

**ANEKS I**  
**CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO**

## 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

NovoMix 30 Penfill 100 jednostek/ml zawiesina do wstrzykiwań we wkładzie  
NovoMix 30 FlexPen 100 jednostek/ml zawiesina do wstrzykiwań w fabrycznie napełnionym wstrzykiwaczu

## 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

### NovoMix 30 Penfill

1 ml zawiesiny zawiera 100 jednostek rozpuszczalnej insuliny aspart\*/insuliny aspart\* krystalizowanej z protaminą w stosunku 30/70 (odpowiadające 3,5 mg). 1 wkład zawiera 3 ml odpowiadające 300 jednostkom.

### NovoMix 30 FlexPen

1 ml zawiesiny zawiera 100 jednostek rozpuszczalnej insuliny aspart\*/insuliny aspart\* krystalizowanej z protaminą w stosunku 30/70 (odpowiadające 3,5 mg). 1 fabrycznie napełniony wstrzykiwacz zawiera 3 ml odpowiadające 300 jednostkom.

\* Insulina aspart otrzymywana jest w *Saccharomyces cerevisiae* w wyniku rekombinacji DNA.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

## 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Zawiesina do wstrzykiwań.

Mętna, biała, wodnista zawiesina.

## 4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

### 4.1 Wskazania do stosowania

NovoMix 30 jest wskazany w leczeniu cukrzycy u dorosłych, młodzieży i dzieci w wieku 10 lat i powyżej.

### 4.2 Dawkowanie i sposób podawania

#### Dawkowanie

Siła działania analogów insuliny, w tym insuliny aspart, wyrażana jest w jednostkach, natomiast siła działania insuliny ludzkiej wyrażana jest w jednostkach międzynarodowych.

Dawkowanie NovoMix 30 ustalane jest indywidualnie i określone zgodnie z zapotrzebowaniem pacjenta. W celu optymalnej kontroli glikemii należy monitorować stężenie glukozy we krwi i dostosować dawkę insuliny.

U pacjentów z cukrzycą typu 2 NovoMix 30 może być stosowany w monoterapii. NovoMix 30 może być także stosowany w skojarzeniu z doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi i (lub) agonistami receptora GLP-1. U pacjentów z cukrzycą typu 2 zalecana dawka początkowa NovoMix 30 to 6 jednostek w porze śniadania i 6 jednostek w porze kolacji (posiłku wieczornego). Leczenie produktem NovoMix 30 może być także rozpoczęte od jednej dawki na dobę – 12 jednostek w porze kolacji (posiłku wieczornego). Jeżeli NovoMix 30 jest stosowany raz na dobę, dawki większe od 30 jednostek zaleca się podzielić na dwie równe części podawane w porze śniadania i kolacji. Jeśli dwa wstrzyknięcia na dobę produktu NovoMix 30 będą powodowały nawracające hipoglikemie

w ciągu dnia, dawkę poranną można rozdzielić na dwie równe części podawane w porze śniadania i w porze obiadu (dawkowanie trzy razy na dobę).

Zalecenia dotyczące dostosowania dawki

Stężenie glukozy przed posiłkiem		Dostosowanie dawki NovoMix 30
<4,4 mmol/l	<80 mg/dl	-2 jednostki
4,4–6,1 mmol/l	80–110 mg/dl	0
6,2–7,8 mmol/l	111–140 mg/dl	+2 jednostki
7,9–10 mmol/l	141–180 mg/dl	+4 jednostki
>10 mmol/l	>180 mg/dl	+6 jednostek

Pod uwagę powinno być brane najmniejsze stężenie glukozy we krwi przed posiłkiem, mierzone w ciągu ostatnich trzech dni. Dawka nie powinna być zwiększana, jeśli w ciągu tych dni wystąpiła hipoglikemia. Dawka może być zmieniana raz w tygodniu, aż do osiągnięcia oczekiwanego HbA<sub>1c</sub>. Glikemia przed posiłkiem powinna być podstawą oceny dostosowania dawki poprzedzającej posiłek.

U pacjentów z cukrzycą typu 2, u których wartość HbA<sub>1c</sub> jest poniżej 8%, po dodaniu agonisty receptora GLP-1 do NovoMix 30 zalecane jest zmniejszenie dawki insuliny o 20%, aby zminimalizować ryzyko wystąpienia hipoglikemii. U pacjentów, u których wartość HbA<sub>1c</sub> jest powyżej 8% należy rozważyć zmniejszenie dawki. Następnie, dawkę należy dostosować indywidualnie.

U pacjentów z cukrzycą typu 1 indywidualne zapotrzebowanie na insulinę wynosi zwykle od 0,5 do 1,0 jednostki/kg/dobę. NovoMix 30 może w pełni lub częściowo pokryć to zapotrzebowanie.

Dostosowanie dawki może być konieczne w przypadku, gdy pacjenci zwiększają aktywność fizyczną, zmieniają dotychczas stosowaną dietę lub w przypadku współistniejących chorób.

### Szczególne grupy pacjentów

#### *Pacjenci w podeszłym wieku (≥65 lat)*

NovoMix 30 może być stosowany u pacjentów w podeszłym wieku, jednak doświadczenie kliniczne ze stosowaniem produktu NovoMix 30 w skojarzeniu z doustnymi lekami przeciw cukrzycowymi jest ograniczone u pacjentów w wieku powyżej 75 lat.

