



100 U/ml

諾和瑞® 諾芯管®

NovoRapid® Penfill®

內含注射液的卡式管
本藥限由醫師使用
衛署菌疫輸字第000729號

定性及定量組成

Insulin aspart*100 U/ml
*在*Saccharomyces cerevisiae*菌種中經重組DNA技術製成。
一單位insulin aspart相當於6 nmol，即0.035 mg無鹽無水的insulin aspart。

劑型

注射液。
NovoRapid®是澄清無色的水溶液。

臨床特性

適應症
糖尿病

劑量及投予方式

與可溶性人體胰島素相比，NovoRapid®開始作用時間較快且持續時間較短。
由於開始作用時間較快，NovoRapid®通常需要在用餐之前立即注射。必要時，NovoRapid®可於餐後立即投予。由於作用時間較短，因此NovoRapid®發生夜間低血糖症狀的風險比較低。

劑量

NovoRapid®的劑量是醫生按照個別情況與病人的需要而決定。其常與中效型或長效型胰島素併用治療，至少一天一次。
根據病患個別需要，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%可於隨餐治療中由NovoRapid®提供，其餘的量可由中效型或長效型胰島素提供。

8-0905-10-083-5



投予方式

NovoRapid®以皮下注射方式注射在腹壁、大腿、三角肌或臀部。在同一部位之注射點應該要輪替。腹壁皮下部位注射時，會在注射10至20分鐘後發揮藥效，最大藥效會出現在注射後第1至第3小時之間。作用持續時間為3至5小時。與所有胰島素相同，其作用時間會因劑量、注射部位、血流、體溫及體能活動程度的不同而有所改變。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。然而無論注射部位為何，其開始作用時間仍比可溶性人體胰島素較快。如果必要，NovoRapid®也可由靜脈注射，但必須由醫護人員執行。

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混合使用。

使用CSII的病患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®的病患必須保有備份的胰島素，以備當輸注幫浦損壞時使用。

腎或肝功能不全會降低病人胰島素需求量。

對於這些病人應建議小心監控血糖及insulin aspart劑量調整。當快速起始作用對孩童有益時，比起可溶性人體胰島素，更可優先考慮NovoRapid®。例如考量到用餐時注射的時間點。

禁忌

- 對主成分或其中任何賦型劑過敏者。
- 低血糖症。

特別警語及使用時之注意事項

使用不適當的劑量或中斷治療，特別是胰島素依賴型糖尿病患者，可能會導致高血糖症與糖尿病性酮酸中毒等症狀，這些情況可能致命。

血糖控制情形大幅改善的病人，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。

與可溶性人體胰島素相比，速效型胰島素類似物的藥效會使得注射後發生低血糖的時間可能較快。

NovoRapid®應於即將用餐前施打。由於此藥的起始作用迅速，因此病人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，經常會增加病人胰島素的需求量。

當病人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產生改變或比使用原來的胰島素時感覺較不明顯。在病人轉換新型或新廠牌的胰島素時，必須有嚴密的醫療監控。

藥效、廠牌、類型、來源(動物、人類、人類胰島素類似物)和/或製造方法的改變，可能會導致劑量的改變。相對於原先使用的胰島素，使用NovoRapid®可能會增加每天的投予次數或改變劑量。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。

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

誤餐或未經計劃、激烈的體能運動，都可能會導致低血糖症。如果病人增加體能活動或改變日常飲食，則也有可能需要調整劑量。餐後立即運動可能會增加低血糖症的風險。

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病人胰島素需求量：

口服降血糖藥物(OHAs)，octreotide, monoamine oxidase inhibitors (MAOIs), non-selective beta-adrenergic blocking agents, angiotensin converting enzyme (ACE) inhibitors, salicylates, alcohol, anabolic steroids and sulphonamides。

下列物質可能會增加病人胰島素需求量：

口服避孕藥, thiazides, glucocorticoids, thyroid hormones sympathomimetics及danazol。
Beta-blocking agents可能會遮蔽低血糖症狀。
酒精可能會加強和延長胰島素的降低血糖的作用。

懷孕與授乳

NovoRapid® (insulin aspart) 可以在懷孕期間使用。來自兩組隨機分配臨床試驗(分別有157和14位使用insulin aspart懷孕婦女)的資料顯示，相較於人類胰島素，insulin aspart對於懷孕或胎兒/新生兒的健康身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(第1型糖尿病、第2型糖尿病或妊娠糖尿病)，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，胰島素需求量會快速地回復到懷孕前的需求量。

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

病患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。

應建議病患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病患更是特別重要。應考慮這些病患是否適宜駕車。

