1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

NovoRapid 100 eenheden/ml oplossing voor injectie in injectieflacon
NovoRapid Penfill 100 eenheden/ml oplossing voor injectie in patroon
NovoRapid FlexPen 100 eenheden/ml oplossing voor injectie in voorgevulde pen
NovoRapid InnoLet 100 eenheden/ml oplossing voor injectie in voorgevulde pen
NovoRapid FlexTouch 100 eenheden/ml oplossing voor injectie in voorgevulde pen
NovoRapid PumpCart 100 eenheden/ml oplossing voor injectie in patroon

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

NovoRapid injectieflacon
1 injectieflacon bevat 10 ml, equivalent aan 1.000 eenheden. 1 ml oplossing bevat 100 eenheden insuline aspart* (equivalent aan 3,5 mg).

NovoRapid Penfill
1 patroon bevat 3 ml, equivalent aan 300 eenheden. 1 ml oplossing bevat 100 eenheden insuline aspart* (equivalent aan 3,5 mg).

NovoRapid FlexPen/NovoRapid InnoLet/NovoRapid FlexTouch
1 voorgevulde pen bevat 3 ml, equivalent aan 300 eenheden. 1 ml oplossing bevat 100 eenheden insuline aspart* (equivalent aan 3,5 mg).

NovoRapid PumpCart
1 patroon bevat 1,6 ml, equivalent aan 160 eenheden. 1 ml oplossing bevat 100 eenheden insuline aspart* (equivalent aan 3,5 mg).

*Insuline aspart wordt geproduceerd in *Saccharomyces cerevisiae* met behulp van recombinant-DNA-technologie.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Oplossing voor injectie.

De oplossing is helder, kleurloos en waterig.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

NovoRapid is geïndiceerd voor de behandeling van diabetes mellitus bij volwassenen, jongeren en kinderen vanaf 1 jaar.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

De sterkte van insuline-analogen, waaronder insuline aspart, wordt uitgedrukt in eenheden, terwijl de sterkte van humane insuline wordt uitgedrukt in internationale eenheden.

De dosering van NovoRapid is per persoon verschillend en wordt bepaald in overeenstemming met de behoeften van de patiënt. NovoRapid moet normaliter worden gecombineerd met middellang- of langwerkende insuline. Daarnaast kunnen NovoRapid injectieflacon en NovoRapid PumpCart worden gebruikt voor continue subcutane insuline-infusie (CSII) in pompsystemen.

Ook kan NovoRapid injectieflacon door artsen of ander medisch personeel worden gebruikt wanneer intraveneuze toediening van insuline aspart nodig is.

Bloedglucosecontrole en aanpassingen van de insulinedosis worden aanbevolen om een optimale glykemische controle te bereiken.

Bij volwassenen en kinderen ligt de individuele insulinebehoefte gewoonlijk tussen 0,5 en 1,0 eenheid/kg/dag. Bij een behandeling met een basaal-bolusregime kan NovoRapid voorzien in 50–70% van de insulinebehoefte en kan in de rest worden voorzien door een middellang- of langwerkende insuline.

Aanpassing van de dosis kan noodzakelijk zijn wanneer patiënten hun lichamelijke activiteit vergroten, hun gebruikelijke dieet wijzigen of bij bijkomende ziekten.

Speciale populaties

Ouderen (≥ 65 jaar)
NovoRapid kan bij oudere patiënten gebruikt worden.
Bij oudere patiënten moet de bloedglucosespiegel vaker gecontroleerd worden en de dosis insuline aspart individueel aangepast worden.

Nier- en leverinsufficiëntie
Nier- of leverinsufficiëntie kan de behoefte van de patiënt aan insuline verminderen.
Bij patiënten met nier- of leveraandoeningen moet de bloedglucosespiegel vaker gecontroleerd worden en de dosis insuline aspart individueel aangepast worden.

Pediatrische patiënten
NovoRapid kan worden gebruikt bij kinderen en jongeren vanaf 1 jaar en heeft de voorkeur boven oplosbare humane insuline in geval een snelle werking nuttig zou kunnen zijn (zie rubrieken 5.1 en 5.2), bijvoorbeeld in verband met het afstemmen van het tijdstip van de injecties op de maaltijden.

De veiligheid en werkzaamheid van NovoRapid bij kinderen jonger dan 1 jaar zijn niet vastgesteld.
Er zijn geen gegevens beschikbaar.

Overschakelen van andere geneesmiddelen met insuline

Wanneer wordt overgeschakeld van andere geneesmiddelen met insuline kan het nodig zijn de dosis NovoRapid en de dosis basale insuline aan te passen. De werking van NovoRapid treedt sneller in en de werkingsduur is korter dan bij oplosbare humane insuline. Bij subcutane toediening in de buikwand zal de werking binnen 10–20 minuten na injectie intreden. Het maximale effect wordt 1 à 3 uur na de injectie bereikt. De werkingsduur is 3 tot 5 uur.

Nauwkeurige glucosecontrole wordt aanbevolen tijdens de overschakeling en in de eerste weken daarna (zie rubriek 4.4).

Wijze van toediening

NovoRapid is een snelwerkende insuline-analoog.
NovoRapid wordt subcutaan toegediend door middel van een injectie in de buikwand, de dij, de bovenarm, het deltoïdeus gebied of het gluteale gebied. De injectieplaatsen dienen altijd te worden afgewisseld binnen eenzelfde gebied om het risico op lipodystrofie en cutane amyloïdose te beperken (zie rubriek 4.4 en 4.8). Subcutane toediening in de buikwand zorgt voor een snellere opname dan toediening op andere injectieplaatsen. In vergelijking met oplosbare humane insuline wordt de snellere werking van NovoRapid behouden onafhankelijk van de injectieplaats. De werkingsduur varieert afhankelijk van de dosis, injectieplaats, doorbloeding, temperatuur en mate van lichamelijke activiteit.

