

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

NovoRapid® 100 E/ml Injektionslösung in einer Durchstechflasche.

NovoRapid® Penfill® 100 E/ml Injektionslösung in einer Patrone.

NovoRapid® FlexPen® 100 E/ml Injektionslösung in einem Fertigpen.

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

NovoRapid® 100 E/ml Injektionslösung in einer Durchstechflasche: 1 Durchstechflasche enthält 10 ml entsprechend 1.000 E.

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

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

1 ml Lösung enthält 100 E Insulinaspart* (entsprechend 3,5 mg).

* Insulinaspart wird gentechnisch hergestellt aus rekombinanter DNS in *Saccharomyces cerevisiae*.

Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

NovoRapid® 100 E/ml Injektionslösung in einer Durchstechflasche: Injektionslösung in einer Durchstechflasche.

NovoRapid® Penfill® 100 E/ml Injektionslösung in einer Patrone: Injektionslösung in einer Patrone. Penfill®.

NovoRapid® FlexPen® 100 E/ml Injektionslösung in einem FertigPen: Injektionslösung in einem Fertigpen. FlexPen®.

Klare, farblose, wässrige Lösung.

4. KLINISCHE ANGABEN**4.1 Anwendungsgebiete**

Zur Behandlung von Diabetes mellitus bei Erwachsenen und Jugendlichen und Kindern im Alter von 2 bis 17 Jahren.

4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung

NovoRapid® ist ein schnell wirkendes Insulinanalogon.

Dosierung

Die Dosierung von NovoRapid® ist individuell und wird vom Arzt gemäß dem Bedarf des Patienten bestimmt. Es sollte normalerweise mit einem intermediär wirkenden oder lang wirkenden Insulin, das mindestens einmal täglich verabreicht wird, kombiniert 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 E/kg/Tag. Bei einem Basis-Bolus-Behandlungs-Schema 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 auch eine Anpassung der Dosierung notwendig sein.

Spezielle Populationen

Wie bei allen Insulinprodukten muss bei älteren Patienten und bei Patienten mit Nieren- oder Leberfunktionsstörung der Blutzuckerspiegel engmaschig kontrolliert und die Dosierung von Insulinaspart an den individuellen Bedarf angepasst werden.

Anwendung bei Kindern

Es wurden keine Studien an Kindern unter 2 Jahren durchgeführt. NovoRapid® darf in dieser Altersgruppe nur unter strenger medizinischer Überwachung angewendet werden.

Bei Kindern kann NovoRapid® dann 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.

Umstellung von anderen Insulinprodukten

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 3–5 Stunden.

Aufgrund des schnelleren Wirkeintritts sollte NovoRapid® im Allgemeinen unmittelbar vor einer Mahlzeit verabreicht werden. Falls erforderlich, kann NovoRapid® kurz nach einer Mahlzeit verabreicht werden. Unabhängig von der Injektionsstelle ist der Wirkeintritt schneller als nach der Injektion von löslichem Humaninsulin. Wenn von einem anderen Insulinprodukt umgestellt wird, kann eine Anpassung der NovoRapid® Dosis und der Dosis des Basalinsulins notwendig sein.

Art der Anwendung**Verabreichung mit einer Spritze:**

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. Wie bei allen Insulinen führt die subkutane Injektion in das Unterhautfettgewebe des Bauches im Vergleich zu anderen Injektionsstellen zu einer schnelleren Resorption. Die Wirkdauer variiert abhängig von Dosis, Injektionsstelle, Durchblutung, Temperatur und dem Ausmaß der körperlichen Betätigung.

Verabreichung mit einem Insulininjektionsgerät:

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

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

Verabreichung mit einem FlexPen:

NovoRapid® FlexPen® ist ein Fertigpen, der für die Verwendung mit NovoFine® oder NovoTwist® Injektionsnadeln vorgesehen ist.

FlexPen® gibt Dosen von 1–60 Einheiten in Schritten von jeweils 1 Einheit ab.

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

Kontinuierliche subkutane Insulininfusion (CSII): NovoRapid® kann zur kontinuierlichen subkutanen Insulininfusion (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 Insulinprodukt 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 Nadel) muss gemäß den Anweisungen in der Bedienungsanleitung des Infusionssets gewechselt werden.

Patienten, die NovoRapid® mit Hilfe von CSII verabreichen, müssen für den Fall eines Versagens des Pumpensystems ein alternatives Insulin bei sich haben.

Intravenöse Verabreichung:

Falls notwendig, kann NovoRapid® auch intravenös verabreicht werden, jedoch nur von medizinischem Fachpersonal.

