

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

NovoMix 30 Penfill 100 unități/ml, suspensie injectabilă în cartuș

NovoMix 30 FlexPen 100 unități/ml, suspensie injectabilă în stilou injector (pen) preumplut

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

NovoMix 30 Penfill

1 ml suspensie conține insulină aspart* solubilă/ insulină aspart* cristalizată cu protamină în raport de 30/70 (echivalent cu 3,5 mg) 100 unități. 1 cartuș conține 3 ml echivalent cu 300 unități.

NovoMix 30 FlexPen

1 ml suspensie conține insulină aspart* solubilă/insulină aspart* cristalizată cu protamină în raport de 30/70 (echivalent cu 3,5 mg) 100 unități. 1 stilou injector (pen) preumplut conține 3 ml echivalent cu 300 unități.

* Insulina aspart este produsă în *Saccharomyces cerevisiae*, prin tehnologie ADN recombinant.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Suspensie injectabilă.

Suspensia este opalescentă, albă și apoasă.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

NovoMix 30 este indicat pentru tratamentul diabetului zaharat la adulți, adolescenți și copii cu vârsta de 10 ani și peste.

4.2 Doze și mod de administrare

Doze

Potența analogilor de insulină, inclusiv insulina aspart este exprimată în unități, în timp ce potența insulinei umane este exprimată în unități internaționale.

Doza de NovoMix 30 se stabilește individual, în concordanță cu necesitățile pacientului.

Monitorizarea glicemiei și ajustarea dozelor de insulină sunt recomandate pentru obținerea unui control glicemic optim.

NovoMix 30 poate fi administrat în monoterapie la pacienții cu diabet zaharat tip 2. De asemenea, NovoMix 30 poate fi administrat în asociere cu medicamente antidiabetice orale și/sau agoniști ai receptorului GLP-1. Pentru pacienții cu diabet zaharat tip 2, doza inițială recomandată de NovoMix 30 este de 6 unități la micul dejun și 6 unități la cină (masa de seară). De asemenea, tratamentul poate fi inițiat cu 12 unități doză unică la cină (masa de seară). Când NovoMix 30 se administrează o dată pe zi, iar doza este mai mare de 30 de unități, în general este recomandat să se împartă doza în două părți egale și să se efectueze două administrări (una la micul dejun și una la cină). În cazul în care administrarea NovoMix 30 de două ori pe zi conduce la episoade hipoglicemice diurne recurente, doza matinală poate fi împărțită în doza de dimineață și cea de prânz (administrare de trei ori pe zi).

Pentru ajustarea dozelor se recomandă următorul ghid de titrare:

Valoarea glicemiei pre-prandiale		Ajustarea dozei de NovoMix 30
< 4,4 mmol/l	< 80 mg/dl	- 2 unități
4,4 – 6,1 mmol/l	80 – 110 mg/dl	0
6,2 – 7,8 mmol/l	111 – 140 mg/dl	+ 2 unități
7,9 – 10 mmol/l	141 – 180 mg/dl	+ 4 unități
> 10 mmol/l	> 180 mg/dl	+ 6 unități

Trebuie utilizate cele mai mici valori ale glicemiei pre-prandiale din ultimele trei zile. Doza nu trebuie crescută dacă a survenit hipoglicemia pe parcursul acestor zile. Ajustarea dozei poate fi făcută o dată pe săptămână până când este atinsă valoarea țintă HbA_{1c}. Valorile pre-prandiale ale glicemiei ar trebui utilizate pentru a evalua dacă doza anterioară a fost adecvată.

La pacienții cu diabet zaharat de tip 2, se recomandă o reducere a dozei de 20% pentru pacienții cu un nivel de HbA_{1c} mai mic de 8% atunci când un agonist al receptorului GLP-1 este adăugat la NovoMix 30, pentru a reduce riscul de hipoglicemie. Pentru pacienții cu o HbA_{1c} mai mare de 8%, trebuie luată în considerare reducerea dozei. Ulterior, doza trebuie ajustată individual.

La pacienții cu diabet zaharat tip 1, necesarul individual de insulină este cuprins obișnuit între 0,5 și 1,0 unitate/kg și zi. Acest necesar poate fi asigurat total sau parțial de NovoMix 30.

Ajustarea dozei poate fi necesară dacă pacienții depun efort fizic mai intens, își modifică dieta sau în timpul bolilor concomitente.

Grupuri speciale de pacienți

Pacienți vârstnici (cu vârsta ≥ 65 ani)

NovoMix 30 poate fi administrat pacienților vârstnici; totuși, există o experiență limitată privind utilizarea NovoMix 30 în asociere cu medicamente antidiabetice orale la pacienți cu vârsta peste 75 de ani.