Omdat de werking van NovoRapid sneller intreedt, moet NovoRapid over het algemeen onmiddellijk voorafgaand aan een maaltijd worden toegediend. Indien nodig kan NovoRapid kort na een maaltijd worden toegediend.

<u>NovoRapid injectieflacon/NovoRapid PumpCart</u>
Continue subcutane insuline-infusie (CSII)
NovoRapid mag worden gebruikt voor CSII in pompsystemen die geschikt zijn voor insuline-infusie. CSII moet in de buikwand worden toegediend. De

infusieplaatsen dienen afgewisseld te worden.

Bij gebruik in een insuline-infuuspomp mag NovoRapid nooit worden gemengd met andere geneesmiddelen die insuline bevatten.

Patiënten die CSII toepassen moeten uitgebreide instructies krijgen over het gebruik van het pompsysteem en moeten het juiste reservoir en de juiste slang voor de pomp gebruiken (zie rubriek 6.6). De infusieset (slang en canule) moet worden vervangen conform de instructies die zijn vermeld in de productinformatie die bij de infusieset wordt geleverd.

Patiënten die NovoRapid toedienen via CSII moeten een andere toedieningsmethode voor insuline achter de hand hebben voor het geval dat de pomp niet of niet goed werkt.

NovoRapid injectieflacon
Intraveneus gebruik
Wanneer het nodig is kan NovoRapid intraveneus worden toegediend, wat moet worden uitgevoerd door artsen of ander medisch personeel.

Voor intraveneus gebruik zijn infusiesystemen met NovoRapid 100 eenheden/ml in concentraties van 0,05 eenheden/ml tot 1,0 eenheden/ml insuline aspart in de infusievloeistoffen 0,9% natriumchloride, 5% dextrose of 10% dextrose met 40 mmol/l kaliumchloride in een infusiezak van polypropyleen gedurende 24 uur stabiel bij kamertemperatuur.

Ondanks de stabiliteit in de tijd wordt een zekere hoeveelheid insuline initieel geadsorbeerd aan het materiaal van de infusiezak. Bloedglucosecontrole is noodzakelijk gedurende insuline-infusie.

Het mengen van twee types insuline
NovoRapid kan alleen worden gemengd met NPH (*Neutral Protamine Hagedorn*)-insuline in een spuit voor subcutaan gebruik. Wanneer NovoRapid wordt gemengd met NPH-insuline moet NovoRapid als eerste opgetrokken worden in de spuit. Het mengsel moet onmiddelijk worden geïnjecteerd na mengen. Insulinemengsels moeten niet intraveneus worden toegediend of worden gebruikt in een subcutane insuline-infusiepomp.

Toediening met een spuit
Injectieflacons met NovoRapid zijn bedoeld voor gebruik met insulinespuiten met de bijbehorende schaalverdeling. Zie ook rubriek 6.2.

NovoRapid Penfill
Toediening met een insulinetoedieningssysteem
NovoRapid Penfill is ontworpen voor gebruik met Novo Nordisk insulinetoedieningssystemen en NovoFine of NovoTwist naalden. NovoRapid Penfill is alleen geschikt voor subcutane injecties uit een herbruikbare pen. Als toediening met een injectiespuit of intraveneuze injectie noodzakelijk is, moet een injectieflacon worden gebruikt. Als toediening met een infusiepomp noodzakelijk is, moet een injectieflacon of NovoRapid PumpCart worden gebruikt.

NovoRapid FlexPen
Toediening met FlexPen
NovoRapid FlexPen is een voorgevulde pen (met kleurcodering), ontworpen voor gebruik met NovoFine of NovoTwist naalden voor eenmalig gebruik met een lengte van maximaal 8 mm. FlexPen geeft 1–60 eenheden in stappen van 1 eenheid. NovoRapid FlexPen is alleen geschikt voor subcutane injecties. Als toediening met een injectiespuit of intraveneuze injectie noodzakelijk is, moet een injectieflacon worden gebruikt. Als toediening met een infusiepomp noodzakelijk is, moet een injectieflacon of NovoRapid PumpCart worden gebruikt.

NovoRapid InnoLet
Toediening met InnoLet
NovoRapid InnoLet is een voorgevulde pen ontworpen voor gebruik met NovoFine of NovoTwist naalden voor eenmalig gebruik met een lengte van maximaal 8 mm. InnoLet geeft 1–50 eenheden in stappen van 1 eenheid. NovoRapid InnoLet is alleen geschikt voor subcutane injecties. Als toediening met een injectiespuit of intraveneuze injectie noodzakelijk is, moet een injectieflacon worden gebruikt. Als toediening met een infusiepomp noodzakelijk is, moet een injectieflacon of NovoRapid PumpCart worden gebruikt.

NovoRapid FlexTouch
Toediening met FlexTouch
NovoRapid FlexTouch is een voorgevulde pen (met kleurcodering) ontworpen voor gebruik met NovoFine of NovoTwist naalden voor eenmalig gebruik met een lengte van maximaal 8 mm. FlexTouch geeft 1–80 eenheden in stappen van 1 eenheid. NovoRapid FlexTouch is alleen geschikt voor subcutane injecties. Als toediening met een injectiespuit of intraveneuze injectie noodzakelijk is, moet een injectieflacon worden gebruikt. Als toediening met een infusiepomp noodzakelijk is, moet een injectieflacon of NovoRapid PumpCart worden gebruikt.

NovoRapid PumpCart
Toediening via continue subcutane insuline-infusie (CSII)
NovoRapid PumpCart is alleen voor gebruik met een insuline-infusiepompsysteem, dat ontwikkeld is voor gebruik met deze patroon, zoals de Accu-Chek Insight en YpsoPump insulinepompen.
CSII moet in de buikwand worden toegediend. De infusieplaatsen dienen afgewisseld te worden. NovoRapid PumpCart is alleen geschikt voor CSII in pompsystemen geschikt voor insuline-infusie. Als toediening met een spuit of intraveneuze injectie noodzakelijk is, moet een injectieflacon worden gebruikt.