Intravenöse Anwendung: Infusionssysteme mit NovoRapid® 100 E/ml in Konzentrationen von 0,05 E/ml bis 1,0 E/ml Insulinaspart in den Infusionsflüssigkeiten 0,9 % Natriumchlorid, 5 % wasserfreie Glucose mit 40 mmol/l Kaliumchlorid 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 Insulinaspart 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.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

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 oder über Stunden bzw. Tage 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 lebensbedrohlich sein kann.

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.

Hypoglykämien

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 (siehe Abschnitte 4.8 und 4.9).

Patienten, deren Blutzuckereinstellung sich beispielsweise durch eine intensive 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 eventuell auftretende Hypoglykämie möglicherweise früher nach der Injektion auftritt.

Da NovoRapid® in unmittelbarer Verbindung mit einer Mahlzeit verabreicht werden sollte, ist bei Patienten, die an Begleiterkrankungen leiden oder Arzneimittel einnehmen, die möglicherweise die Resorption von Nahrung verzögern, der rasche Wirkeintritt zu beachten.

Begleiterkrankungen, insbesondere Infektionen und fiebrige Zustände, erhöhen in der Regel den Insulinbedarf des Patienten.

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

Umstellung von einem anderen Insulinprodukt

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 (tierisch, human, Humaninsulin-Analogon) und/oder des Herstellungsverfahrens (rekombinante DNS gegenüber Insulin tierischen Ursprungs) können eine Veränderung der Dosierung erforderlich machen. Es kann sein, dass von einem anderen Insulintyp auf NovoRapid® umgestellte Patienten eine gegenüber ihrem üblichen Insulin veränderte Dosierung 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, Schwellungen und Juckreiz. Das kontinuierliche Wechseln der Injektionsstelle innerhalb eines bestimmten Bereiches kann dabei helfen, diese Reaktionen zu reduzieren oder zu vermeiden. 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 Auf-

treten jeder Verschlechterung kardialer Symptome abgesetzt werden.

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 sowohl erhöhen als auch senken.

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

4.6 Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

NovoRapid® (Insulinaspart) kann während der Schwangerschaft angewendet werden. Daten aus zwei randomisierten kontrollierten klinischen Studien (322 und 27 Schwangerschaften) lassen nicht auf Nebenwirkungen von Insulinaspart 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 Trimenon wieder an. Nach der Entbindung kehrt der Insulinbedarf normalerweise schnell wieder zum Niveau wie 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 Dosierung von NovoRapid® angepasst werden.

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

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

Hypoglykämie ist eine häufig auftretende Nebenwirkung. Sie kann auftreten, wenn die Insulindosis in Relation zum Insulinbedarf zu hoch ist. Schwere Hypoglykämien können zu Bewusstlosigkeit und/oder Krampfanfällen führen und mit vorübergehenden oder dauerhaften Störungen der Gehirnfunktion und sogar dem Tod enden.

In klinischen Studien sowie bei der Anwendung nach Markteinführung variiert die Häufigkeit in Abhängigkeit von der Patientenpopulation und den verordneten Dosierungen. Daher kann keine genaue Häufigkeit angegeben werden. In klinischen Studien unterschied sich die Anzahl der Hypoglykämien bei Patienten, die mit Insulinaspart behandelt wurden, insgesamt nicht von der bei Patienten, die Humaninsulin erhielten.

Die unten dargestellten Nebenwirkungen sind nach Häufigkeiten und Systemorganklassen aufgeführt. Die Häufigkeiten sind definiert als: sehr häufig (≥1/10), häufig (≥1/100, <1/10) gelegentlich (≥1/1.000, ≤1/100); selten (≥1/10.000, <1/1.000); sehr selten (≤1/10.000), nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Erkrankungen des Nervensystems	Selten - Periphere Neuropathie
	Eine rasche Besserung der Blutzuckerkontrolle kann mit Beschwerden verbunden sein, die als „akute schmerzhafte Neuropathie“ bezeichnet werden und normalerweise reversibel sind.
Augenerkrankungen	Gelegentlich - Refraktionsanomalien
	Refraktionsanomalien können zu Beginn einer Insulintherapie auftreten. Diese Symptome sind normalerweise vorübergehender Natur.
	Gelegentlich - Diabetische Retinopathie
	Eine langfristige Verbesserung der Blutzuckereinstellung verringert das Risiko des Fortschreitens einer diabetischen Retinopathie. Eine Intensivierung der Insulintherapie mit einer abrupten Verbesserung der Blutzuckereinstellung kann jedoch mit einer vorübergehenden Verschlechterung der diabetischen Retinopathie verbunden sein.