La pacienții vârstnici, monitorizarea glicemiei trebuie intensificată și dozele de insulină aspart ajustate în funcție de necesitățile individuale.

Insuficiență renală și hepatică

Insuficiența renală sau hepatică poate reduce necesarul de insulină al pacientului.

La pacienții cu insuficiență renală sau hepatică, monitorizarea glicemiei trebuie intensificată și dozele de insulină aspart ajustate în funcție de necesitățile individuale.

Copii și adolescenți

NovoMix 30 poate fi administrat la adolescenți și copii cu vârsta de 10 ani și peste când insulina premixată este de preferat. Experiența clinică este limitată cu NovoMix 30 la copii cu vârsta cuprinsă între 6 și 9 ani (vezi pct. 5.1).

Nu sunt disponibile date referitoare la utilizarea NovoMix 30 la copii cu vârsta sub 6 ani.

Transferul de pe alte insuline

La transferul pacienților de pe tratamentul cu insulină umană bifazică pe NovoMix 30, se va începe cu administrarea aceleiași doze și cu același regim, apoi se ajustează treptat dozele în funcție de necesitățile individuale (vezi recomandările pentru ajustarea dozelor din tabelul de mai sus). Monitorizarea atentă a glicemiei este recomandată în timpul transferului și în timpul primelor săptămâni după acesta (vezi pct. 4.4).

Mod de administrare

NovoMix 30 este o suspensie bifazică de analog de insulină, insulina aspart. Suspensia conține insulină aspart cu acțiune rapidă și cu acțiune intermediară în raport de 30/70.

NovoMix 30 se administrează **numai** subcutanat.

NovoMix 30 se administrează subcutanat prin injecție în coapsă sau în peretele abdominal. Dacă vă este comod, pot fi utilizate regiunea fesieră sau deltoidiană. Locurile de injecție trebuie schimbate de fiecare dată în cadrul aceleiași regiuni anatomiche pentru a reduce riscul de lipodistrofie și amiloidoză cutanată (vezi pct. 4.4 și 4.8). Influența diferitelor locuri de injecție asupra absorbției NovoMix 30 nu a fost investigată. Durata acțiunii variază în funcție de doză, locul injecției, fluxul sanguin, temperatură și gradul activității fizice.

NovoMix 30 prezintă un debut mai rapid al acțiunii decât insulinele umane bifazice și în general trebuie administrat imediat înainte de masă. Când este necesar, NovoMix 30 poate fi administrat la scurt timp după masă.

Pentru instrucțiuni detaliate privind utilizarea, consultați prospectul.

NovoMix 30 Penfill

Administrare cu un sistem de administrare a insulinei

NovoMix 30 Penfill este recomandat pentru a fi utilizat cu dispozitivele Novo Nordisk de administrare a insulinei și cu acele NovoFine sau NovoTwist. NovoMix 30 Penfill este indicat doar pentru injecție subcutanată cu stilou injector (pen) reutilizabil. Dacă este necesară administrarea printr-o seringă, trebuie utilizat un flacon.

NovoMix 30 FlexPen

Administrare cu FlexPen

NovoMix 30 FlexPen este un stilou injector preumplut (cu cod de culoare) recomandat pentru a fi utilizat cu acele NovoFine sau NovoTwist. FlexPen eliberează între 1 și 60 de unități, în trepte de câte o unitate. NovoMix 30 FlexPen este indicat doar pentru injecție subcutanată. Dacă este necesară administrarea printr-o seringă, trebuie utilizat un flacon.

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții (enumerați la pct. 6.1).

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

NovoMix 30 nu trebuie administrat intravenos, deoarece poate determina hipoglicemie severă. Administrarea intramusculară trebuie evitată. NovoMix 30 nu trebuie utilizat în pompele de insulină.

Înainte de a călători în zone cu diferență de fus orar, pacientul trebuie să discute cu medicul deoarece aceasta poate însemna că pacientul va trebui să-și administreze insulina și să ia mesele la ore diferite.

Hiperglicemie

Administrarea inadecvată a unor doze sau întreruperea tratamentului, în special în cazul diabetului zaharat de tip 1, poate duce la hiperglicemie și cetoacidoză diabetică. De regulă, primele simptome de hiperglicemie apar treptat pe parcursul câtorva ore sau zile. Acestea includ sete, poliurie, greață, vărsături, somnolență, xerodermie eritematoasă, xerostomie, pierderea apetitului alimentar precum și respirație cu miros de acetonă. În diabetul zaharat de tip 1, evenimentele hiperglicemice netratate duc, în cele din urmă, la cetoacidoză diabetică care este potențial letală.