Zie voor gedetailleerde gebruiksaanwijzingen de bijsluiter.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

De patiënt moet een arts raadplegen voordat hij/zij reist tussen verschillende tijdzones, omdat dit kan betekenen dat de insuline-injecties en de maaltijden op andere tijdstippen moeten plaatsvinden.

NovoRapid PumpCart
Verkeerd gebruik van NovoRapid PumpCart
De NovoRapid PumpCart is alleen voor gebruik met een insuline-infusiepompsysteem, dat ontwikkeld is voor gebruik met deze patroon, zoals de Accu-Chek Insight en YpsoPump insulinepompen. Het mag niet worden gebruikt met andere hulpmiddelen die niet ontworpen zijn voor NovoRapid PumpCart, omdat dit kan leiden tot een onjuiste dosering van insuline en daaropvolgende hyperglykemie of hypoglykemie.

Hyperglykemie

Een inadequate dosering of het staken van de behandeling kan, voornamelijk bij diabetes type 1, leiden tot hyperglykemie en diabetische ketoacidose.
Gewoonlijk ontwikkelen de eerste symptomen van hyperglykemie zich geleidelijk over een periode van uren tot dagen. Deze symptomen kunnen zijn: dorst, frequentere mictie, misselijkheid, braken, sufheid, een rode droge huid, een droge mond en gebrek aan eetlust; ook kan de adem naar aceton ruiken. Onbehandelde hyperglykemie kan bij diabetes type 1 leiden tot diabetische ketoacidose, die de dood tot gevolg kan hebben.

Hypoglykemie

Het overslaan van een maaltijd of niet-geplande zware lichamelijke inspanning kan leiden tot hypoglykemie.
Vooral bij kinderen moet men ervoor zorgen dat de insulinedoses (vooral bij basaal-bolus regimes) worden afgestemd op de voedselinname, lichaamsbeweging en bloedsuikerspiegel van dat moment om het risico op hypoglykemie te minimaliseren.

Indien de insulinedosis te hoog is ten opzichte van de insulinebehoefte, kan er hypoglykemie optreden. In het geval van hypoglykemie of bij verdenking van hypoglykemie moet NovoRapid niet worden geïnjecteerd. Na stabilisatie van de bloedglucosespiegel van de patiënt moet een aanpassing van de dosis worden overwogen (zie rubrieken 4.8 en 4.9).

Patiënten bij wie de bloedglucoseregulatie sterk verbeterd is door bijvoorbeeld een geïntensiveerde insulinetherapie, kunnen de voor hen gebruikelijke waarschuwingssymptomen van een hypoglykemie anders waarnemen. Zij dienen hierover geïnformeerd te worden. De gebruikelijke waarschuwingssymptomen kunnen bij patiënten die al lang diabetes hebben, verdwijnen.

Een gevolg van de farmacodynamische eigenschappen van snelwerkende insuline-analogen is, dat een eventuele hypoglykemie bij deze analogen mogelijk eerder optreedt na een injectie dan bij oplosbare humane insuline.

Aangezien de toediening van NovoRapid in rechtstreeks verband moet staan met het eten van een maaltijd, moet bij patiënten met bijkomende ziekten of bij patiënten die een behandeling krijgen waarbij een vertraagde voedselopname te verwachten is, rekening worden gehouden met de snelle werking van NovoRapid.

Bijkomende ziekten, vooral infecties en ziekten die gepaard gaan met koorts, verhogen in het algemeen de insulinebehoefte van de patiënt.
Bijkomende aandoeningen van de nier of de lever of aandoeningen die de werking van de bijnier, de hypofyse of de schildklier beïnvloeden, kunnen wijzigingen van de insulinedosis noodzakelijk maken.

Wanneer patiënten worden overgeschakeld tussen verschillende types geneesmiddelen met insuline, kunnen zij de vroege waarschuwingssymptomen van hypoglykemie anders of minder goed waarnemen dan toen zij hun vorige insuline gebruikten.

Overschakelen van andere geneesmiddelen met insuline

Het overschakelen van een patiënt op een ander type of merk insuline moet geschieden onder strikt medisch toezicht. Veranderingen in sterkte, merk (fabrikant), type, oorsprong (dierlijke of humane insuline of humane insuline-analoog) en/of productiemethode (recombinant-DNA versus insuline van dierlijke oorsprong) kunnen een wijziging van de dosis noodzakelijk maken. Het is mogelijk dat patiënten die van een ander insulinetype zijn overgeschakeld op NovoRapid, dagelijks meer injecties of een andere dosis nodig hebben dan bij de geneesmiddelen met insuline die ze voorheen gebruikten. Indien een aanpassing nodig is, kan dit plaatsvinden bij de eerste dosis of gedurende de eerste paar weken of maanden.

Reacties op de injectieplaats

Zoals bij elke insulinetherapie, kunnen reacties op de injectieplaats optreden zoals pijn, roodheid, netelroos, ontsteking, blauwe plekken, zwelling en jeuk. Continu afwisselen van de injectieplaats binnen een gegeven gebied verkleint de kans op deze reacties. Deze reacties verdwijnen gewoonlijk binnen enkele dagen tot enkele weken. In zeldzame gevallen kunnen reacties op de injectieplaats de stopzetting van NovoRapid noodzakelijk maken.

Huid- en onderhuidaandoeningen

Patiënten moeten worden geïnstrueerd om de injectieplaats telkens af te wisselen om het risico op het ontstaan van lipodystrofie en cutane amyloïdose te beperken. Er bestaat een potentieel risico op vertraagde insuline-absorptie en verslechterde glykemische regulatie na insuline-injecties op plaatsen waar deze reacties optreden. Er is gemeld dat een plotselinge verandering van injectieplaats naar een niet-aangedaan gebied resulteerde in hypoglykemie. Controle van de bloedglucosespiegel wordt aanbevolen na de verandering van injectieplaats van een aangedaan naar een niet-aangedaan gebied, en dosisaanpassing van antidiabetica kan worden overwogen.