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

Gelegentlich - Lipodystrophie
An der Injektionsstelle kann eine Lipodystrophie entstehen, wenn versäumt wurde, die Einstichstellen innerhalb des Injektionsbereiches zu wechseln.

Gelegentlich - Lokale Überempfindlichkeit
Während der Insulintherapie können lokale Überempfindlichkeitsreaktionen (Schmerzen, Rötung, Nesselsucht, Entzündungen, Schwellung und Juckreiz an der Injektionsstelle) auftreten. Diese Reaktionen sind gewöhnlich vorübergehend und klingen normalerweise im Verlauf der Behandlung ab.

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

Gelegentlich - Ödeme
Zu Beginn einer Insulintherapie können Ödeme auftreten. Diese Symptome sind normalerweise vorübergehend.

Erkrankungen des Immunsystems

Gelegentlich - Urtikaria, Exanthem, Hautausschlag
Sehr selten - Anaphylaktische Reaktionen
Symptome generalisierter Überempfindlichkeit können generalisierten Hautausschlag, Jucken, Schwitzen, gastrointestinale Störungen, angioneurotisches Ödem, Atembeschwerden, Herzklopfen und Blutdruckabfall einschließen. Generalisierte Überempfindlichkeitsreaktionen können lebensbedrohlich sein.

4.9 Überdosierung

Für Insuline 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 werden mit intramuskulärer bzw. subkutaner Injektion von Glucagon (0,5 bis 1 mg) behandelt, die von einer geübten Person gegeben wird, oder der intravenösen Gabe von Glucose durch einem Arzt. Spricht der Patient nicht

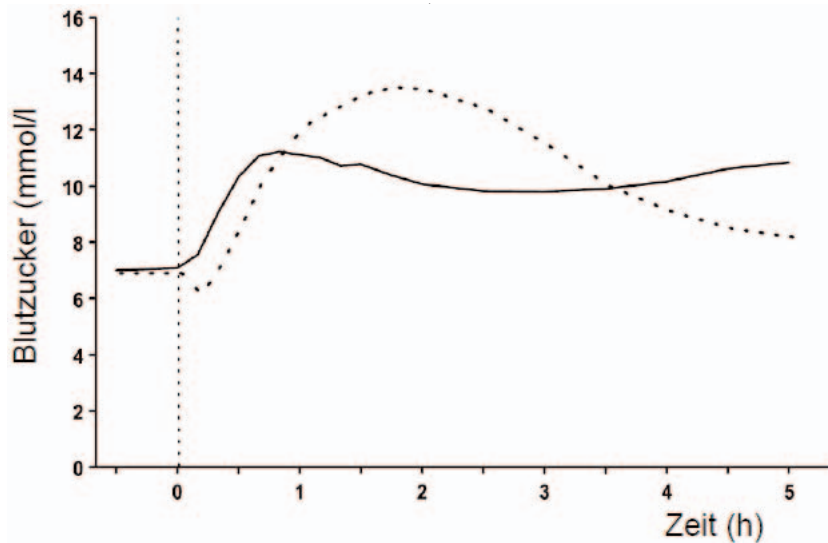


Abb. I. Blutzuckerspiegelverlauf bei Patienten mit Typ 1 Diabetes nach einer Einmalgabe vor einer Mahlzeit a) von NovoRapid® unmittelbar vor der Mahlzeit (durchgezogene Linie) und b) von löslichem Humaninsulin 30 Minuten vor einer Mahlzeit (gestrichelte Linie).

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.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

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

Wirkmechanismus

Die Blutzucker senkende Wirkung von Insulinaspart 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.

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.

Erwachsene

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.

Ältere Patienten

Eine randomisierte, doppel-blinde cross-over Studie zur Pharmakokinetik und Pharmakodynamik, in der Insulinaspart 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 Insulinaspart 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 Insulinaspart verglichen wurde, wurde bei Kleinkindern durchgeführt (20 Patienten im Alter von 2 bis jünger als 6 Jahre, 4 Patienten waren 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 Insulinaspart bei Kindern war dem bei Erwachsenen festgestellten gleichartig.