U pacjentów w podeszłym wieku zaleca się zintensyfikowane monitorowanie stężenia glukozy we krwi oraz dostosowanie dawki insuliny aspart do indywidualnych potrzeb.

#### *Zaburzenia czynności nerek i wątroby*

Zaburzenia czynności nerek lub wątroby mogą zmniejszać zapotrzebowanie pacjenta na insulinę.

U pacjentów z zaburzeniami czynności nerek lub wątroby zaleca się zintensyfikowane monitorowanie stężenia glukozy we krwi oraz dostosowanie dawki insuliny aspart do indywidualnych potrzeb.

#### *Dzieci i młodzież*

NovoMix 30 może być stosowany u młodzieży i dzieci w wieku 10 lat i powyżej w sytuacjach, gdy zalecane jest stosowanie insulin dwufazowych. Doświadczenie kliniczne w stosowaniu NovoMix 30 u dzieci w wieku od 6 do 9 lat jest ograniczone (patrz punkt 5.1).

Nie ma danych na temat stosowania NovoMix 30 u dzieci w wieku poniżej 6 lat.

### Zmiana stosowanych rodzajów insulinowych produktów leczniczych

Podczas zmiany produktu z dwufazowej insuliny ludzkiej na NovoMix 30, leczenie należy rozpocząć stosując taką samą dawkę, w takim samym schemacie podawania. Następnie dawkę należy dostosować zgodnie z indywidualnym zapotrzebowaniem pacjenta (patrz Zalecenia dotyczące dostosowania dawki w tabeli powyżej).

W czasie zmiany stosowanego rodzaju insuliny i kilka tygodni po zmianie, zaleca się dokładne monitorowanie stężenia glukozy (patrz punkt 4.4).

## Sposób podawania

NovoMix 30 jest dwufazową zawiesiną analogu insuliny ludzkiej, będącą mieszaniną insuliny aspart szybko działającej i o pośrednim czasie działania w stosunku 30/70.

NovoMix 30 podaje się **tylko** podskórnie.

NovoMix 30 podaje się we wstrzyknięciu podskórnym przez wstrzyknięcie w udo lub okolicę brzucha. Można także, jeśli jest to wygodne, podawać insulinę w okolicę pośladkową lub okolicę mięśnia naramiennego. Miejsca wstrzyknięć należy zmieniać w obrębie tego samego obszaru w celu zmniejszenia ryzyka lipodystrofii i amyloidozy skórnej (patrz punkty 4.4 i 4.8). Nie badano wpływu zmiany miejsca wstrzyknięcia na szybkość wchłaniania produktu NovoMix 30. Czas działania może różnić się w zależności od dawki, miejsca wstrzyknięcia, przepływu krwi, temperatury i stopnia aktywności fizycznej pacjenta.

NovoMix 30 charakteryzuje się szybszym początkiem działania niż dwufazowa insulina ludzka i powinien być podawany bezpośrednio przed posiłkiem. W razie potrzeby, NovoMix 30 może być podany wkrótce po posiłku.

Szczegółowa instrukcja użycia, patrz ulotka dla użytkownika.

### NovoMix 30 Penfill

*Podawanie za pomocą systemu podawania insuliny*

NovoMix 30 Penfill jest przeznaczony do stosowania z systemami podawania insuliny firmy Novo Nordisk i igłami NovoFine lub NovoTwist. NovoMix 30 Penfill przeznaczony jest wyłącznie do podawania we wstrzyknięciach podskórnych za pomocą wstrzykiwacza wielokrotnego użytku. Jeśli konieczne jest podanie za pomocą strzykawki, należy korzystać z fiolki.

### NovoMix 30 FlexPen

*Podawanie za pomocą wstrzykiwacza FlexPen*

NovoMix 30 FlexPen jest fabrycznie napełnionym wstrzykiwaczem (oznaczonym kolorem) przeznaczonym do stosowania z igłami NovoFine lub NovoTwist. Wstrzykiwacz FlexPen umożliwia nastawienie dawki w zakresie 1-60 jednostek w odstępach co 1 jednostkę. NovoMix 30 FlexPen przeznaczony jest wyłącznie do podawania we wstrzyknięciach podskórnych. Jeśli konieczne jest podanie za pomocą strzykawki, należy korzystać z fiolki.

## 4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

## 4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Produktu NovoMix 30 nie wolno podawać dożylnie, gdyż może to spowodować ciężką hipoglikemię. Należy unikać podania domięśniowego. NovoMix 30 nie może być stosowany w pompach insulinowych.

Pacjent powinien skonsultować się z lekarzem przed podróżą pomiędzy różnymi strefami czasowymi, gdyż może być konieczne przyjmowanie insuliny i posiłków o innych porach.

## Hiperglikemia

Nieodpowiednie dawkowanie lub przerwanie leczenia, szczególnie w przypadku cukrzycy typu 1, może prowadzić do hiperglikemii i cukrzycowej kwasicy ketonowej. Zwykle pierwsze objawy hiperglikemii pojawiają się stopniowo w ciągu kilku godzin lub dni i są to: wzmożone pragnienie, częstsze oddawanie moczu, nudności, wymioty, senność, zaczerwieniona sucha skóra, suchość

w ustach, utrata apetytu oraz zapach acetonu w wydychanym powietrzu. W cukrzycy typu 1 nieleczona hiperglikemia może prowadzić do cukrzycowej kwasicy ketonowej, która stanowi zagrożenie życia.