Gebruik van NovoRapid in combinatie met pioglitazon

Er zijn gevallen van hartfalen gemeld wanneer pioglitazon werd gebruikt in combinatie met insuline, in het bijzonder bij patiënten met risicofactoren voor het ontwikkelen van hartfalen. Hiermee moet rekening gehouden worden als een behandeling met de combinatie van pioglitazon en NovoRapid wordt overwogen. Als de combinatie wordt gebruikt, moeten patiënten gecontroleerd worden op klachten en verschijnselen van hartfalen, gewichtstoename en oedeem. De behandeling met pioglitazon moet gestaakt worden als verslechtering van cardiale symptomen optreedt.

Vermijden van onbedoelde verwisselingen en medicatiefouten

Patiënten moeten worden geïnstrueerd om altijd voor elke injectie het etiket van de insuline te controleren om onbedoelde verwisselingen tussen NovoRapid en andere insulineproducten te vermijden.

Insuline-antilichamen

Insulinetoediening kan de vorming van insuline-antilichamen veroorzaken. In zeldzame gevallen kan het door de aanwezigheid van dergelijke insuline-antilichamen noodzakelijk zijn de insulinedosis aan te passen om een neiging tot hyper- of hypoglykemie te corrigeren.

Terugvinden herkomst

Om het terugvinden van de herkomst van biologicals te verbeteren moeten de naam en het batchnummer van het toegediende product goed geregistreerd worden.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Van een aantal geneesmiddelen is bekend dat ze een interactie hebben met het glucosemetabolisme.

De volgende stoffen kunnen de insulinebehoefte van de patiënt verlagen:
Orale bloedglucoseverlagende geneesmiddelen, monoamineoxidaseremmers (MAO-remmers), bètablokkers, angiotensine-converterend enzym (ACE)-remmers, salicylaten, anabole steroïden en sulfonamiden.

De volgende stoffen kunnen de insulinebehoefte van de patiënt verhogen:
Orale anticonceptiva, thiaziden, glucocorticoïden, schildklierhormonen, sympathicomimetica, groeihormoon en danazol.

Bètablokkers kunnen de symptomen van hypoglykemie maskeren.

Octreotide/lanreotide kunnen de insulinebehoefte verhogen of verlagen.

Alcohol kan het hypoglykemische effect van insuline versterken of verminderen.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

NovoRapid (insuline aspart) kan tijdens de zwangerschap worden gebruikt. Gegevens van twee gecontroleerde gerandomiseerde klinische studies (322 en 27 zwangerschappen blootgesteld) duiden er niet op dat insuline aspart bijwerkingen heeft op de zwangerschap of op de gezondheid van de foetus/het pasgeboren kind in vergelijking met humane insuline (zie rubriek 5.1).

Bij zwangere vrouwen met diabetes mellitus (diabetes type 1, diabetes type 2 of zwangerschapsdiabetes) wordt geïntensiveerde bloedglucoseregulatie en -controle aanbevolen gedurende de hele zwangerschap; dit geldt ook als een patiënte overweegt zwanger te worden. De insulinebehoefte wordt in het eerste trimester in het algemeen lager en tijdens het tweede en derde trimester hoger. Na de bevalling keert de insulinebehoefte normaal gesproken snel terug naar de waarden van voor de zwangerschap.

Borstvoeding

Er zijn geen beperkingen voor de behandeling met NovoRapid tijdens de borstvoeding. De insulinebehandeling van moeders die borstvoeding geven, houdt geen risico in voor de baby. Soms is het echter nodig de dosis van NovoRapid aan te passen.

Vruchtbaarheid

Reproductieonderzoeken bij dieren hebben geen verschillen aangetoond tussen insuline aspart en humane insuline met betrekking tot de vruchtbaarheid.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Het concentratie- en reactievermogen van patiënten kan verminderd zijn bij hypoglykemie. Dit kan gevaar opleveren in die omstandigheden waar deze vermogens van groot belang zijn (bijvoorbeeld het besturen van voertuigen of bedienen van machines).

Patiënten dienen geadviseerd te worden om maatregelen te nemen om hypoglykemie te vermijden bij het besturen van voertuigen. Dit is vooral belangrijk voor patiënten met verminderde of afwezige herkenning van symptomen van hypoglykemie of voor patiënten die frequente episoden van hypoglykemie hebben. Onder dergelijke omstandigheden moet de raadzaamheid van het besturen van voertuigen worden overwogen.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

Bijwerkingen die waargenomen zijn bij patiënten die met NovoRapid worden behandeld, zijn voornamelijk het gevolg van het farmacologische effect van insuline.

De vaakst gemelde bijwerking tijdens de behandeling is hypoglykemie. De frequenties van hypoglykemie verschillen met de patiëntenpopulatie, de dosisregimes en het niveau van glykemische regulatie (zie rubriek 4.8, Beschrijving van bepaalde bijwerkingen).

Bij de start van de insulinebehandeling kunnen zich refractieafwijkingen, oedeem en reacties op de injectieplaats (pijn, roodheid, netelroos, ontsteking, blauwe plekken, zwelling en jeuk op de injectieplaats) voordoen. Deze bijwerkingen zijn meestal van voorbijgaande aard. Een snelle verbetering van de bloedglucosecontrole kan gepaard gaan met acute pijnlijke neuropathie, die meestal omkeerbaar is. Intensivering van de insulinebehandeling met een abrupte verbetering in de glykemische regulatie kan gepaard gaan met tijdelijke verergering van diabetische retinopathie, terwijl verbeterde glykemische regulatie over een langdurige periode het risico van progressie van diabetische retinopathie vermindert.