副作用

病患使用NovoRapid®可見之副作用主要與其劑量及源自於胰島素的藥理作用。與其他胰島素產品相同，低血糖症是一般最常見的副作用。當給予的劑量高於病患所需的胰島素時即可能發生。嚴重低血糖症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傷害或甚至致命。

根據臨床試驗及上市後使用情形，發生率因病患族群及劑量而差異，因此無法提出特定的發生率。

臨床試驗中使用insulin aspart的病患發生低血糖症的比率與使用人體胰島素，總體而言並無不同。

經整體評估，臨床試驗中與insulin aspart相關的副作用發生率列舉如下。發生率之定義為：不常見(>1/1,000, <1/100)及罕見(>1/10,000, <1/1,000)。

經主動通報的獨立案件以極罕見表示，定義為(<1/10,000)，包括獨立通報。

在每一個發生率裡，副作用是按照嚴重性程度多到少來排列。

免疫系統異常

不常見 - 蕁麻疹，紅疹，發疹

極罕見 - 過敏反應

全身性的過敏反應症狀可能包括全身性的皮膚紅疹、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。全身性的過敏反應對生命有潛在性的威脅。

神經系統異常

罕見 - 周邊神經病變

快速改善血糖控制可能伴隨稱為急性疼痛的神經病變(acute painful neuropathy)的症狀，但通常是可恢復的。

眼部異常

不常見 - 折射異常

開始使用胰島素治療時，可能發生折射不正常現象。這些症狀通常是過渡性質的。

不常見 - 糖尿病視網膜病變

長期的血糖改善及控制可降低發生糖尿病視網膜病變的危險。然而因積極的胰島素治療使血糖控制急劇改善時，可能會伴隨糖尿病視網膜病變的惡化。

皮膚及皮下組織異常

不常見 - 脂質萎縮

脂質萎縮可能於注射部位發生，常發生於沒有規律地更換注射部位。

不常見 - 局部過敏反應

局部過敏反應(包括注射部位之紅、腫及搔癢)在胰島素治療期間可能發生。但這些反應通常是過渡性質，而且一般來說繼續治療就會消失。

一般性及注射部位的問題

不常見 - 水腫

水腫可能在胰島素治療初期發生。這些症狀通常是過渡性質。

過量

胰島素的過量難以定義，然而若給予相對於病患所需過高的劑量，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，病患已經失去意識時，可由已接受過訓練的人以肌肉或皮下注射glucagon (0.5 至1 mg)方式急救病患，或是由醫療專業人員靜脈注射葡萄糖。若病患在10至15分鐘內對glucagon沒有反應，則必須靜脈注射葡萄糖。當病患恢復意識後，建議馬上進食碳水化合物以防病患再發生低血糖。

藥理性質

藥效學性質

藥理治療分類：胰島素及其類似物注射液，速效型。

ATC code：A10A B05。

胰島素降血糖的效果是經由胰島素分子與肌肉細胞及脂肪細胞的接受器結合而促進葡萄糖進入細胞內，同時也抑制肝臟中之葡萄糖釋出而達成。

依據用餐後4小時的評估，與一般可溶性人體胰島素相比，NovoRapid®起始作用較快，且葡萄糖的濃度較低。相較於一般人體胰島素，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。

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 [95% C.I. 0.03; 0.22] 百分點的糖化血色素，相對於使用人體胰島素者減少0.15 [95% C.I. 0.05; 0.26] 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型糖尿病老年病患(19位65-83歲的病患，平均年齡70歲)比較insulin aspart與可溶性人體胰島素的隨機雙盲交叉PK/PD試驗顯示，insulin aspart與人體胰島素在老人藥效學性質(GIR_{max}, AUC_{GIR} 0-120 min)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體胰島素相似。

一項針對幼童(26位2至6歲之病患)所做的臨床試驗，比較餐前使用可溶性人體胰島素與餐後使用insulin aspart，以及另一項針對孩童(6至12歲)與青少年(13至17歲)之單劑量PK/PD試驗，皆顯示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，相較於使用可溶性人體胰島素者，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，比較人體胰島素與insulin aspart的安全性與有效性之臨床試驗中(322位懷孕婦女(insulin aspart 157位；人體胰島素：165位))，insulin aspart對於懷孕或胎兒/新生兒的健康身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與人體胰島素治療的臨床試驗資料(insulin aspart 14位；人體胰島素：13位)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。