## **Hipoglikemia**

Pominięcie posiłku lub nieplanowany duży wysiłek fizyczny może prowadzić do hipoglikemii.

Hipoglikemia może wystąpić, gdy dawka insuliny jest zbyt duża w stosunku do zapotrzebowania na insulinę. W przypadku wystąpienia hipoglikemii lub podejrzenia wystąpienia hipoglikemii, nie należy podawać produktu NovoMix. Po ustabilizowaniu stężenia glukozy we krwi pacjenta należy rozważyć dostosowanie dawki (patrz punkty 4.2, 4.8 i 4.9).

W porównaniu do dwufazowej insuliny ludzkiej, produkt NovoMix 30 zdecydowanie bardziej zmniejsza stężenie glukozy we krwi w ciągu 6 godzin po wstrzyknięciu. Działanie to może być złagodzone poprzez indywidualne dostosowanie dawki i (lub) spożycie posiłku.

U pacjentów, u których kontrola glikemii znacznie się poprawiła, np. w wyniku intensywnej insulinoterapii, mogą zmienić się typowe dla nich objawy zapowiadające hipoglikemię, o czym powinni zostać poinformowani. U pacjentów długo chorujących na cukrzycę objawy zapowiadające hipoglikemię mogą nie występować.

Ścisła kontrola glikemii może zwiększać ryzyko hipoglikemii, dlatego należy zachować szczególną ostrożność w przypadku zwiększania dawki, tak jak zostało to opisane w punkcie 4.2.

Z uwagi na podawanie produktu NovoMix 30 w bezpośrednim związku z posiłkiem należy uwzględnić szybki początek działania u pacjentów, u których współistniejące choroby lub leczenie mogą spowalniać wchłanianie pokarmu.

Współistniejące choroby, zwłaszcza zakażenia i stany gorączkowe zwykle zwiększają zapotrzebowanie pacjenta na insulinę. Współistniejące choroby nerek, wątroby lub choroby mające wpływ na nadnercza, przysadkę lub tarczycę mogą wymagać zmiany dawki insuliny.

Jeśli pacjenci zmieniają leczenie z jednego typu insulinowego produktu leczniczego na inny, wczesne objawy zapowiadające hipoglikemię mogą ulec zmianie lub stać się mniej nasilone w porównaniu do objawów występujących podczas stosowania poprzedniego typu insuliny.

## **Zmiana stosowanych rodzajów insulinowych produktów leczniczych**

Zmiana typu lub rodzaju insuliny powinna odbywać się pod ścisłą kontrolą lekarza. Zmiany stężenia insuliny, rodzaju (wytwórca), typu, pochodzenia (insulina zwierzęca, ludzka lub analog insuliny) i (lub) metody wytwarzania (rekombinowane DNA lub insulina zwierzęca), mogą wymagać zmiany dawki. Pacjenci zmieniający leczenie z innej insuliny na NovoMix 30 mogą wymagać większej liczby dziennych wstrzyknięć lub zmiany dawki w porównaniu z dotychczas przyjmowanymi insulinowymi produktami leczniczymi. Jeśli dostosowanie jest konieczne może to nastąpić podczas podania pierwszej dawki lub w ciągu pierwszych kilku tygodni lub miesięcy.

## **Reakcje w miejscu wstrzyknięcia**

Tak, jak w przypadku leczenia każdą insuliną, mogą wystąpić reakcje w miejscu wstrzyknięcia: ból, zaczerwienienie, pokrzywka, stan zapalny, zasinienie, obrzęk i swędzenie. Ciągłe zmiany miejsc wstrzyknięć w obrębie jednego obszaru zmniejszają ryzyko wystąpienia takich reakcji. Reakcje zwykle ustępują w ciągu kilku dni lub tygodni. W rzadkich przypadkach reakcje w miejscu wstrzyknięcia mogą wymagać przerwania leczenia produktem NovoMix 30.

## **Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej**

Pacjentów należy poinformować o konieczności ciągłego zmieniania miejsca wstrzyknięcia, w celu zmniejszenia ryzyka lipodystrofii i amyloidozy skórnej. Po wstrzyknięciu insuliny w obszarze występowania takich odczynów, może być opóźnione wchłanianie insuliny i pogorszona możliwość kontroli glikemii. Zgłaszano, że nagła zmiana miejsca wstrzyknięcia na obszar niedotknięty zmianami skutkuje wystąpieniem hipoglikemii. Po zmianie miejsca wstrzyknięcia z obszaru występowania takich odczynów na obszar niedotknięty zmianami, zaleca się kontrolę stężenia glukozy we krwi; można też rozważyć dostosowanie dawki leków przeciwcukrzycowych.