Lijst van bijwerkingen in tabelvorm

De hierna vermelde bijwerkingen zijn gebaseerd op gegevens uit klinische studies en geclassificeerd naar frequentie en systeem/orgaanklassen volgens MedDRA. Frequentiecategorieën zijn gedefinieerd aan de hand van de volgende regel: zeer vaak (≥ 1/10), vaak (≥ 1/100, < 1/10), soms (≥ 1/1.000, < 1/100), zelden (≥ 1/10.000, < 1/1.000), zeer zelden (< 1/10.000), niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Immuunsysteemaan-doeningen	Soms – Urticaria, rash, erupties
	Zeer zelden – Anafylactische reacties*
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	Zeer vaak – Hypoglykemie*
Zenuwstelselaandoeningen	Zelden – Perifere neuropathie (pijnlijke neuropathie)
Oogaandoeningen	Soms – Refractiestoornissen
	Soms – Diabetische retinopathie
Huid- en onderhuidaandoeningen	Soms – Lipodystrofie*
	Niet bekend – Cutane amyloïdose*†
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Soms – Reacties op de injectieplaats
	Soms – Oedeem

*Zie rubriek 4.8, Beschrijving van bepaalde bijwerkingen.
† ADR (*Adverse Drug Reaction*) afkomstig van postmarketing bronnen.

Beschrijving van bepaalde bijwerkingen

Anafylactische reacties:
Gegeneraliseerde overgevoeligheidsreacties (waaronder gegeneraliseerde huiduitslag, jeuk, transpireren, gastro-intestinale klachten, angioneurotisch oedeem, ademhalingsproblemen, hartkloppingen en een verlaging van de bloeddruk) komen zeer zelden voor, maar kunnen levensbedreigend zijn.

Hypoglykemie:
De vaakst gemelde bijwerking is hypoglykemie. Deze bijwerking kan optreden wanneer de insulinedosis te hoog is ten opzichte van de insulinebehoefte. Ernstige hypoglykemie kan leiden tot bewustzijnsverlies en/of convulsies en kan een tijdelijke of permanente beschadiging van de hersenfunctie of zelfs de dood tot gevolg hebben. De symptomen van hypoglykemie treden meestal plotseling op en kunnen onder andere bestaan uit koud zweet, een koele bleke huid, vermoeidheid, zenuwachtigheid of beven, angstgevoelens, ongewone moeheid of zwakte, verwardheid, concentratiestoornissen, sufheid, overmatig hongergevoel, visusstoornissen, hoofdpijn, misselijkheid en hartkloppingen.

In klinische studies varieerde de frequentie van hypoglykemie met de patiëntenpopulatie, de dosisregimes en de mate van glykemische regulatie. Tijdens klinische studies was er geen verschil in de totale percentages hypoglykemie tussen patiënten die werden behandeld met insuline aspart en patiënten die werden behandeld met humane insuline.

Huid- en onderhuidaandoeningen:
Lipodystrofie (waaronder lipohypertrofie, lipoatrofie) en cutane amyloïdose kunnen optreden op de injectieplaats en kunnen de plaatselijke insuline-absorptie vertragen. Het continue afwisselen van de injectieplaats binnen eenzelfde gebied kan helpen deze reacties te verminderen of te voorkomen (zie rubriek 4.4).

Pediatrische patiënten

Gebaseerd op postmarketingbronnen en klinische studies wijzen de frequentie, soort en ernst van bijwerkingen die zijn waargenomen bij pediatrische patiënten niet op verschillen met de uitgebreidere ervaring bij de algemene populatie.

Andere speciale populaties

Gebaseerd op postmarketingbronnen en klinische studies wijzen de frequentie, soort en ernst van bijwerkingen die zijn waargenomen bij oudere patiënten en patiënten met nier- of leverinsufficiëntie niet op verschillen met de uitgebreidere ervaring bij de algemene populatie.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen
Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het nationale meldsysteem:

België
Federaal agentschap voor geneesmiddelen en gezondheidsproducten
Afdeling Vigilantie
Postbus 97
B-1000 Brussel Madou
Website: www.eenbijwerkingmelden.be
e-mail: adr@fagg.be

4.9 Overdosering

Voor insuline bestaat er geen specifieke definiëring van overdosering. Er kan echter hypoglykemie ontstaan, die zich in een aantal achtereenvolgende stadia kan ontwikkelen als te hoge doses worden toegediend in verhouding tot de behoeften van de patiënt:

- Episoden van milde hypoglykemie kunnen worden behandeld door orale toediening van glucose of suikerhoudende producten. Het wordt daarom aanbevolen dat diabetespatiënten altijd suikerhoudende producten bij zich hebben.
- Episoden van ernstige hypoglykemie, waarbij de patiënt het bewustzijn verliest, kunnen worden behandeld met glucagon (0,5 tot 1 mg), die intramusculair of subcutaan wordt toegediend door iemand die daarin is geoefend, of door het intraveneus toedienen van glucose door artsen of ander medisch personeel. Glucose moet intraveneus worden toegediend wanneer de patiënt niet binnen 10 tot 15 minuten reageert op glucagon. Om een recidief te voorkomen, wordt aanbevolen de patiënt oraal koolhydraten toe te dienen, wanneer deze weer bij bewustzijn is.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