相同莫耳數的insulin aspart與人類胰島素具相等效力。

藥物動力學性質

NovoRapid®，在B28位置以aspartic acid取代proline胺基酸，以降低如同人體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體胰島素快。平均而言，其達到最高血中濃度所需之時間為一般人體胰島素的一半。第1型糖尿病病患，在皮下注射每公斤體重0.15 U後，40 (interquartile range: 30-40) 分鐘可達到平均最高血中濃度492±256 pmol/l。投藥4-6小時後，胰島素濃度回復到基礎值。第2型糖尿病病患的吸收率稍低，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 (interquartile range: 50-90)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體胰島素小，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(6-12歲)及青少年(13-17歲)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型糖尿病之老人病患(65-83歲，平均年齡70歲)比較insulin aspart與可溶性人體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 (interquartile range: 60-120)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：一項針對24位肝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，顯示肝功能受損者之吸收速率降低且變異較大，以致到達最高血中濃度的時間有所延遲，從肝功能正常者之約50分鐘至中到重度受損者之85分鐘左右。

AUC、C_{max}及CL/F在肝功能受損與正常肝功能之受試者相似。

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體胰島素相當。

藥劑學特性

賦型劑

Glycerol
Phenol
Metacresol
Zinc chloride
Disodium phosphate dihydrate
Sodium chloride
Hydrochloric acid (用於調整pH值)
Sodium hydroxide (用於調整pH值)
Water for injections

不相容性

有些物質加入此胰島素後會造成此胰島素分解，例如：含thiol或sulphites的藥品。

貯藏注意事項

在超過標籤/外盒上註明的有效期限後的NovoRapid® Penfill®，絕對不可使用。

貯藏於冷藏室(2°C - 8°C)，不可冷凍。

請將NovoRapid® 卡式管置於外盒內以避光。

在使用中或隨身攜帶備用的NovoRapid® Penfill®：

請勿冷藏。請勿存放在超過30°C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

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

製造廠

Novo Nordisk A/S
DK-2880 Bagsvaerd, Denmark

丟棄處理與使用之特別注意事項

NovoRapid® Penfill®只能和與其相容之產品共同使用，如此可確保Penfill®使用上的安全與效率。

NovoRapid® Penfill® 僅可供個人使用。此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。NovoRapid® 適用於輸注幫浦系統(CSII)。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。

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。

雖然在這段時間內是安定的，但是會有少量的胰島素在剛開始被輸注袋的材質所吸收。在輸注胰島素過程中必須監視血糖狀況。

當NovoRapid® 未呈現澄清無色的情況下請勿使用。

任何未使用過之產品或廢棄物必須依照當地主管機關規定丟棄。

指導病人如何使用NovoRapid®

使用NovoRapid® 前

- 檢查標籤以確認胰島素的類型正確。
- 務必檢查卡式管，包括橡皮活塞。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。請進一步參考注射筆的操作手冊。
- 以藥用棉籤消毒橡皮塞。
- 在每次注射時務必要使用新的針頭以避免污染。

切勿使用NovoRapid®

- 若卡式管或內含卡式管的注射筆掉落、損壞或遭壓毀，胰島素可能有漏出的風險。
- 若未妥善貯存或遭冰凍。
- 如果胰島素未呈現透明無色。

NovoRapid® 採皮下注射或使用於連續輸注幫浦系統。

NovoRapid® 在醫師嚴密的監控下也可由專業醫療人員採靜脈注射。

每次注射應改變注射部位以避免皮膚腫脹成塊。最適合注射的部位有：腹部、臀部、大腿前側或上臂。注射於腹部可使胰島素作用較快速。

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。

NovoRapid® Penfill® 絕不可再充填。

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。

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，以確保注入完整劑量。
- 注意每次注射後要丟棄針頭。否則，液體可能會隨著溫度的改變而滲漏出來。

使用輸注幫浦系統

使用幫浦時，NovoRapid® 絕不可與任何其他的胰島素混合使用。

遵守醫師關於使用幫浦注射NovoRapid® 的指示與建議。使用幫浦系統注射NovoRapid® 之前，應接受相關指導，包括：詳細的操作說明，發病、血糖太高或太低時、或幫浦系統運作不良時的處理方式。

- 插入針頭前，使用肥皂和水洗淨雙手及要插入針頭部位的皮膚，以避免任何注射部位的感染。
- 當填充新的胰島素玻璃瓶時，應確保在注射器及輸注管中沒有大的氣泡。
- 輸注設備(輸注管和針頭)應按照所附之產品資訊指示更換。為了評估注射胰島素的益處及偵測胰島素幫浦可能發生的故障，建議定期測量血糖。

幫浦系統故障時如何處理

應隨時準備供皮下注射使用之備份胰島素，以備當幫浦系統損壞時使用。