## **Stosowanie insuliny NovoMix w skojarzeniu z pioglitazonem**

Zgłaszane przypadki niewydolności serca związane z leczeniem pioglitazonem w skojarzeniu z insuliną dotyczyły w szczególności pacjentów obciążonych czynnikami ryzyka rozwoju niewydolności krążenia z przyczyn sercowych. Powinno to być brane pod uwagę w przypadku rozważania leczenia skojarzonego pioglitazonem i produktem NovoMix. Jeśli stosuje się leczenie skojarzone, pacjentów należy obserwować, czy nie pojawią się u nich przedmiotowe i podmiotowe objawy niewydolności serca, przyrost masy ciała i obrzęki. Należy zaprzestać stosowania pioglitazonu w przypadku nasilenia się objawów sercowych.

## **Unikanie przypadkowego podania niewłaściwego rodzaju insuliny/błędu medycznego**

Pacjenci muszą zostać poinstruowani, że zawsze przed każdym wstrzyknięciem muszą sprawdzić etykietę w celu uniknięcia przypadkowego podania innej insuliny niż NovoMix.

## **Przeciwciała przeciwko insulinie**

Podawanie insuliny może powodować powstawanie przeciwciał przeciwko insulinie. W rzadkich przypadkach obecność takich przeciwciał przeciwko insulinie może spowodować konieczność dostosowania dawki insuliny w celu zmniejszenia tendencji do występowania hiper- lub hipoglikemii.

## **Identyfikowalność**

W celu poprawienia identyfikowalności biologicznych produktów leczniczych należy czytelnie zapisać nazwę i numer serii podawanego produktu.

### **4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji**

Wiele produktów leczniczych ma wpływ na metabolizm glukozy.

Zapotrzebowanie pacjenta na insulinę mogą zmniejszać następujące produkty: doustne leki przeciwcukrzycowe, agoniści receptora GLP-1, inhibitory monoaminoooksydazy (IMAO), leki blokujące receptory beta-adrenergiczne, inhibitory enzymu konwertującego angiotensynę (ACEI), salicylany, steroidy anaboliczne i sulfonamidy.

Zapotrzebowanie pacjenta na insulinę mogą zwiększać następujące produkty: doustne leki antykoncepcyjne, leki tiazydowe, glikokortykosteroidy, hormony tarczycy, sympatykomimetyki, hormon wzrostu i danazol.

Leki blokujące receptory beta-adrenergiczne mogą maskować objawy hipoglikemii.

Oktreotyd i lanreotyd mogą zwiększać lub zmniejszać zapotrzebowanie na insulinę.

Alkohol może nasilać lub zmniejszać hipoglikemizujące działanie insuliny.

## **4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację**

### **Ciąża**

Doświadczenie kliniczne w stosowaniu produktu NovoMix 30 u kobiet w ciąży jest ograniczone.

Badania na zwierzętach dotyczące wpływu na reprodukcję nie wykazały żadnych różnic w działaniu embriotoksycznym i teratogennym między insuliną aspart a insuliną ludzką.

Zwykle w okresie ciąży lub jej planowania u pacjentek z cukrzycą zalecana jest zwiększona kontrola stopnia wyrównania cukrzycy. Zapotrzebowanie na insulinę zwykle zmniejsza się w pierwszym trymestrze i stopniowo zwiększa się w czasie drugiego i trzeciego trymestru ciąży. Po porodzie zapotrzebowanie na insulinę szybko powraca do wartości sprzed okresu ciąży.

### **Karmienie piersią**

Nie ma ograniczeń w stosowaniu produktu NovoMix 30 w czasie karmienia piersią. Leczenie insuliną matek karmiących piersią nie stwarza ryzyka dla dziecka. Może jednak zajść potrzeba dostosowania dawki produktu NovoMix 30.

### **Płodność**

Badania na zwierzętach dotyczące wpływu na reprodukcję nie wykazały żadnych różnic we wpływie na płodność pomiędzy insuliną aspart i insuliną ludzką.

## **4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn**

W przypadku wystąpienia objawów hipoglikemii może dojść do osłabienia koncentracji i zwolnienia czasu reakcji. Może to stanowić ryzyko w sytuacjach, kiedy zdolności te są szczególnie ważne (np. podczas prowadzenia samochodu lub obsługiwanie maszyn).

Pacjenci powinni zostać odpowiednio poinformowani o sposobach zapobiegania wystąpieniu hipoglikemii podczas prowadzenia pojazdów lub obsługiwanie maszyn. Jest to szczególnie ważne u tych pacjentów, u których objawy zapowiadające hipoglikemię są słabo nasilone lub nie występują, lub u których hipoglikemia występuje często. W takich przypadkach należy rozważyć, czy możliwe jest prowadzenie pojazdów lub obsługiwanie maszyn.

## **4.8 Działania niepożądane**

### **Podsumowanie profilu bezpieczeństwa**

Działania niepożądane obserwowane u pacjentów stosujących NovoMix są głównie spowodowane działaniem farmakologicznym insuliny aspart.

Hipoglikemia jest najczęściej zgłaszanym działaniem niepożądanym w trakcie leczenia. Częstość występowania hipoglikemii zmienia się w zależności od grupy pacjentów, wielkości dawki i poziomu kontroli glikemii, patrz Opis wybranych działań niepożądanych poniżej.