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

Schwangerschaft

Eine klinische Studie, die die Sicherheit und Wirksamkeit von Insulinaspart mit der von Humaninsulin bei der Behandlung von schwangeren Frauen mit Typ 1 Diabetes (322 exponierte Schwangerschaften (Insulinaspart: 157; Humaninsulin: 165)) verglich, ließ nicht auf Nebenwirkungen von Insulinaspart 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 Insulinaspart bzw. zu einer Behandlung mit Humaninsulin (Insulinaspart: 14; Humaninsulin: 13) randomisiert wurden, ähnliche Sicherheitsprofile beider Behandlungen.

Insulinaspart ist auf molarer Basis äquivalent zu löslichem Humaninsulin.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

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 ± 256 pmol/l wurde 40 (Interquartilenabstand: 30-40) Minuten nach einer subkutanen Dosis von 0,15 E/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 ± 240 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.

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. Insulinaspert 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.

Ältere Patienten

Der relative Unterschied in den pharmakokinetischen Eigenschaften zwischen Insulinaspert und Humaninsulin bei älteren Patienten (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 Insulinaspert 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 Insulinaspert 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 Insulinaspert 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.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Basierend auf den konventionellen Studien zur Sicherheitspharmakologie, Toxizität bei wiederholter Gabe, Reproduktionstoxizität 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 Insulinaspert diesbezüglich keine relevanten Unterschiede zu nativem Humaninsulin aufweist. In Studien zur akuten und chronischen Toxizität traten keine für die klinische Anwendung relevanten Befunde auf.

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 Insulinaspert führen, z. B. wenn diese Arzneimittel Thiole oder Sulfite enthalten.

Dieses Arzneimittel darf nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden. Ausnahmen sind NPH-Insuline (Neutral-Protamin-Hagedorn-Insulin) und Infusionsflüssigkeiten wie in Abschnitt 4.2 beschrieben.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

30 Monate.

Nach dem ersten Öffnen: maximal 4 Wochen bei Aufbewahrung unter 30°C.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Im Kühlschrank lagern (2°C - 8°C). Vom Kühlelement fernhalten. Nicht einfrieren. Die Durchstechflasche und die Patrone im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

FertigPen: Verschlusskappe aufgesetzt lassen, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Nach dem ersten Öffnen oder als Ersatz: Nicht im Kühlschrank lagern. Unter 30°C lagern.

NovoRapid® muss vor übermäßiger Hitze und Licht geschützt werden.

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, sie enthält 10 ml Lösung.

Packungsgrößen mit 1 oder 5 Durchstechflaschen und eine Bündelpackung mit 5 x (1 x 10 ml) Durchstechflaschen.

NovoRapid® Penfill®:

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

Packungsgrößen mit 5 oder 10 Patronen.

NovoRapid® FlexPen®:

3 ml Lösung in einer Patrone aus Glas (Glasart I), mit einem Kolben (Brombutylgummi) und mit einem Stopfen (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® Durchstechflaschen:

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

NovoRapid® Penfill®:

NovoRapid® Penfill® darf nur von einer Person verwendet werden. Die Patrone darf nicht wieder aufgefüllt werden.

Der Patient muss angewiesen werden, die Nadel nach jeder Injektion zu entsorgen.

In einem Notfall bei einem NovoRapid® Anwender (Einlieferung ins Krankenhaus oder mangelnde Funktion des Insulinpens) kann NovoRapid® mit einer E100 Insulinspritze aus der Patrone aufgezogen werden.

NovoRapid® FlexPen®:

NovoRapid® FlexPen® darf nur von einer Person verwendet werden. NovoRapid® FlexPen® darf nicht wieder aufgefüllt werden.

Der Patient muss angewiesen werden, die Injektionsnadel nach jeder Injektion zu entsorgen.

In einem Notfall bei einem NovoRapid® Anwender (Einlieferung ins Krankenhaus oder mangelnde Funktion des Insulinpens) kann NovoRapid® mit einer E100 Insulinspritze aus dem FlexPen® aufgezogen werden.

NovoRapid® darf nicht verwendet werden, wenn es nicht klar und farblos aussieht.

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.

7. INHABER DER ZULASSUNG

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

7a. Parallel vertrieben und umgepackt:

kohlpharma GmbH
Im Holzhau 8
66663 Merzig

Mitvertrieb:

MTK-PHARMA Vertriebs-GmbH
Im Holzhau 8
66663 Merzig

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

NovoRapid® Durchstechflaschen:

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 Verlängerung der Zulassung:

30 April 2009

10. STAND DER INFORMATION

Juli 2011

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

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

® NovoRapid, Penfill, FlexPen, NovoFine und NovoTwist sind eingetragene Marken der Novo Nordisk A/S, Dänemark