Hipoglicemie

Omiterea unei mese sau efortul fizic excesiv neplanificat pot duce la hipoglicemie.

Hipoglicemia poate să apară dacă doza de insulină este prea mare față de necesar. În caz de hipoglicemie sau în cazul în care este suspectată hipoglicemie, NovoMix nu trebuie să fie injectat. După stabilizarea glicemiei pacientului, trebuie luată în considerare ajustarea dozei (vezi pct. 4.2, 4.8 și 4.9).

Comparativ cu insulina umană bifazică, NovoMix 30 poate avea un efect mai pronunțat de scădere a glicemiei până la 6 ore după injectare. În funcție de pacient, poate fi necesară compensarea acestui fenomen prin adaptarea dozei de insulină și/sau a aportului alimentar.

Pacienții al căror control glicemic este esențial îmbunătățit, de exemplu prin terapie intensificată cu insulină, pot prezenta o modificare a simptomelor obișnuite de avertizare a hipoglicemiei și trebuie preveniți în această privință. Simptomele de avertizare obișnuite pot să dispară la pacienții cu diabet zaharat care a debutat cu mult timp în urmă.

Un control riguros al glicemiei poate crește potențialul pentru producerea episoadelor de hipoglicemie, de aceea, o atenție specială este necesară pe durata intensificării dozajului, așa cum este subliniat la pct. 4.2.

Întrucât NovoMix 30 trebuie administrat în strânsă corelație cu mesele, trebuie avută în vedere instalarea rapidă a efectului la pacienții cu boli asociate sau care urmează alte tratamente, la care este de așteptat o întârziere a absorbției principiilor alimentare.

Bolile concomitente, în special infecțiile și stările febrile, cresc în mod obișnuit necesarul de insulină al pacientului. Afecțiunile concomitente ale rinichilor, ficatului sau cele ale glandelor suprarenale, hipofizei sau tiroidei pot necesita modificări ale dozei de insulină.

Când pacienții sunt transferați între tipuri diferite de insulină, simptomele precoce de avertizare ale hipoglicemiei se pot modifica sau pot deveni mai puțin pronunțate față de cele prezentate în timpul tratamentului cu insulina anterioară.

Transferul de pe alte insuline

Schimbarea tipului sau a mărcii de insulină trebuie făcută numai sub supraveghere medicală strictă. Modificări ale concentrației, mărcii (fabricantul), tipului, originii (insulină animală, insulină umană sau analog de insulină umană) și/sau metodei de fabricație (ADNr față de insulina de proveniență animală) pot face necesară modificarea dozei. La pacienții transferați de pe alt tip de insulină pe NovoMix 30 poate fi necesară creșterea frecvenței administrărilor zilnice sau modificarea dozelor față de medicamentele care conțin insulină pe care le utilizau în mod obișnuit. Dacă este necesară ajustarea dozei, aceasta poate surveni de la prima doză sau în timpul primelor săptămâni sau luni de tratament.

Reacții la locul de injectare

Ca în orice tratament cu insulină, pot apărea reacții la locul de injectare care includ durere, eritem, urticarie, inflamație, echimoze, tumefacție și prurit. Schimbarea continuă prin rotație a locurilor de injectare în cadrul aceleiași regiuni anatomice reduce riscul de apariție a acestor reacții. De regulă, aceste reacții dispar pe parcursul câtorva zile, până la câteva săptămâni. În cazuri rare, reacțiile la locul de injectare pot necesita întreruperea administrării NovoMix 30.

Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat

Pacienții trebuie instruiți să alterneze continuu locurile de injectare, pentru a reduce riscul de apariție a lipodistrofiei și amiloidozei cutanate. Există un posibil risc de absorbție întârziată a insulinei sau de reglare insuficientă a glicemiei în urma injectării insulinei în locuri unde au apărut aceste reacții. S-a

raportat că schimbarea bruscă a locului de injectare cu o zonă neafectată duce la hipoglicemie. Se recomandă monitorizarea glicemiei după schimbarea locului de injectare dintr-o zonă afectată într-o zonă neafectată și se poate avea în vedere ajustarea dozei de medicament antidiabetic.

Asocierea NovoMix cu pioglitazona

Au fost raportate cazuri de insuficiență cardiacă atunci când pioglitazona a fost utilizată în asociere cu insulina, în special la pacienți cu factori de risc pentru insuficiența cardiacă. Acest fapt trebuie reținut atunci când se ia în considerare asocierea pioglitazonei cu NovoMix. Dacă se utilizează această asociere, pacienții trebuie monitorizați pentru semne și simptome de insuficiență cardiacă, surplus ponderal și edeme. Tratamentul cu pioglitazonă trebuie oprit în cazul în care se manifestă o deteriorare a simptomelor cardiace.