Na początku leczenia insuliną mogą wystąpić zaburzenia refrakcji, obrzęk i reakcje w miejscu wstrzyknięcia (ból, zaczerwienienie, pokrzywka, stan zapalny, zasinienie, obrzęk i swędzenie w miejscu wstrzyknięcia). Reakcje te są zwykle przemijające. Szybka poprawa kontroli glikemii może być związana ze stanem określanym jako ostra neuropatia bólowa, która zwykle przemija. Intensyfikacja leczenia insuliną z szybką poprawą kontroli glikemii może być związana z nasileniem się objawów retinopatii cukrzycowej, podczas gdy długotrwała poprawa kontroli glikemii zmniejsza ryzyko postępu retinopatii cukrzycowej.

## Tabelarycznie zestawienie działań niepożądanych

Wymienione poniżej działania niepożądane pochodzą z danych otrzymanych w badaniach klinicznych i są sklasyfikowane zgodnie z częstością według MedDRA (ang. Medical Dictionary for Regulatory Activities) i klasyfikacją układowo-narządową. Kategorie częstości są zdefiniowane zgodnie z następującą konwencją: bardzo często ( $\geq 1/10$ ); często (od  $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ); niezbyt często (od  $\geq 1/1000$  do  $< 1/100$ ); rzadko (od  $\geq 1/10\ 000$  do  $< 1/1000$ ); bardzo rzadko ( $< 1/10\ 000$ ); nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Zaburzenia układu immunologicznego	Niezbyt często – pokrzywka, wysypka, wykwity skórne
	Bardzo rzadko – reakcje anafilaktyczne*
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Bardzo często – hipoglikemia*
Zaburzenia układu nerwowego	Rzadko – neuropatia obwodowa (bolesna neuropatia)
Zaburzenia oka	Niezbyt często – zaburzenia refrakcji
	Niezbyt często – retinopatia cukrzycowa
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Niezbyt często – lipodystrofia*
	Częstość nieznana – amyloidoza skórna*†
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Niezbyt często – obrzęk
	Niezbyt często – reakcje w miejscu wstrzyknięcia

\* patrz Opis wybranych działań niepożądanych

† na podstawie informacji uzyskanych po wprowadzeniu produktu do obrotu

## Opis wybranych działań niepożądanych

### *Reakcje anafilaktyczne:*

Uogólniona reakcja uczuleniowa (w tym uogólniona wysypka skórna, swędzenie, poty, zaburzenia żołądkowo-jelitowe, obrzęk naczynioruchowy, trudności w oddychaniu, kołatanie serca i spadek ciśnienia krwi) występuje bardzo rzadko, ale może być potencjalnym zagrożeniem życia.

### *Hipoglikemia:*

Hipoglikemia jest najczęściej zgłaszanym działaniem niepożądanim. Może ona wystąpić, gdy dawka insuliny jest zbyt duża w stosunku do zapotrzebowania. Ciężka hipoglikemia może prowadzić do utraty przytomności i (lub) drgawek, a w następstwie do przemijającego lub trwałego upośledzenia czynności mózgu, a nawet śmierci. Objawy hipoglikemii zwykle pojawiają się nagle. Mogą to być: zimne poty, chłodna blada skóra, zmęczenie, nerwowość lub drżenie, niepokój, nienaturalne uczucie zmęczenia lub osłabienia, stan splątania, trudności z koncentracją, senność, nadmierne łaknienie, zaburzenia widzenia, ból głowy, nudności i kołatanie serca.

W badaniach klinicznych częstość występowania hipoglikemii zmieniała się w zależności od grupy pacjentów, wielkości dawki i poziomu kontroli glikemii. Podczas przeprowadzonych badań klinicznych, częstość występowania hipoglikemii nie różniła się między pacjentami stosującymi insulinę aspart a pacjentami stosującymi insulinę ludzką.

### *Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej:*

Lipodystrofia (w tym lipohipertrofia, lipoatrofia) i amyloidoza skórna mogą wystąpić w miejscu wstrzyknięcia i spowodować miejscowe opóźnienie wchłaniania insuliny. Ciągła zmiana miejsca

wstrzyknięcia w obrębie danego obszaru może zmniejszyć ryzyko wystąpienia takich reakcji lub im zapobiec (patrz punkt 4.4).

### **Dzieci i młodzież**

W oparciu o informacje uzyskane po wprowadzeniu produktu do obrotu i pochodzące z badań klinicznych częstość, rodzaj i nasilenie działań niepożądanych u dzieci i młodzieży nie wykazuje żadnych różnic w stosunku do szerokiego doświadczenia w populacji ogólnej.

### **Inne szczególne grupy pacjentów**

W oparciu o informacje uzyskane po wprowadzeniu produktu do obrotu i pochodzące z badań klinicznych częstość, rodzaj i nasilenie działań niepożądanych u pacjentów w podeszłym wieku i u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek lub wątroby nie wykazuje żadnych różnic w stosunku do szerokiego doświadczenia w populacji ogólnej.

### **Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych**

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w [załączniku V](#).

