



100 U/ml

諾和瑞® 諾芯管®

NovoRapid® Penfill®

內含100 U/ml注射液的卡式管

本藥限由醫師使用

衛署菌疫輸字第000729號

定性及定量組成

1 ml 溶液中含有100 U Insulin aspart*(相當於3.5 mg)

一個卡式管含有3 ml, 相當於300 U。

* Insulin aspart在*Saccharomyces cerevisiae*菌種中經重組DNA技術製成。

劑型

裝在卡式管中澄清無色的注射用溶液。Penfill®。

適應症

糖尿病。

治療患有糖尿病之成人、青少年及2歲以上之孩童。

劑量

NovoRapid®是一種速效型胰島素類似物。NovoRapid®的劑量是按照個別情況與患者的需要而決定。其常與中效型或長效型胰島素併用治療，至少一天一次。建議進行血糖監控與胰島素劑量調整以達到最佳的血糖控制。根據患者個別需要，成人與孩童的胰島素需求量通常為0.5至1.0 U/kg/day。此需求量的50%至70%可於basal-bolus療法中由NovoRapid®提供，其餘的量可由中效型或長效型胰島素提供。當患者的體能活動增加，改變平常的飲食或伴隨其他疾病時，可能需調整劑量。

與可溶性人類胰島素相比，NovoRapid®起始作用較快，作用時間較短。

由於起始作用時間較快，NovoRapid®應在餐前立即投予。需要時，NovoRapid®可在餐後立即投予。

由於作用時間較短，NovoRapid®發生夜間低血糖事件的風險較低。

特殊患者族群

如同所有的胰島素製品，針對老年患者與患有腎臟、肝臟功能不全者，應加強血糖監控，並依據個人狀況調整insulin aspart劑量。

兒科族群

當快速起始作用對孩童有益時，比起可溶性人類胰島素，更可優先考慮NovoRapid®。例如考量到用餐時注射的時間點。

由其他胰島素製品轉換成NovoRapid®

當自其他胰島素製品轉換而來時，NovoRapid®與基礎胰島素的劑量調整可能是需要的。

投予方式

NovoRapid®以皮下注射方式注射在腹壁、大腿、上臂、三角肌或臀部。相同部位的注射點必須一直輪替，以降低發生脂肪病變的風險。與所有胰島素相同，相較於其他注射部位，腹壁皮下部位注射可確保較快的吸收速度。

作用時間會因劑量、注射部位、血流、體溫及體能活動程度的不同而有所改變。然而無論注射部位為何，其開始作用時間仍比可溶性人類胰島素較快。

NovoRapid® Penfill®是為了搭配Novo Nordisk胰島素注射筆以及NovoFine®或NovoTwist®針頭所設計的。NovoRapid® Penfill®仿單附有詳細使用說明供參閱。

連續皮下胰島素輸注(CSII)：

NovoRapid®可使用適合胰島素輸注的幫浦系統進行連續皮下胰島素輸注(Continuous Subcutaneous Insulin Infusion - CSII)。CSII應採腹壁注射。注射處必須輪替。

在使用胰島素輸注幫浦時，NovoRapid®絕對不可與其他種類胰島素產品混合使用。

使用CSII的患者應接受詳細的指導如何使用幫浦及使用正確的容器及輸注管。輸注設備(輸注管和插管)應依據所附產品資料的指示更換。

使用CSII注射NovoRapid®的患者必須保有備份的胰島素，以備當輸注幫浦損壞時使用。

靜脈注射使用：

如果必要，NovoRapid®僅能由醫護人員執行靜脈內注射。

使用靜脈注射時，使用polypropylene輸注袋，並且以0.9% sodium chloride或含有40 mmol/l potassium chloride之5%或10% dextrose為輸注溶液配製濃度0.05 U/ml到1.0 U/ml的NovoRapid® 100 U/ml之輸注系統，在室溫下可維持安定達24小時。