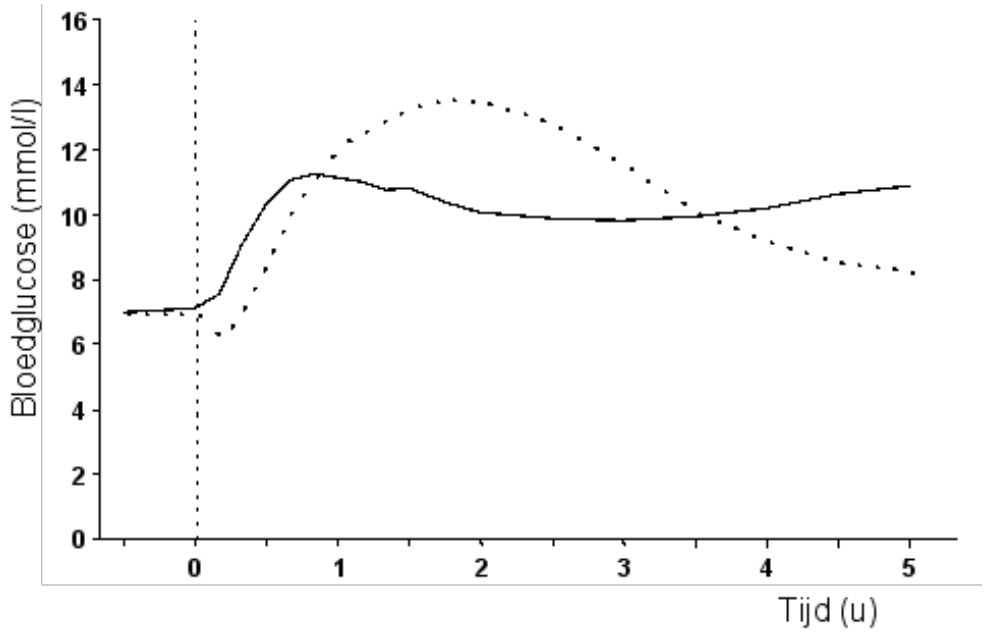
5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Diabetesmiddelen. Insulines en analogen voor injectie, snelwerkend. ATC-code: A10AB05.

Werkingsmechanisme en farmacodynamische effecten

Het bloedglucoseverlagende effect van insuline aspart is het gevolg van een verbeterde opname van glucose na binding van insuline op de receptoren van spier- en vetcellen en de gelijktijdige remming van de glucoseafgifte vanuit de lever.

De werking van NovoRapid treedt sneller in dan die van oplosbare humane insuline. Tevens veroorzaakt NovoRapid een grotere daling van de glucoseconcentratie binnen de eerste vier uur na een maaltijd. NovoRapid werkt na subcutane injectie korter dan oplosbare humane insuline.



Afbeelding 1. Bloedglucosespiegel na een eenmalige dosis NovoRapid, vlak voor een maaltijd geïnjecteerd (doorlopende lijn), of oplosbare humane insuline, 30 minuten voor een maaltijd geïnjecteerd (stippellijn) bij patiënten met diabetes mellitus type 1.

Wanneer NovoRapid subcutaan wordt geïnjecteerd, treedt de werking binnen 10 tot 20 minuten na het injecteren in. Het maximale effect treedt 1 tot 3 uur na het injecteren op. De werking houdt 3 tot 5 uur aan.

Klinische werkzaamheid

In klinisch onderzoek bij patiënten met diabetes type 1 is aangetoond dat met NovoRapid een lagere postprandiale bloedglucose wordt verkregen in vergelijking met oplosbare humane insuline (afb. I). Bij twee langlopende open-label onderzoeken bij patiënten met diabetes type 1, die respectievelijk 1070 en 884 patiënten hebben omvat, verminderde NovoRapid de geglyceerde hemoglobine met 0,12 [95% betrouwbaarheidsinterval 0,03; 0,22] procentpunten en met 0,15 [95% betrouwbaarheidsinterval 0,05; 0,26] procentpunten in vergelijking met humane insuline; een verschil van beperkt klinisch belang.

Klinisch onderzoek bij patiënten met diabetes type 1 heeft aangetoond dat het risico op nachtelijke hypoglykemie kleiner is bij insuline aspart dan bij oplosbare humane insuline. Het risico op hypoglykemie overdag nam niet significant toe.

Insuline aspart is molair equipotent met oplosbare humane insuline.

Speciale populaties

Ouderen (≥ 65 jaar)
Bij oudere patiënten met diabetes type 2 (19 patiënten van 65–83 jaar, gemiddelde leeftijd: 70 jaar) werd een gerandomiseerd, dubbelblind, cross-over FK/FD-onderzoek verricht waarin insuline aspart werd vergeleken met oplosbare humane insuline. De relatieve verschillen in de farmacodynamische eigenschappen (glucose-infusiesnelheid $(GIR)_{max}$, $AUC_{GIR,\ 0\text{-}120\ min}$) tussen insuline aspart en oplosbare humane insuline bij oudere patiënten waren vergelijkbaar met deze gezien bij gezonde personen en jongere patiënten met diabetes.

Pediatrische patiënten
Een klinisch onderzoek dat preprandiale oplosbare humane insuline vergeleek met postprandiale insuline aspart werd verricht bij jonge kinderen (20 patiënten van 2 tot jonger dan 6 jaar, bestudeerd gedurende 12 weken, vier onder hen waren jonger dan 4 jaar) en een enkele dosis FK/FD-onderzoek werd verricht bij kinderen (6–12 jaar) en jongeren (13–17 jaar). Het farmacodynamische profiel van insuline aspart bij kinderen was vergelijkbaar met dat van volwassenen.

De werkzaamheid en veiligheid van NovoRapid gegeven als bolusinsuline in combinatie met ofwel insuline detemir ofwel insuline degludec als basale insuline werd onderzocht gedurende 12 maanden in twee gerandomiseerde, gecontroleerde klinische studies bij adolescenten en kinderen van 1 tot 18 jaar (n=712). De studies includeerden 167 kinderen van 1–5 jaar, 260 van 6–11 jaar en 285 van 12–17 jaar. De waargenomen verbeteringen in HbA1c en de veiligheidsprofielen waren vergelijkbaar tussen alle leeftijdsgroepen.

Zwangerschap

Een klinische studie waarin de veiligheid en de werkzaamheid van insuline aspart versus humane insuline werden vergeleken bij de behandeling van zwangere vrouwen met diabetes type 1 (322 blootgestelde zwangerschappen (insuline aspart: 157; humane insuline: 165)), duidde er niet op dat insuline aspart nadelige effecten had op de zwangerschap of op de gezondheid van de foetus/het pasgeboren kind.
Bovendien toonden gegevens uit een klinische studie uitgevoerd bij 27 vrouwen met zwangerschapsdiabetes gerandomiseerd voor een behandeling met ofwel insuline aspart ofwel humane insuline (insuline aspart: 14; humane insuline: 13) een vergelijkbaar veiligheidsprofiel bij beide behandelingen.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie, distributie en eliminatie

De substitutie van het aminozuur proline door asparaginezuur op positie B28 bij NovoRapid vermindert de neiging tot hexameervorming die te zien is bij oplosbare humane insuline. NovoRapid wordt daardoor in vergelijking met oplosbare humane insuline sneller uit de subcutane laag opgenomen.