## **4.9 Przedawkowanie**

Nie można dokładnie określić dawki powodującej przedawkowanie insuliny, jednak hipoglikemia może rozwijać się stopniowo, jeśli podano zbyt dużą dawkę w stosunku do zapotrzebowania pacjenta:

- łagodna hipoglikemia może być leczona doustnym podaniem glukozy lub produktów zawierających cukier. Zaleca się, aby pacjenci z cukrzycą zawsze mieli przy sobie produkty zawierające cukier;
- ciężka hipoglikemia, kiedy pacjent traci przytomność, może być leczona glukagonem (od 0,5 mg do 1 mg) podanym domięśniowo lub podskórnym przez osobę przeszkoloną, lub glukoza podaną dożylnie przez fachowy personel medyczny. Glukozę należy podać dożylnie w przypadku, gdy stan pacjenta nie poprawia się w ciągu od 10 do 15 minut po podaniu glukagonu. Po odzyskaniu przytomności przez pacjenta zaleca się doustne podanie mu węglowodanów, aby zapobiec nawrotowi hipoglikemii.

## **5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE**

### **5.1 Właściwości farmakodynamiczne**

Grupa farmakoterapeutyczna: leki stosowane w cukrzycy. Insuliny i analogi do wstrzykiwań, o pośrednim lub długim czasie działania w skojarzeniu z szybko działającymi. Kod ATC: A10AD05.

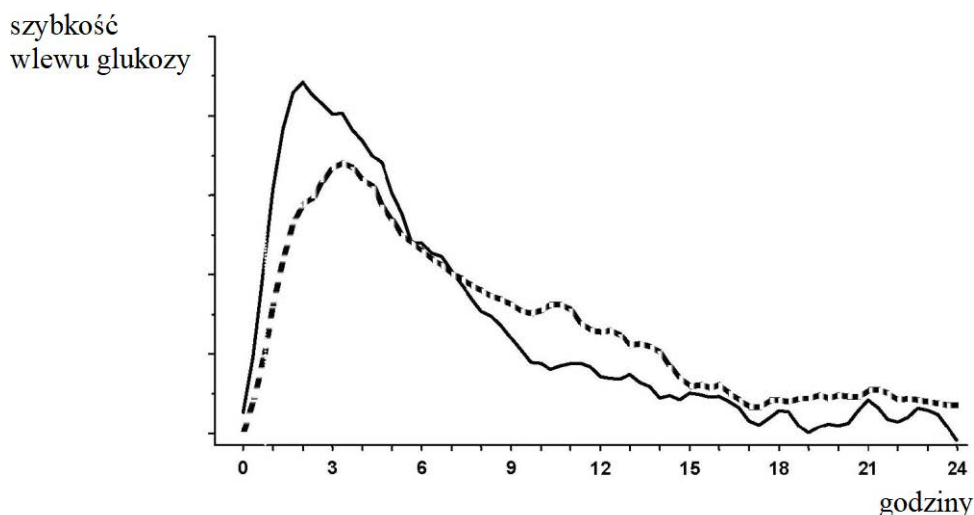
NovoMix 30 jest dwufazową zawiesiną 30% rozpuszczalnej insuliny aspart (szybko działający analog insuliny ludzkiej) i 70% insuliny aspart krystalizowanej z protaminą (analog insuliny ludzkiej o pośrednim czasie działania).

### **Mechanizm działania i działanie farmakodynamiczne**

Działanie insuliny aspart, polegające na zmniejszeniu stężenia glukozy we krwi, występuje gdy insulina wiąże się z receptorami w komórkach mięśniowych i tłuszczowych ułatwiając wychwyt glukozy i hamując jednocześnie uwalnianie glukozy z wątroby.

NovoMix 30 jest dwufazową insuliną zawierającą 30% rozpuszczalnej insuliny aspart. Wykazuje ona szybszy początek działania w porównaniu do rozpuszczalnej insuliny ludzkiej, dlatego też może być podawana w bezpośrednim związku z posiłkiem (do 10 minut przed lub po posiłku). Faza krystaliczna (70%) zawiera insulinę aspart krystalizowaną z protamina, której profil działania jest podobny do insuliny ludzkiej NPH.

Po podaniu podskórnym produktu NovoMix 30 początek działania następuje w ciągu od 10 do 20 minut po wstrzyknięciu. Maksymalne działanie występuje między 1. a 4. godziną po wstrzyknięciu. Całkowity czas działania wynosi do 24 godzin (rys. 1).



Rys. 1. Profil działania produktu NovoMix 30 (—) i dwufazowej insuliny ludzkiej 30 (---) u zdrowych ochotników

### Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

W trzymiesięcznym badaniu u pacjentów z cukrzycą typu 1 i typu 2 wykazano, że produkt NovoMix 30 dawał taką samą kontrolę poziomu hemoglobiny glikowanej jak dwufazowa insulina ludzka 30. Insulina aspart jest równoważna z insuliną ludzką pod względem molarnym.

W porównaniu do podania dwufazowej insuliny ludzkiej 30, podanie NovoMix 30 przed śniadaniem i kolacją skutkowało zmniejszeniem poposiłkowego stężenia glukozy we krwi po obu posiłkach.

Metaanaliza, do której włączono dziewięć badań klinicznych przeprowadzonych u pacjentów z cukrzycą typu 1 i 2 wykazała, że stężenie glukozy we krwi na czczo było większe u pacjentów leczonych produktem NovoMix 30, niż u pacjentów leczonych dwufazową insuliną ludzką 30.