雖然隨著時間能保持穩定，但有少量的胰島素在一開始會被輸注袋所吸收。在輸注過程中，血糖的監控是必需的。

禁忌

對主成分或其中任何賦型劑過敏者。

特別警語及使用時之注意事項

去不同時區旅行前，患者應尋求醫師之建議，因為這可能表示患者需要於不同時間點施打胰島素與進食。

高血糖症

使用不適當的劑量或中斷治療，特別是第1型糖尿病患者，可能會導致高血糖症與糖尿病性酮酸中毒。

低血糖症

誤餐或未經計劃、激烈的體能運動，都可能會導致低血糖症。如果胰島素劑量高於需求量，有可能發生低血糖症。

血糖控制情形大幅改善的患者，例如：藉由密集的胰島素治療，其發生低血糖時的警告症狀可能產生改變，因此應該接受相關指導。長期患有糖尿病之患者，其一般警告症狀可能會消失。與可溶性人類胰島素相比，速效型胰島素類似物的藥效可能會使得注射後發生低血糖的時間較快。

NovoRapid®應於即將用餐前施打。由於此藥的起始作用迅速，因此患者併存他種疾病或併用其他藥物治療時，應注意可能發生的延遲食物吸收情況。

併存他種疾病，尤其是感染或處於發燒狀態，經常會增加患者胰島素的需求量。在腎臟、肝臟或影響到腎上腺、腦垂體或是甲狀腺方面的併存疾病，可能會需要調整胰島素劑量。當患者轉換不同類型的胰島素時，其發生低血糖時的早期警告症狀可能比使用原來的胰島素時感覺較不明顯。

轉換自其他胰島素產品

在患者轉換成其他類型或廠牌(例如藥效或製造商)的胰島素時，必須有嚴密的醫療監控，並且相對於原先使用的胰島素，可能需要改變劑量或每天的投予次數。假如劑量需要調整，可能會發生在第一個投予劑量或在前幾週或前幾個月。

注射部位不良反應

就如同一般的胰島素治療，注射部位不良反應可能會發生，其包括了疼痛、泛紅、起疹、發炎、瘀傷、腫以及搔癢。在同一部位的注射點不停地輪替可以減少或是預防這些不良反應。不良反應通常在數天到數星期內就會恢復。在極少數的情況下可能需要停止使用NovoRapid®。

併用thiazolidinediones及胰島素製劑

在thiazolidinediones與insulin併用時，曾有鬱血性心臟衰竭的通報案例，特別是出現於具潛在鬱血性心臟衰竭危險因子的患者，故在考慮併用thiazolidinediones與insulin來治療時，應特別注意。在給予併用療法時，應觀察患者鬱血性心臟衰竭、體重增加及水腫徵兆及症狀。如有發生心臟惡化症狀時，應停用thiazolidinediones。

與其他藥物的交互作用及其他形式的交互作用

很多藥品已知會影響葡萄糖代謝。

下列物質可能會減少患者胰島素需求量：

Oral antidiabetic products, monoamine oxidase inhibitors (MAOIs), beta-blockers, angiotensin converting enzyme (ACE) inhibitors, salicylates, anabolic steroids and sulphonamides.

下列物質可能會增加患者胰島素需求量：

Oral contraceptives, thiazides, glucocorticoids, thyroid hormones, sympathomimetics, growth hormone and danazol.
Beta-blocking agents可能會遮蔽低血糖症狀。
Octreotide/lanreotide可能會增加或減少胰島素的需求量。
酒精可能會加強或減少胰島素的降血糖作用。

懷孕

NovoRapid® (insulin aspart)可以在懷孕期間使用。來自兩組隨機分配臨床試驗的資料顯示，相較於可溶性人類胰島素，insulin aspart對於懷孕或胎兒/新生兒的健康上並未出現不良反應(參見藥效學性質)。

對於患有糖尿病之懷孕婦女，建議於整個懷孕期間和計劃懷孕時建議密集控制和監測血糖。胰島素需求量通常在前3個月會下降，隨後在第4~9個月則逐漸增加。分娩後，胰島素需求量會正常地並快速地回復到懷孕前的需求量。

授乳

授乳期間使用NovoRapid®治療並無限制。授乳母親接受胰島素治療對嬰兒並無風險。然而，NovoRapid®劑量可能需要調整。

對於駕駛和使用機械的影響

患者可能因低血糖而注意力無法集中或反應較慢。在此狀況下從事極需注意力與反應力的活動時，(例如：駕車或操作機械)可能會有風險。
應建議患者採取預防措施以避免駕車時發生低血糖。特別是對低血糖警告症狀較無或缺乏自覺，或常發生低血糖症的患者更是特別重要。