Evitarea confuziilor accidentale/erorilor legate de medicamente

Pacienții trebuie instruiți să verifice întotdeauna eticheta insulinei înainte de fiecare injecție, pentru a evita confuziile accidentale dintre NovoMix și alte produse care conțin insulină.

Anticorpi anti-insulină

Administrarea insulinei poate determina formarea anticorpilor anti-insulină. În cazuri rare, prezența acestor anticorpi anti-insulină poate necesita ajustarea dozelor de insulină pentru a corecta tendința la hiperglicemie sau hipoglicemie.

Trasabilitate

Pentru a avea sub control trasabilitatea medicamentelor biologice, numele și numărul lotului medicamentului administrat trebuie înregistrate cu atenție.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Se cunoaște că unele medicamente interacționează cu metabolismul glucozei.

Următoarele substanțe pot reduce necesarul de insulină al pacientului:

Antidiabetice orale, agoniști ai receptorului GLP-1, inhibitori de monoaminoxidază (IMAO), blocante beta-adrenergice, inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei (ECA), salicilați, steroizi anabolizanți și sulfonamide.

Următoarele substanțe pot crește necesarul de insulină al pacientului:

Contraceptive orale, tiazide, glucocorticoizi, hormoni tiroidieni, simpatomimetice, hormon de creștere și danazol.

Blocantele beta-adrenergice pot masca simptomele hipoglicemiei.

Octreotida/lanreotida pot fie să crească, fie să reducă necesarul de insulină.

Alcoolul etilic poate intensifica sau reduce efectul hipoglicemiant al insulinei.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Experiența clinică privind utilizarea NovoMix 30 în timpul sarcinii este limitată.

Studiile de reproducere la animale nu au evidențiat nicio diferență între insulina aspart și insulina umană în ceea ce privește embriotoxicitatea sau teratogenitatea.

În general, în timpul sarcinii sau atunci când se dorește sarcina se recomandă intensificarea controlului glicemiei și supravegherea femeilor gravide cu diabet zaharat. De obicei, necesarul de insulină scade în primul trimestru de sarcină și crește în al doilea și al treilea trimestru. După naștere, necesarul de insulină revine rapid la valorile anterioare sarcinii.

Alăptarea

În timpul alăptării nu există restricții privind tratamentul cu NovoMix 30. Tratamentul cu insulină al mamelor care alăptează nu prezintă risc pentru copil. Totuși, poate fi necesară ajustarea dozei de NovoMix 30.

Fertilitatea

Studiile privind efectele asupra funcției de reproducere la animale nu au evidențiat nicio diferență între insulina aspart și insulina umană în ceea ce privește fertilitatea.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Capacitatea pacienților de a se concentra și a reacționa poate fi afectată prin hipoglicemie. Aceasta poate reprezenta un risc în situațiile în care aceste capacități sunt de importanță specială (de exemplu conducerea unui vehicul sau folosirea de utilaje).

Pacienții trebuie sfătuiți să ia măsuri de precauție pentru a evita hipoglicemia în timpul conducerii de vehicule sau folosirii utilajelor. Aceasta este important în special pentru cei cu simptome minore sau fără simptome de avertizare a hipoglicemiei sau care au episoade frecvente de hipoglicemie. În aceste circumstanțe, se recomandă reconsiderarea conducerii vehiculelor sau folosirii utilajelor.

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

Reacțiile adverse observate la pacienții care utilizează NovoMix sunt în principal determinate de efectul farmacologic al insulinei aspart.

Hipoglicemia este cel mai frecventă reacție adversă raportată în timpul tratamentului. Frecvența hipoglicemiei variază în funcție de grupurile de pacienți, doze și nivelul de control glicemic, vezi mai jos, Descrierea reacțiilor adverse selectate.

La inițierea tratamentului cu insulină pot apărea tulburări de refracție, edeme și reacții la locul injectării (durere, eritem, urticarie, inflamație, echimoze, tumefacție și prurit la locul de injectare). În mod normal, aceste reacții sunt tranzitorii. Îmbunătățirea rapidă a controlului glicemic se poate asocia cu neuropatie dureroasă acută, care este, de regulă, reversibilă. Intensificarea tratamentului cu insulină urmată de îmbunătățirea bruscă a controlului glicemic se poate asocia cu agravarea temporară a retinopatiei diabetice, în timp ce îmbunătățirea pe termen lung a controlului glicemic reduce riscul de progresie a retinopatiei diabetice.

