odeljku 4.2.

### **6.3. Rok upotrebe**

Pre otvaranja: 30 meseci.

Tokom upotrebe ili ako se nosi kao rezervni: lek se može čuvati najduže 4 nedelje, ako se čuva na temperaturi ispod 30 °C.

#### **6.4. Posebne mere opreza pri čuvanju**

Pre otvaranja: Čuvati u frižideru (2 °C – 8 °C), ali ne blizu elementa za hlađenje. Ne sme se zamrzavati.

Tokom upotrebe ili ako se nosi kao rezervni: Čuvati na temperaturi ispod 30 °C. Može se čuvati u frižideru (2 °C – 8 °C). Ako se čuva u frižideru, držati dalje od elemenata za hlađenje. Ne sme se zamrzavati. FlexPen čuvati sa poklopcem radi zaštite od svetlosti.

Za uslove čuvanja leka, videti odeljak 6.3.

#### **6.5. Priroda i sadržaj pakovanja**

Uložak (staklo tip 1), zatvoren sa jedne strane klipom (bromobutil), a sa druge gumenim zatvaračem (bromobutil/ poliizopren) sadrži 3 mL rastvora i nalazi se u originalno napunjenom višedoznom penu od polipropilena, koji se nakon što se potroši baca.

Spoljašnje pakovanje je složiva kartonska kutija koja sadrži 5 napunjenih injekcionih penova (igle nisu priložene u pakovanju) i Uputstvo za lek.

#### **6.6. Posebne mere opreza pri odlaganju materijala koji treba odbaciti nakon primene leka (i druga uputstva za rukovanje lekom)**

Ovaj lek se ne sme upotrebiti ako vodeni rastvor insulina nije bistar i bezbojan.

NovoRapid FlexPen koji je bio smrznut ne sme se koristiti.

Pacijenta je potrebno posavetovati da odbaci upotrebijenu iglu posle svake injekcije.

NovoRapid FlexPen se može primenjivati infuzionim sistemom sa pumpom (CSII) kao što je opisano u odeljku 4.2. Ustanovljeno je da su kateteri, unutrašnjih površina od polietilena ili poliolefina kompatibilni za primenu insulina pomoću pumpe.

Svu neiskorišćenu količinu leka ili otpadnog materijala nakon njegove upotrebe treba ukloniti, u skladu sa važećim propisima.

Igle, špriceve i napunjene injekcione penove treba da koristi isključivo jedna osoba.

Uložak se ne sme ponovo puniti.

U hitnim slučajevima kod pacijenata koji koriste NovoRapid FlexPen (hospitalizacija ili nepravilno funkcionisanje insulinskog pena), lek se može izvući iz uložka pena FlexPen pomoću insulinskog 100 jediničnog šprica.

### **7. NOSILAC DOZVOLE**

NOVO NORDISK PHARMA DOO BEOGRAD  
Milutina Milankovića 9b, Beograd

### **8. BROJ(EVI) DOZVOLE(A) ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET**

Broj poslednje obnove dozvole: 515-01-03598-17-001

**9. DATUM PRVE DOZVOLE I DATUM OBNOVE DOZVOLE ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET**

Datum prve dozvole: 22.11.2002.

Datum poslednje obnove dozvole: 29.03.2018.

**10. DATUM REVIZIJE TEKSTA**

Mart, 2018.