副作用

a. 安全性評估概要

患者使用NovoRapid®發生的藥物不良反應主要與胰島素的藥理作用相關。
在治療期間，最常發生的不良反應為低血糖。低血糖的發生率會依患者的族群、治療劑量以及血糖控制的程度而異，見以下的c章節。
在胰島素治療初期可能會發生眼睛屈光異常、水腫及注射部位不良反應(注射部位可能會有疼痛、變紅、蕁麻疹、發炎、瘀傷、腫脹及搔癢)。這些症狀通常是過渡性質。快速改善血糖控制可能伴隨急性疼痛的神經病變(acute painful neuropathy)，這通常是可逆的。使用密集的胰島素療法使血糖控制迅速改善，可能會伴隨著糖尿病視網膜病變的暫時性惡化；而長期改善血糖控制可降低發生糖尿病視網膜病變的風險。

b.不良反應列表

以下表格所列出的不良反應是根據臨床試驗的數據，並且按照MedDRA System Organ Class 來分類。發生率的定義為：極常見(≥1/10)；常見(≥1/100至<1/10)；不常見(≥1/1,000至<1/100)；罕見(≥1/10,000至<1/1,000)；極罕見(<1/10,000)與未知(無法由目前的資料來評估)。

免疫系統異常	不常見 - 過敏反應、疹子、發疹
	極罕見 - 過敏反應*
代謝及營養異常	極常見 - 低血糖*
神經系統異常	罕見 - 周邊神經病變 (疼痛性神經病變)
眼部異常	不常見 - 屈光異常
	不常見 - 糖尿病視網膜病變
皮膚與皮下組織異常	不常見 - 脂肪病變*
一般性及注射部位的問題	不常見 - 注射部位不良反應
	不常見 - 水腫

*見 c. 小節。

c. 不良反應描述

過敏反應

全身性過敏反應(症狀包括全身皮膚紅疹、搔癢、發汗、胃腸不適、血管神經性水腫、呼吸困難、心悸、及血壓下降)的發生率是極罕見的，但是有可能會危及生命。

低血糖

通報的不良反應中，最常發生的是低血糖。當給予的劑量高於患者所需的胰島素時即可能發生。嚴重低血糖可能引起失去知覺和/或痙攣並可能造成暫時性或永久性腦功能損害，甚至致命。低血糖的症狀通常會突然地發生。包括冒冷汗、面色蒼白、疲倦、焦躁或顫抖、焦慮、不尋常的倦怠或虛弱、精神混亂、精神無法集中、嗜睡、極度飢餓感、視力改變、頭痛、噁心及心悸。
在臨床試驗中，低血糖的發生率會依患者的族群、治療劑量以及血糖控制的程度而異。臨床試驗中使用insulin aspart的患者發生低血糖症的比率與使用人類胰島素，總體而言並無不同。

脂肪病變

脂肪病變的通報案例是不常見的。脂肪病變可能會發生在注射部位。

過量

胰島素的過量難以定義，然而若給予相對於患者所需過高的劑量，則低血糖症狀可能如下列階段發生：
• 輕度低血糖症可使用口服投予葡萄糖或糖類製品治療。因此應建議糖尿病患者應隨時攜帶一些含糖製品。
• 嚴重低血糖症，患者已經失去意識時，可由已接受過訓練的人以肌肉或皮下注射glucagon (0.5 至1 mg)方式急救患者，或是由醫療專業人員靜脈注射葡萄糖。若患者在10至15分鐘內對glucagon沒有反應，則必須靜脈注射葡萄糖。
當患者恢復意識後，建議馬上進食碳水化合物以防患者再發生低血糖。

藥效學性質

藥理治療分類：糖尿病用藥。胰島素及其類似物注射液，速效型。ATC code：A10AB05。

作用機制

依據用餐後4小時的評估，與一般可溶性人類胰島素相比，NovoRapid®起始作用較快，且葡萄糖的濃度較低。相較於可溶性人類胰島素，NovoRapid®皮下注射的持續作用時間較短。

NovoRapid® 皮下注射的作用時間在注射10-20分鐘後開始。注射後1-3小時達到最大作用。作用可持續3-5小時。相同莫耳數的insulin aspart與可溶性人類胰島素具相等效力。