Lista tabelară a reacțiilor adverse

Reacțiile adverse enumerate în continuare se bazează pe datele din studiile clinice și sunt clasificate în conformitate cu frecvența MedDRA și pe aparate, sisteme și organe. Categoriile de frecvență sunt definite după următoarea convenție: foarte frecvente ($\geq 1/10$); frecvente ($\geq 1/100$, $< 1/10$); mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$, $< 1/100$); rare ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$); foarte rare ($< 1/10000$); cu frecvență necunoscută (care nu poate fi evaluată pe baza datelor disponibile).

Tulburări ale sistemului imunitar	Mai puțin frecvente – Urticarie, erupție cutanată tranzitorie, erupții
	Foarte rare – Reacții anafilactice*
Tulburări metabolice și de nutriție	Foarte frecvente – Hipoglicemie*
Tulburări ale sistemului nervos	Rare – Neuropatie periferică (neuropatie dureroasă)
Tulburări oculare	Mai puțin frecvente – Tulburări de refracție
	Mai puțin frecvente – Retinopatie diabetică
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	Mai puțin frecvente – Lipodistrofie*
	Cu frecvență necunoscută – Amiloidoză cutanată*†
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Mai puțin frecvente – Edem
	Mai puțin frecvente – Reacție la locul injectării

* vezi Descrierea reacțiilor adverse selectate.

† RA din datele obținute după punerea pe piață a medicamentului.

Descrierea reacțiilor adverse selectate

Reacții anafilactice

Apariția reacțiilor de hipersensibilitate generalizată (incluzând erupție cutanată tranzitorie generalizată, prurit, transpirații, tulburări gastrointestinale, angioedem, dificultăți în respirație, palpitații și hipotensiune arterială) este foarte rară, dar poate pune viața în pericol.

Hipoglicemie

Hipoglicemia este cel mai frecvent raportată reacție adversă. Poate surveni dacă doza de insulină este prea mare față de necesități. Hipoglicemia severă poate conduce la pierderea conștienței și/sau convulsii și poate avea ca rezultat afectarea temporară sau permanentă a funcțiilor cerebrale sau chiar decesul. În mod obișnuit simptomele hipoglicemiei apar subit. Acestea pot include transpirații reci, paloare rece, fatigabilitate, nervozitate sau tremor, anxietate, senzație de oboseală sau slăbiciune neobișnuită, confuzie, dificultăți de concentrare, somnolență, senzație exagerată de foame, tulburări de vedere, cefalee, greață și palpitații.

În studiile clinice s-a observat faptul că frecvența hipoglicemiei a variat în funcție de grupurile de pacienți, doze și nivelul de control glicemic. În timpul studiilor clinice, ratele totale de hipoglicemie nu au prezentat diferențe între pacienții tratați cu insulină aspart comparativ cu insulina umană.

Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat

Lipodistrofia (inclusiv lipohipertrofia, lipoatrofia) și amiloidoză cutanată pot apărea la nivelul locului de injectare și pot întârzi absorbția locală a insulinei. Alternarea continuă a locurilor de injectare din cadrul unei anumite regiuni de injectare poate contribui la reducerea sau prevenirea acestor reacții (vezi pct. 4.4).

Copii și adolescenți

Frecvența, tipul și severitatea reacțiilor adverse observate la copii și adolescenți, analizată pe baza datelor obținute după punerea pe piață și din studiile clinice, nu au prezentat diferențe față de experiența din populația generală.

Alte grupuri speciale de pacienți

Frecvența, tipul și severitatea reacțiilor adverse observate la pacienți vârstnici și la pacienții cu insuficiență renală sau hepatică, analizată pe baza datelor obținute după punerea pe piață și din studiile clinice, nu au prezentat diferențe față de experiența din populația generală.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Este importantă raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul **sistemului național de raportare**, astfel cum este menționat în [Anexa V](#).

4.9 Supradozaj

Un supradozaj specific pentru insulină nu poate fi definit cu toate acestea hipoglicemia se poate dezvolta în stadii secvențiale dacă sunt administrate doze prea mari comparativ cu necesarul pacienților:

- Episoade hipoglicemice ușoare, care pot fi tratate prin ingestie de glucoză sau produse care conțin zahăr. Prin urmare, se recomandă ca pacienții cu diabet zaharat să aibă întotdeauna asupra lor alimente care conțin zahăr.
- Episoade hipoglicemice severe, cu pierderea conștienței, care pot fi tratate fie cu glucagon (0,5 - 1 mg) injectat intramuscular sau subcutanat de către o persoană instruită, fie cu glucoză administrată intravenos de către personalul medical. Dacă pacienții nu răspund la glucagon în decurs de 10 - 15 minute, trebuie administrată și glucoză intravenos. După recăpătarea conștienței, pentru a preveni recăderea, se recomandă administrarea orală de carbohidrați.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: Medicamente utilizate în diabetul zaharat. Insuline și analogi injectabili cu acțiune intermediară sau lungă combinată cu acțiune rapidă. Cod ATC: A10AD05.