W badaniu, w którym losowo przydzielono 341 pacjentów z cukrzycą typu 2 do trzech grup, zastosowano leczenie produktem NovoMix 30 w monoterapii, z metforminą lub z metforminą i pochodną sulfonilomocznika. Pierwszoplanowy parametr skuteczności – HbA<sub>1c</sub> po 16 tygodniach leczenia – nie różnił się między pacjentami stosującymi NovoMix 30 z metforminą i pacjentami stosującymi NovoMix 30 z metforminą i pochodną sulfonilomocznika. W badaniu tym 57% pacjentów miało wyjściowy poziom HbA<sub>1c</sub> powyżej 9%; u tych pacjentów leczenie produktem NovoMix 30 i metforminą spowodowało znaczące zmniejszenie HbA<sub>1c</sub> w porównaniu do leczenia metforminą i pochodną sulfonilomocznika.

W badaniu klinicznym pacjentów z cukrzycą typu 2, niedostatecznie wyrównaną za pomocą doustnych leków przeciwcukrzycowych, losowo przypisano do grup leczonych produktem NovoMix 30 podawanym dwa razy na dobę (117 pacjentów) lub insuliną glargine podawaną raz na dobę (116 pacjentów). Po 28 tygodniach leczenia zgodnego z zaleceniami dawkowania opisanego w punkcie 4.2, średnie zmniejszenie HbA<sub>1c</sub> wyniosło 2,8% w przypadku grupy otrzymującej NovoMix 30 (średni poziom wyjściowy 9,7%). Podczas leczenia produktem NovoMix 30, 66% i 42%

pacjentów osiągnęło poziom HbA<sub>1c</sub> poniżej (odpowiednio) 7% i 6,5% oraz zmniejszenie średniej glikemii na czczo (FPG) o około 7 mmol/l (z 14,0 mmol/l wartości początkowej do 7,1 mmol/l).

U pacjentów z cukrzycą typu 2, metaanaliza wykazała mniejsze ryzyko nocnych i ciężkich hipoglikemii po podaniu produktu NovoMix 30 w porównaniu do podania dwufazowej insuliny ludzkiej 30. Ryzyko wystąpienia hipoglikemii w ciągu dnia było większe u pacjentów leczonych produktem NovoMix 30.

### **Dzieci i młodzież**

W 16–tygodniowym badaniu klinicznym porównywano wpływ insuliny NovoMix 30 podawanej w związku z posiłkami do insuliny ludzkiej/dwufazowej insuliny ludzkiej 30 podawanej w związku z posiłkami, w połączeniu z insuliną NPH podawaną przed snem, na poposiłkowe kontrole glikemii, które przeprowadzono na grupie 167 pacjentów w wieku 10–18 lat. Średnia wartość HbA<sub>1c</sub> była podobna do wartości wyjściowej przez cały okres badania w obu badanych grupach. Nie stwierdzono także różnic w częstości występowania hipoglikemii między NovoMix 30 lub dwufazową insuliną ludzką 30.

W mniejszej (54 pacjentów) i młodszej (6–12 lat) grupie uczestniczącej w 12–tygodniowym badaniu z podwójną ślepą próbą, o charakterze cross-over, zmniejszenie częstości występowania hipoglikemii i zmniejszenie częstości występowania glikemii poposiłkowej, obserwowano w grupie otrzymującej NovoMix 30, w porównaniu do grupy otrzymującej dwufazową insulinę ludzką 30. Końcowa wartość HbA<sub>1c</sub> była znacznie mniejsza w grupie otrzymującej dwufazową insulinę ludzką 30 niż w grupie otrzymującej NovoMix 30.

## **5.2 Właściwości farmakokinetyczne**

### **Wchłanianie, dystrybucja i eliminacja**

Zastąpienie aminokwasu proliny kwasem asparginowym w pozycji B28 osłabia zdolność do tworzenia heksamerów, którą zaobserwowano w przypadku rozpuszczalnej ludzkiej insuliny. Insulina aspart w fazie rozpuszczalnej produktu NovoMix 30 stanowi 30% całkowitej ilości insuliny; jest ona szybciej wchłaniana z tkanki podskórnej niż rozpuszczalny komponent w standardowej dwufazowej insulinie ludzkiej. Pozostałe 70% występuje jako insulina aspart krystalizowana z protaminą i charakteryzuje się ona wydłużonym profilem wchłaniania podobnym do ludzkiej insuliny NPH.

Maksymalne stężenie insuliny w osoczu jest średnio o 50% większe w przypadku produktu NovoMix 30 niż dwufazowej insuliny ludzkiej 30. Czas potrzebny do osiągnięcia maksymalnego stężenia insuliny jest średnio dwa razy krótszy niż w przypadku dwufazowej insuliny ludzkiej 30. U zdrowych ochotników średnie maksymalne stężenie w osoczu wynoszące 140±32 pmol/l występuje po 60 minutach po podaniu podskórnym 0,20 jednostki/kg mc. Średni okres półtrwania (t<sub>1/2</sub>) produktu NovoMix 30 wynosi 8-9 godzin, co odzwierciedla szybkość wchłaniania frakcji krystalizowanej z protaminą. Po 15-18 godzinach po podaniu podskórnym, stężenie insuliny w osoczu wraca do wartości początkowej. U pacjentów z cukrzycą typu 2 stężenie maksymalne występuje po około 95 minutach od wstrzyknięcia, a stężenia insuliny powyżej zera są mierzalne przez nie mniej niż 14 godzin po wstrzyknięciu.