成人：在第1型糖尿病患者的臨床試驗中顯示使用NovoRapid® 者之飯後血糖低於使用可溶性人體胰島素者。在兩個分別包含1070位與884位第1型糖尿病患者的長期開放性臨床試驗發現，使用NovoRapid® 者減少0.12百分點的糖化血色素，相對於使用可溶性人類胰島素者減少0.15百分點的糖化血色素；此差異在臨床意義上是待商榷的。
老人：在一項針對第2型糖尿病老年患者之PK/PD試驗顯示，insulin aspart與可溶性人類胰島素在藥效學性質上的相對差異與那些健康受試者以及年輕的糖尿病患者的結果相似。
孩童與青少年：給予孩童NovoRapid® 之長期血糖控制效果與可溶性人類胰島素相似。
一項針對2至17歲之孩童與青少年之臨床試驗顯示，insulin aspart用於孩童與用於成人之藥效學特性相似。
在第1型糖尿病患者的臨床試驗中顯示使用insulin aspart者，相對於使用可溶性人類胰島素者，發生夜間低血糖的風險較低。日間低血糖的風險也未顯著增加。



懷孕：在一項針對第1型糖尿病懷孕婦女，比較可溶性人類胰島素與insulin aspart的安全性與有效性之臨床試驗中(322位懷孕婦女)，insulin aspart對於懷孕或胎兒/新生兒的健康上並未出現不良反應。

另外，在一項包含27位妊娠糖尿病婦女隨機給予insulin aspart與可溶性人類胰島素治療的臨床試驗資料顯示出在二組治療的安全性數據相似，同時insulin aspart治療組的餐後血糖控制有明顯地改善。

藥物動力學性質

NovoRapid®，在B28位置以aspartic acid取代proline胺基酸，以降低如同可溶性人類胰島素結合成六型體(hexamers)的趨勢。

因此NovoRapid®皮下部位之吸收比可溶性人類胰島素快。平均而言，其達到最高血中濃度所需之時間為可溶性人類胰島素的一半。第1型糖尿病患者，在皮下注射每公斤體重0.15 U後，40分鐘可達到平均最高血中濃度492pmol/l。投藥4-6小時後，胰島素濃度回復到基礎值。第2型糖尿病患者的吸收率稍低，導致較低之最高血中濃度 (C_{max} 352±240 pmol/l) 及較慢之達到時間 (t_{max} 60分鐘)。使用NovoRapid®時，達到最高濃度所需時間的個體間差異明顯比使用可溶性人類胰島素小，然而使用NovoRapid®所達到之 C_{max} 之個體間差異則較大。

孩童與青少年：針對患有第1型糖尿病之孩童及青少年研究NovoRapid®的藥物動力學及藥效學性質後，顯示insulin aspart在此兩年齡層皆可被快速吸收，且與成年人有相似的 t_{max} 。然而所達到的最高血中濃度則因年齡層不同而有所差異，也因此突顯使用NovoRapid®時個別調整劑量之重要性。

老人：針對患有第2型糖尿病之老人患者比較insulin aspart與可溶性人類胰島素之藥物動力學特性之相對差異，與在健康者及較年輕糖尿病患者之相對差異結果相似。老人患者有較低之吸收速率，以致到達最高血中濃度的時間較慢 (t_{max} 82分鐘)，然而其最高血中濃度則與較年輕第2型糖尿病患者相近，並且比第1型糖尿病患者稍低。

肝功能不全：肝功能不全受試者達到最高血中濃度的時間 t_{max} 會有所延遲，大約85分鐘(正常肝功能受試者為50分鐘)，然而，AUC、 C_{max} 及CL/F是相似的。

腎功能不全：一項針對18位腎功能從正常到嚴重受損之受試者進行insulin aspart單一劑量的藥物動力學研究，並未發現creatinine清除率值對insulin aspart之AUC、 C_{max} 、CL/F及 t_{max} 有顯著影響。資料僅限於中到重度腎功能受損之受試者。並未對腎功能受損以致於需要洗腎治療之患者進行研究。

臨床前安全性資料

依據藥理安全性、重複劑量毒性、基因毒性、生殖毒性等常規試驗，非臨床資料顯示對人體無特別危害。

包括對於胰島素與IGF-1接受器結合及其對細胞生長影響的體外試驗中，insulin aspart的表現皆與人類胰島素極為相似。研究也顯示insulin aspart與胰島素接受器結合後之分離也與人類胰島素相當。

賦型劑

Glycerol, phenol, metacresol, zinc chloride, disodium phosphate dihydrate, sodium chloride, hydrochloric acid/sodium hydroxide (用於調整pH值), water for injections.