NovoMix 30 este o suspensie bifazică care conține 30% insulină aspart solubilă (analog de insulină umană cu acțiune rapidă) și 70% insulină aspart cristalizată cu protamină (analog de insulină umană cu acțiune intermediară).

Mecanism de acțiune și efecte farmacodinamice

Efectul insulinei aspart de scădere a glicemiei se datorează legării de receptorii insulinei de la nivelul celulelor musculare și adipoase, cu facilitarea consecutivă a captării glucozei și inhibarea simultană a producerii sale în ficat.

NovoMix 30 este o insulină bifazică care conține 30% insulină aspart solubilă. Aceasta are un debut rapid al acțiunii, permițând administrarea mai aproape de masă (între 0 și 10 minute înainte/după masă), comparativ cu insulina umană solubilă. Faza cristalină (70%) este reprezentată de insulina aspart cristalizată cu protamină, care are un profil de acțiune similar cu cel al insulinei umane NPH.

Când NovoMix 30 se injectează subcutanat, debutul acțiunii survine în decurs de 10-20 minute de la injectare. Efectul maxim se manifestă între 1 și 4 ore după injectare. Durata de acțiune este de până la 24 ore (figura 1).

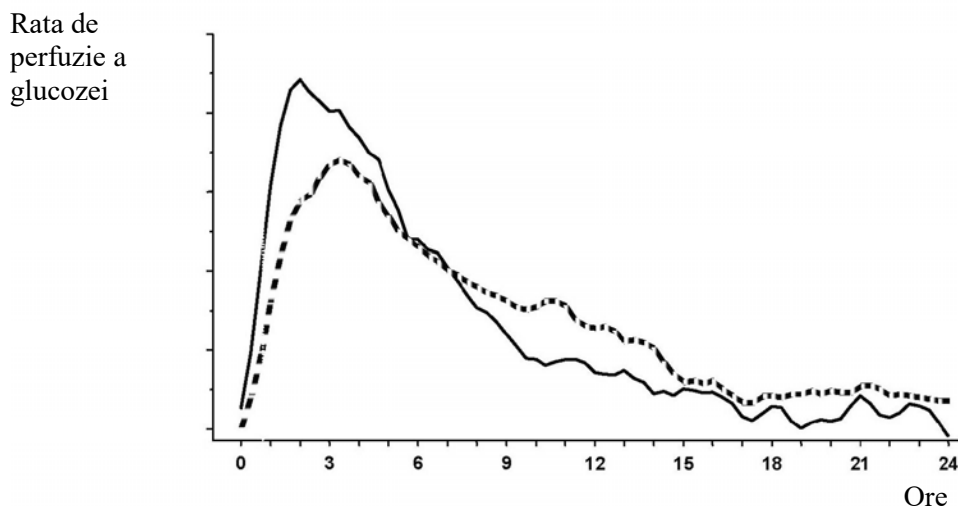


Figura 1: Profilul activității NovoMix 30 (—) și insulina umană bifazică 30 (---) la subiecți sănătoși.

Eficacitate și siguranță clinică

Într-un studiu efectuat timp de 3 luni la pacienți cu diabet zaharat de tip 1 și 2, NovoMix 30 a dovedit un control similar al nivelului hemoglobinei glicozilate comparativ cu insulina umană bifazică 30. Insulina aspart este echipotentă molar cu insulina umană. În comparație cu insulina umană bifazică 30, administrarea NovoMix 30 înaintea micului dejun și a cinei a avut ca rezultat valori mai mici ale glicemiei postprandiale după cele două mese (mic dejun și cină).

O meta-analiză care a inclus nouă studii clinice la pacienți cu diabet zaharat de tip 1 și 2 a demonstrat că valorile glicemiei à jeun au fost mai mari în cazul pacienților tratați cu NovoMix 30 decât în cazul celor cărora li s-a administrat insulină umană bifazică 30.