De tijd tot het bereiken van de maximale concentratie bedraagt gemiddeld de helft van de tijd die oplosbare humane insuline nodig heeft. Een gemiddelde maximale plasmaconcentratie van 492±256 pmol/l werd bereikt 40 (interkwartielbereik: 30-40) minuten na de subcutane toediening van een dosis van 0,15 eenheid/kg lichaamsgewicht aan patiënten met diabetes type 1. De insulineconcentraties keerden 4 tot 6 uur na de toediening terug naar de uitgangswaarden. De absorptiesnelheid was iets lager bij patiënten met diabetes type 2, hetgeen resulteerde in een lagere C_{max} (352±240 pmol/l) en een latere t_{max} (60 (interkwartielbereik: 50-90) minuten). De intra-individuele variatie met betrekking tot de tijd tot het bereiken van de maximale concentratie is significant minder bij NovoRapid dan bij oplosbare humane insuline, terwijl de intra-individuele variatie met betrekking tot de C_{max} bij NovoRapid groter is.

Speciale populaties

Ouderen (≥ 65 jaar)
De relatieve verschillen in de farmacokinetische eigenschappen tussen insuline aspart en oplosbare humane insuline bij oudere patiënten (65–83 jaar, gemiddelde leeftijd: 70 jaar) met diabetes type 2 waren vergelijkbaar met deze gezien bij gezonde personen en jongere patiënten met diabetes. Een vertraagde absorptiesnelheid werd waargenomen bij oudere patiënten, hetgeen resulteerde in een latere t_{max} (82 (interkwartielbereik: 60–20) minuten), terwijl de C_{max} vergelijkbaar was met deze geobserveerd bij jongere patiënten met diabetes type 2 en iets lager was dan bij patiënten met diabetes type 1.

Leverinsufficiëntie
Een farmacokinetisch onderzoek met een enkelvoudige dosis insuline aspart werd verricht bij 24 personen met een leverfunctie variërend van normaal tot ernstig gestoord. Bij patiënten met een leverinsufficiëntie was de absorptiesnelheid gedaald en meer variabel, hetgeen resulteerde in een vertraagde t_{max} van ongeveer 50 minuten bij patiënten met een normale leverfunctie tot ongeveer 85 minuten bij patiënten met een matige tot ernstige leverinsufficiëntie. AUC, C_{max} en CL/F waren vergelijkbaar bij patiënten met een gereduceerde leverfunctie vergeleken met patiënten met een normale leverfunctie.

Nierinsufficiëntie
Een farmacokinetisch onderzoek met een enkelvoudige dosis insuline aspart werd verricht bij 18 personen met een nierfunctie variërend van normaal tot ernstig gestoord. Er werd geen duidelijk effect van de creatinineklaringwaarden op de AUC, C_{max}, CL/F en t_{max} van insuline aspart gevonden. De gegevens zijn beperkt bij patiënten met een matige tot ernstige nierinsufficiëntie. Patiënten met nierfalen die een dialysebehandeling nodig hebben, werden niet onderzocht.

Pediatrische patiënten
De farmacokinetische en farmacodynamische eigenschappen van NovoRapid werden onderzocht bij kinderen (6–12 jaar) en jongeren (13–17 jaar) met diabetes type 1. Insuline aspart werd door beide leeftijdsgroepen snel opgenomen, met een vergelijkbare t_{max} als bij volwassenen. Er waren echter verschillen wat C_{max} betreft tussen de leeftijdsgroepen, hetgeen het belang van een individuele instelling van NovoRapid benadrukt.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Niet-klinische gegevens duiden niet op een speciaal risico voor mensen. Deze gegevens zijn afkomstig van conventioneel onderzoek op het gebied van veiligheidsfarmacologie, toxiciteit bij herhaalde dosering, genotoxiciteit en reproductie- en ontwikkelingstoxiciteit.

Bij *in vitro* tests, waaronder binding aan insuline- en IGF-1-receptoren en effecten op de celgroei, gedroeg insuline aspart zich op een manier die veel leek op humane insuline. Uit onderzoeken blijkt ook dat de dissociatie van de binding aan de insulinereceptor van insuline aspart gelijk is aan humane insuline.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Glycerol
Fenol
Metacresol
Zinkchloride
Dinatriumfosfaatdihydraat
Natriumchloride
Zoutzuur (voor pH-instelling)
Natriumhydroxide (voor pH-instelling)
Water voor injecties

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Stoffen die aan NovoRapid worden toegevoegd, kunnen de insuline aspart afbreken.
Dit geneesmiddel mag niet verdund of gemengd worden met andere geneesmiddelen met uitzondering van mengen met NPH (*Neutral Protamine Hagedorn*)-insuline in een spuit voor subcutaan gebruik, of met infusievloeistoffen zoals beschreven in rubriek 4.2.

6.3 Houdbaarheid

Vóór ingebruikname: 30 maanden.

NovoRapid injectieflacon/NovoRapid Penfill/NovoRapid FlexPen/NovoRapid InnoLet/NovoRapid FlexTouch
Tijdens gebruik of wanneer meegenomen als reserve: het product mag maximaal 4 weken bewaard worden. Bewaren beneden 30°C.

NovoRapid PumpCart
Tijdens gebruik of wanneer meegenomen als reserve: NovoRapid PumpCart die als reserve wordt meegenomen, kan maximaal 2 weken beneden 30°C worden bewaard. Daarna kan deze tot maximaal 7 dagen beneden 37°C gebruikt worden in een insuline-infusiepompsysteem ontwikkeld voor het gebruik met deze patroon, zoals de Accu-Chek Insight en YpsoPump insulinepompen.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor bewaarcondities van het geneesmiddel, zie rubriek 6.3.