不相容性

有些物質加入NovoRapid®後會造成insulin aspart分解，例如：含thiol或sulphites的藥品。此產品絕不可與其他產品混合。NPH (Neutral Protamine Hagedorn)胰島素與輸注液(描述於“劑量”)則例外。

貯藏注意事項

貯藏於冷藏室(2°C - 8°C)，遠離冷卻裝置。請勿冷凍。請將NovoRapid®卡式管置於外盒內以避光。NovoRapid®應避免接觸過多的熱與光。在第一次開封後或隨身攜帶作為備用時：請勿冷藏。請存放於30°C以下之環境中。使用中之NovoRapid®小瓶可保存四星期。

容器之性質及組成

卡式管由type 1玻璃製成，包含活塞(bromobuty)及橡皮蓋(bromobutyl/ polyisoprene rubber)密封，內含3 ml溶液。每盒內含5支卡式管。

丟棄處理與使用之特別注意事項

針頭與NovoRapid® Penfill®絕不可與他人共用。卡式管絕不可重複充填。

當NovoRapid®未呈現澄清無色或曾遭冷凍時請勿使用。應建議患者在每次注射後丟棄針頭。NovoRapid®可使用於輸注幫浦系統(CSII)如描述於“投予方式”。以polyethylene或polyolefin為內徑表面材質之管路已被評估並認定適於幫浦使用。一旦目前的NovoRapid®使用者有緊急情況時(住院或胰島素注射筆故障)，可使用U100 胰島素針筒自卡式管中抽取NovoRapid®。

裝載於卡式管的NovoRapid®注射用溶液。Penfill®。

給患者的使用說明

切勿使用NovoRapid®

▶ 若您對insulin aspart或NovoRapid®中的任何成分過敏(hypersensitive)。

▶ 若您察覺將有低血糖發生。

▶ 若卡式管或內含卡式管的注射筆曾掉落、損壞或遭壓毀。

▶ 若未妥善貯存或遭冰凍。

▶ 若胰島素未呈現透明無色。

使用NovoRapid®前

▶ 檢查藥品標籤以確保是正確的胰島素類型。

▶ 務必檢查卡式管，包括橡皮活塞部分。若發現任何損壞或橡皮活塞與白色條碼環間有間隙則不可使用，並将它退回給供應者。更多资讯請參閱注射筆使用手冊。

▶ 在每次注射時一定要使用新的針頭，以避免污染。

▶ 針頭與NovoRapid® Penfill®絕不可與他人共用。

投予方式

NovoRapid®供皮下注射(subcutaneously)或使用於連續輸注幫浦系統。NovoRapid®也可由專業醫療人員採靜脈注射(intravenously)。絕不可直接注射您的胰島素至肌肉中(intramuscular)。在相同的皮膚部位應經常變換注射點，以降低皮膚發生腫脹成塊或凹陷的風險。自我施打的最佳部位：腹部、上臂或大腿前側。注射於腹部可使胰島素作用較快速。應經常性地測量血糖。

如何注射本胰島素

- 注射胰島素至皮下。依照醫師或糖尿病護理師指示以及注射筆使用手冊說明的注射方法。
- 應讓針頭停留於皮下至少6秒以上。持續壓著注射鈕直到針頭拔出。這可確保準確的注射並且降低血液流入針頭或卡式管的可能性。
- 每次注射後務必取下針頭，並且將未裝針頭的NovoRapid®妥善儲存。否則，液體可能會漏出而導致注射的劑量不準確。

卡式管絕不可再充填。NovoRapid® Penfill®是為了搭配Novo Nordisk胰島素注射筆以及NovoFine®針頭所設計的。若您同時使用NovoRapid® Penfill®及另一種Penfill®胰島素作治療，應使用兩套胰島素注射筆，每一種胰島素使用一套。作為預防措施，應隨時準備備用之胰島素注射筆，以免Penfill®遺失或損壞。

諾和瑞®, 諾芯管®, NovoRapid®, Penfill®, NovoFine® 是
Novo Nordisk A/S, Denmark 擁有之商標。

© 2012

Novo Nordisk A/S
Novo Allé, DK-2880 Bagsværd, Denmark
Hallas Allé, DK-4400, Kalundborg, Denmark (包裝)

台灣諾和諾德藥品股份有限公司
台北市敦化南路二段216號7樓之1