Într-un studiu clinic randomizat, 341 pacienți cu diabet zaharat tip 2 au fost tratați cu NovoMix 30 în monoterapie sau în asociere cu metformină sau cu metformină și sulfoniluree. După 16 săptămâni de tratament, principala variabilă a eficacității - hemoglobina glicozilată HbA_{1c} - nu diferă la pacienții tratați cu NovoMix 30 în asociere cu metformină și pacienții tratați cu metformină și sulfoniluree. În acest studiu 57% dintre pacienți au avut o valoare inițială a HbA_{1c} peste 9%; la acești pacienți tratamentul cu NovoMix 30 în asociere cu metformină a avut ca rezultat valori semnificativ mai mici ale HbA_{1c} decât la pacienții tratați cu metformină și sulfoniluree.

Într-un studiu clinic randomizat, pacienți cu diabet zaharat de tip 2 insuficient controlați doar cu medicamente hipoglicemizante orale au fost tratați cu NovoMix 30 de două ori pe zi (117 pacienți) sau au fost tratați cu insulină glargine o dată pe zi (116 pacienți). După 28 de săptămâni de tratament conform ghidului de dozare menționat la pct. 4.2, media reducerii HbA_{1c} a fost de 2,8% cu NovoMix 30 (media la momentul inițial = 9,7%). Cu NovoMix 30, 66% și respectiv 42% dintre pacienți au atins niveluri HbA_{1c} sub 7% și respectiv 6,5%, iar media FPG a fost redusă cu 7 mmol/l (de la 14,0 mmol/-inițial la 7,1 mmol/l).

În cazul pacienților cu diabet zaharat de tip 2, o meta-analiză a demonstrat existența unui risc global mai scăzut de apariție a episoadelor hipoglicemice nocturne și a hipoglicemiilor majore în urma tratamentului cu NovoMix 30, comparativ cu insulina umană bifazică 30. Riscul global al episoadelor hipoglicemice diurne a fost mai crescut la pacienții tratați cu NovoMix 30.

Copii și adolescenți

Într-un studiu clinic de 16 săptămâni efectuat la 167 de pacienți cu vârsta cuprinsă între 10 și 18 ani s-a comparat controlul glicemiei post-prandiale obținut cu NovoMix 30 față de insulina umană/insulina bifazică umană 30 administrate la masă și insulina NPH administrată la culcare. Pe toată durata

studiului media HbA_{1c} a rămas similară față de valoarea inițială în ambele grupe de tratament și nu a fost nicio diferență în rata hipoglicemiilor cu NovoMix 30 sau insulina bifazică umană 30.

Într-un studiu mai restrâns (54 de pacienți), la pacienți mai tineri, cu vârsta cuprinsă între 6 și 12 ani, dublu orb, încrucișat (cu durata de 12 săptămâni în fiecare grup de tratament), rata episoadelor hipoglicemice și creșterea glicemiei post-prandiale au fost semnificativ mai mici pe NovoMix 30 comparativ cu insulina bifazică umană 30. La finalul studiului HbA_{1c} a fost semnificativ mai mică în grupul tratat cu insulină bifazică umană 30 comparativ cu NovoMix 30.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Absorbție, distribuție și eliminare

În insulina aspart, substituirea aminoacidului prolină cu acid aspartic în poziția B28 reduce tendința de a forma hexameri după cum s-a observat la insulina umană solubilă. Insulina aspart din faza solubilă a NovoMix 30 reprezintă 30% din totalul de insulină: aceasta este absorbită mai repede din țesutul subcutanat decât componenta solubilă a insulinei umane bifazice. Restul de 70% este constituit din insulina aspart cristalizată cu protamină; aceasta are un profil de absorbție prelungit, similar cu cel al insulinei NPH umane.

Concentrația serică maximă de insulină este în medie cu 50% mai mare pentru NovoMix 30 decât pentru insulina umană bifazică 30. Timpul de realizare a concentrației maxime este, în medie, jumătate din cel corespunzător insulinei umane bifazice 30. La voluntari sănătoși, valoarea medie a concentrației plasmatice maxime, de 140 ± 32 pmol/l, a fost realizată după circa 60 minute de la injectarea subcutanată a 0,2 unități/kg. Timpul mediu de înjumătățire ($t_{1/2}$) al NovoMix 30, care reflectă viteza de absorbție a fracțiunii legate de protamină, a fost de aproximativ 8-9 ore. Nivelurile de insulină serică au revenit la valorile inițiale după 15-18 ore de la injectarea subcutanată a unei doze. La pacienții cu diabet zaharat de tip 2, concentrația maximă a fost realizată după aproximativ 95 minute de la administrare și concentrații evident mai mari decât zero au fost evidențiate și la nu mai puțin de 14 ore de la administrare.

Grupuri speciale de pacienți

Farmacocinetica NovoMix 30 nu a fost investigată la pacienți vârstnici sau la pacienți cu insuficiență renală sau hepatică.