Vóór ingebruikname: bewaren in de koelkast (2°C – 8°C). Niet in de vriezer bewaren.

NovoRapid injectieflacon/NovoRapid Penfill
Tijdens gebruik of wanneer meegenomen als reserve: bewaren beneden 30°C. Niet in de koelkast bewaren. Niet in de vriezer bewaren.
Bewaar de injectieflacon/patroon in de buitenverpakking ter bescherming tegen licht.

NovoRapid FlexPen/NovoRapid FlexTouch
Tijdens gebruik of wanneer meegenomen als reserve: bewaren beneden 30°C. Kan in de koelkast bewaard worden (2°C – 8°C). Niet in de vriezer bewaren.
Houd de pendop op de pen ter bescherming tegen licht.

NovoRapid InnoLet
Tijdens gebruik of wanneer meegenomen als reserve: bewaren beneden 30°C. Niet in de koelkast bewaren. Niet in de vriezer bewaren.
Houd de pendop op de pen ter bescherming tegen licht.

NovoRapid PumpCart
Tijdens gebruik of wanneer meegenomen als reserve: bewaren beneden 37°C (tijdens gebruik) of bewaren beneden 30°C (wanneer meegenomen als reserve). Niet in de koelkast bewaren. Niet in de vriezer bewaren.
Bewaar de patroon in de buitenverpakking ter bescherming tegen licht.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

NovoRapid injectieflacon
10 ml oplossing in injectieflacon (type 1 glas), afgesloten met een stop (broombutyl/polyisopreen rubber) en een tegen misbruik bestand plastic beschermkapje.

Verpakkingsgrootten met 1 of 5 injectieflacons van 10 ml, of een multiverpakking bestaande uit 5 verpakkingen met elk 1 injectieflacon van 10 ml. Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

NovoRapid Penfill
3 ml oplossing in een patroon (type 1 glas), met een zuiger (broombutyl) en een rubberen stop (broombutyl/polyisopreen).

Verpakkingsgrootten met 5 of 10 patronen. Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

NovoRapid FlexPen
3 ml oplossing in een patroon (type 1 glas), met een zuiger (broombutyl) en een rubberen stop (broombutyl/polyisopreen), in een voorgevulde polypropyleen wegwerppen met meerdere doses.

Verpakkingsgrootten met 1 (met of zonder naalden), 5 (zonder naalden) en 10 (zonder naalden) voorgevulde pennen. Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

NovoRapid InnoLet
3 ml oplossing in een patroon (type 1 glas), met een zuiger (broombutyl) en een rubberen stop (broombutyl/polyisopreen), in een voorgevulde polypropyleen wegwerppen met meerdere doses.

Verpakkingsgrootten met 1, 5 en 10 voorgevulde pennen. Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

NovoRapid FlexTouch
3 ml oplossing in een patroon (type 1 glas), met een zuiger (broombutyl) en een rubberen stop (broombutyl/polyisopreen), in een voorgevulde polypropyleen wegwerppen met meerdere doses.

Verpakkingsgrootten met 1 (met of zonder naalden), 5 (zonder naalden) of een multiverpakking met 2 x 5 (zonder naalden) voorgevulde pennen van 3 ml. Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

NovoRapid PumpCart
1,6 ml oplossing in een patroon (type 1 glas), met een zuiger (broombutyl) en een rubberen stop (broombutyl/polyisopreen).

Verpakkingsgrootten met 5 patronen en een multiverpakking met 25 (5 verpakkingen van 5) patronen. Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Gebruik dit geneesmiddel niet als u ziet dat de oplossing niet helder, kleurloos en waterig is.

NovoRapid dat bevroren is geweest, mag niet meer worden gebruikt.

De patiënt moet worden aangeraden de naald na elke injectie weg te gooien.

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

Naalden, spuiten, patronen, voorgevulde pennen en infusiesets mogen niet met anderen gedeeld worden.

De patroon mag niet opnieuw worden gevuld.

NovoRapid injectieflacon
NovoRapid kan worden gebruikt in een infuuspompsysteem (CSII) zoals beschreven in rubriek 4.2. Slangen waarvan het binnenoppervlak is vervaardigd uit polyethyleen of polyolefine zijn na beoordeling verenigbaar bevonden met pompgebruik.

NovoRapid PumpCart
NovoRapid PumpCart is een voorgevulde patroon die klaar is voor direct gebruik in de pomp. Zie de bijsluiter met gedetailleerde instructies over het gebruik.

Om een correcte dosering te garanderen, mag NovoRapid PumpCart nooit gebruikt worden in een insulinepen.

NovoRapid PumpCart is alleen bedoeld voor gebruik met een insuline-infusiepompsysteem ontworpen voor deze patroon, zoals de Accu-Chek Insight en YpsoPump insulinepompen, zoals beschreven in rubriek 4.2. Slangen waarvan het binnenoppervlak is vervaardigd uit polyethyleen of polyolefine zijn na beoordeling verenigbaar bevonden met pompgebruik.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

8. NUMMERS VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

NovoRapid injectieflacon
EU/1/99/119/001
EU/1/99/119/008
EU/1/99/119/015

NovoRapid Penfill
EU/1/99/119/003
EU/1/99/119/006

NovoRapid FlexPen
EU/1/99/119/009
EU/1/99/119/010
EU/1/99/119/011
EU/1/99/119/017
EU/1/99/119/018

NovoRapid InnoLet
EU/1/99/119/012
EU/1/99/119/013
EU/1/99/119/014

NovoRapid FlexTouch
EU/1/99/119/019
EU/1/99/119/020
EU/1/99/119/021
EU/1/99/119/022
EU/1/99/119/023

NovoRapid PumpCart
EU/1/99/119/024
EU/1/99/119/025

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 7 september 1999
Datum van laatste verlenging: 30 april 2009

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

03/2023

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau http://www.ema.europa.eu.