### **Szczególne grupy pacjentów**

Nie badano farmakokinetyki produktu NovoMix 30 u pacjentów w podeszłym wieku ani u pacjentów z zaburzeniem czynności nerek lub wątroby.

#### *Dzieci i młodzież*

Nie badano farmakokinetyki insuliny NovoMix 30 u dzieci i młodzieży, jednakże przeprowadzono badania oceniające właściwości farmakokinetyczne i farmakodynamiczne insuliny aspart u dzieci (6–12 lat) i młodzieży (13–17 lat) z cukrzycą typu 1. Insulina aspart była szybko wchłaniana w obu

badanych grupach i osiągała taki sam  $t_{max}$  jak u dorosłych.  $C_{max}$  było różne w obu badanych grupach, co podkreśla konieczność indywidualnego dostosowania dawki insuliny aspart.

### 5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane niekliniczne wynikające z konwencjonalnych badań farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa, badań toksyczności po podaniu wielokrotnym, genotoksyczności i toksycznego wpływu na rozród i rozwój potomstwa nie ujawniają występowania szczególnego zagrożenia dla człowieka.

W badaniach *in vitro*, obejmujących wiązanie z receptorami dla insuliny i IGF-1 oraz wpływ na wzrost komórki, insulina aspart zachowywała się w sposób bardzo podobny do insuliny ludzkiej. Badania wykazały również, że rozpad połączenia insuliny aspart z receptorem jest taki sam jak w przypadku insuliny ludzkiej.

## 6. DANE FARMACEUTYCZNE

### 6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Glicerol  
Fenol  
Metakrezol  
Chlorek cynku  
Sodu wodorofosforan dwuwodny  
Chlorek sodu  
Siarczan protaminy  
Kwas solny (do dostosowania pH)  
Wodorotlenek sodu (do dostosowania pH)  
Woda do wstrzykiwań

### 6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie mieszać tego produktu leczniczego z innymi produktami leczniczymi, ponieważ nie wykonywano badań dotyczących zgodności.

### 6.3 Okres ważności

Przed otwarciem: 2 lata.

Podczas stosowania lub doraźny zapas: produkt należy przechowywać maksymalnie przez 4 tygodnie.

### 6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przed otwarciem: przechowywać w lodówce (2°C–8°C). Trzymać z dala od elementu chłodzącego. Nie zamrażać.

#### NovoMix 30 Penfill

Podczas stosowania lub doraźny zapas: przechowywać w temperaturze poniżej 30°C. Nie przechowywać w lodówce. Nie zamrażać.

W celu ochrony przed światłem wkład przechowywać w opakowaniu zewnętrznym.

#### NovoMix 30 FlexPen

Podczas stosowania lub doraźny zapas: przechowywać w temperaturze poniżej 30°C. Nie przechowywać w lodówce. Nie zamrażać.

W celu ochrony przed światłem należy nakładać nasadkę na FlexPen.

## **6.5 Rodzaj i zawartość opakowania**

### NovoMix 30 Penfill

3 ml zawiesiny we wkładzie (szkło typu 1) wyposażonym w tłok (bromobutyl) i gumowe zamknięcie (bromobutyl/poliizopren). Wkład zawiera szklaną kulkę umożliwiającą przywrócenie insuliny postaci zawiesiny.

Wielkości opakowań: 5 i 10 wkładów. Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

### NovoMix 30 FlexPen

3 ml zawiesiny we wkładzie (szkło typu 1) wyposażonym w tłok (bromobutyl) i gumowe zamknięcie (bromobutyl/poliizopren) w wielodawkowym, jednorazowym, fabrycznie napełnionym wstrzykiwaczu wykonanym z polipropylenu. Wkład zawiera szklaną kulkę umożliwiającą przywrócenie insuliny postaci zawiesiny.

Wielkości opakowań: 1 (z lub bez igieł), 5 (bez igieł) i 10 (bez igieł) fabrycznie napełnionych wstrzykiwaczy. Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

## **6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania**

Po wyjęciu NovoMix 30 Penfill lub NovoMix 30 FlexPen z lodówki, przed pierwszym użyciem, zaleca się doprowadzić NovoMix 30 Penfill lub NovoMix 30 FlexPen do temperatury pokojowej, a następnie wymieszać insulinę w sposób opisany w ulotce.

Nie stosować tego produktu leczniczego, jeśli wymieszana zawiesina nie jest jednolicie biała, mętna i wodnista.

Należy poinformować pacjenta o konieczności wymieszania zawiesiny NovoMix 30 bezpośrednio przed zastosowaniem produktu.

Nie wolno stosować produktu NovoMix 30, jeśli był on zamrożony.

Pacjent powinien zostać poinformowany o konieczności wyrzucenia igły po każdym wstrzyknięciu.

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

Igieł, wkładów ani fabrycznie napełnionych wstrzykiwaczy nie wolno udostępniać innym osobom.

Wkładu nie należy ponownie napełniać.

## **7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

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

## **8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

### 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 WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 1 sierpnia 2000

Data przedłużenia pozwolenia: 2 lipca 2010

## **10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

Szczegółowa informacja o tym produkcie jest dostępna na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>