Copii și adolescenți

Farmacocinetica NovoMix 30 nu a fost investigată la copii și adolescenți. Totuși, proprietățile farmacocinetice și farmacodinamice ale insulinei aspart solubile au fost investigate la copii (6-12 ani) și adolescenți (13-17 ani) cu diabet tip 1. Insulina aspart a fost absorbită rapid la ambele grupe de vârstă, cu t_{max} similar ca și la adulți. Totuși, C_{max} a fost diferit în ambele grupe de vârstă, subliniind importanța titrării individualizate a insulinei aspart.

5.3 Date preclinice de siguranță

Datele non-clinice nu au evidențiat niciun risc special pentru om pe baza studiilor convenționale farmacologice privind evaluarea siguranței, toxicitatea după doze repetate, genotoxicitatea și toxicitatea asupra funcției de reproducere și a dezvoltării.

Studii *in vitro*, care includ legarea de receptorii insulinei și IGF-1 și efectele asupra creșterii celulare, au demonstrat că insulina aspart se comportă foarte asemănător cu insulina umană. Studiile demonstrează, de asemenea, că disocierea insulinei aspart de receptorul insulinei este echivalentă cu cea a insulinei umane.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Glicerol
Fenol
Metacrezol
Clorură de zinc
Hidrogenofosfat de disodiu dihidrat
Clorură de sodiu
Sulfat de protamină
Acid clorhidric (pentru ajustarea pH-ului)
Hidroxid de sodiu (pentru ajustarea pH-ului)
Apă pentru preparate injectabile

6.2 Incompatibilități

În absența studiilor de compatibilitate, acest medicament nu trebuie amestecat cu alte medicamente.

6.3 Perioada de valabilitate

Înainte de deschidere: 2 ani.

În timpul utilizării sau când este transportat ca rezervă: Medicamentul poate fi păstrat maximum 4 săptămâni.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

Înainte de deschidere: A se păstra la frigider (2°C – 8°C). A se păstra departe de elementul de refrigerare. A nu se congela.

NovoMix 30 Penfill

În timpul utilizării sau când este transportat ca rezervă: A se păstra la temperaturi sub 30°C. A nu se păstra la frigider. A nu se congela.

A se păstra cartușul în ambalajul original, pentru a fi protejat de lumină.

NovoMix 30 FlexPen

În timpul utilizării sau când este transportat ca rezervă: A se păstra la temperaturi sub 30°C. A nu se păstra la frigider. A nu se congela.

A se păstra FlexPen acoperit cu capacul, pentru a fi protejat de lumină.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

NovoMix 30 Penfill

3 ml suspensie în cartuș (sticlă tip 1) cu un piston (din bromobutil) și un dop din cauciuc (din bromobutil/poliizopren). Cartușul conține o bilă din sticlă pentru facilitarea omogenizării.

Cutii conținând 5 sau 10 cartușe. Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

NovoMix 30 FlexPen

3 ml suspensie în cartuș (sticlă tip 1) cu un piston (din bromobutil) și un dop din cauciuc (din bromobutil/poliizopren) inclus într-un stilou injector preumplut multidoză de unică folosință, confecționat din polipropilenă. Cartușul conține o bilă din sticlă pentru facilitarea omogenizării.

Mărimea ambalajului: 1 (cu sau fără ace), 5 (fără ace) și 10 (fără ace) stilouri injectoare preumplute. Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

După scoaterea NovoMix 30 Penfill sau NovoMix 30 FlexPen din frigider, se recomandă să se aștepte ca NovoMix 30 Penfill sau NovoMix 30 FlexPen să ajungă la temperatura camerei înainte de omogenizarea insulinei, conform instrucțiunilor pentru prima utilizare.

Nu utilizați medicamentul dacă observați că lichidul omogenizat nu prezintă un aspect uniform alb, opalescent și apos.

Se va atrage atenția pacientului asupra faptului că NovoMix 30 trebuie omogenizat imediat înainte de utilizare.

NovoMix 30 nu trebuie utilizat dacă a fost congelat.

Se va atrage atenția pacientului că trebuie să îndepărteze acul după fiecare injecție.

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

Acele, cartușele și stilourile injectoare preumplute nu trebuie împărțite cu alte persoane.

Cartușul nu trebuie reumplut.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

8. NUMERELE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

NovoMix 30 Penfill
EU/1/00/142/004
EU/1/00/142/005

NovoMix 30 FlexPen
EU/1/00/142/009
EU/1/00/142/010
EU/1/00/142/023
EU/1/00/142/024
EU/1/00/142/025

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: 1 August 2000

Data ultimei reînnoiri a autorizației: 02 Iulie 2010

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <http://www.ema.europa.eu>