

## **КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА**

**NovoMix 30® FlexPen®**  
**НовоМикс 30 ФлексПен®**



**1. Наименование на лекарствения продукт**

NovoMix® 30 FlexPen® 100 U/ml (НовоМикс 30 ФлексПен® 100 U/ml), инжекционна суспензия в предварително напълнена писалка.

**2. Качествен и количествен състав**

Разтворим insulin aspart\*/протамин-кристализиран insulin aspart\*..... 100 U/ml, в съотношение 30/70.

\* произведен по рекомбинантна ДНК технология в *Saccharomyces cerevisiae*.

Една единица insulin aspart съответства на 6 pmol, 0.035 mg безсолен безводен insulin aspart.

За съдържанието на помощни вещества виж раздел 6.1.

**3. Лекарствена форма**

Инжекционна суспензия.

Бяла суспензия от 30 % разтворим insulin aspart и 70 % протамин-кристализиран insulin aspart.

**4. Клинични данни****4.1 Терапевтични показания**

Лечение на пациенти със захарен диабет.

**4.2 Дозировка и начин на приложение**

НовоМикс 30 трябва да се дозира индивидуално и в съответствие с нуждите на пациента. НовоМикс 30 има по-бързо начало на действие в сравнение с бифазния човешки инсулин и по принцип трябва да се инжектира непосредствено преди хранене. При нужда НовоМикс 30 може да се прилага непосредствено след нахранване.

Индивидуалните инсулинови нужди обичайно са между 0.5 и 1.0 U/kg/дневно и могат да бъдат осигурени изцяло или частично от НовоМикс 30. Дневните инсулинови нужди могат да бъдат повишени при пациенти с инсулинова резистентност (напр. при затлъстяване), или понижени при пациенти със остатъчна ендогенна синтеза на инсулин.

НовоМикс 30 се инжектира подкожно в бедрата или в коремната стена. Ако е удобно може да се използват и глутеалната или делтоидната област. Инжекционните места трябва да се редуват в рамките на дадена област. Като и при другите инсулини, продължителността на действието варира в зависимост от дозата, мястото на инжектиране, кръвния ток, температурата и физическата активност. Влиянието на различните инжекционни места върху абсорбцията на НовоМикс 30 не е изследвано.



При пациенти със захарен диабет тип 2 НовоМикс 30 може да се прилага като самостоятелна терапия или в комбинация с метформин, когато кръвната захар не е добре контролирана само с метформин. Препоръчваната начална доза на НовоМикс 30 в комбинация с метформин е 0.2 U/kg/дневно и трябва да се нагласи в зависимост от индивидуалните нужди въз основа на отговора на кръвната захар.

Нарушената бъбречна или чернодробна функция могат да намалят инсулиновите нужди на пациента.

Не са провеждани проучвания с НовоМикс 30 при деца и подрастващи на възраст под 18 години.

НовоМикс 30 не трябва никога да се прилага венозно.

#### 4.3 Противопоказания

- Хипогликемия
- Свръхчувствителност към insulin aspart или към някое от помощните вещества

#### 4.4 Специални предупреждения и специални предпазни мерки при употреба

Инжектирането на недостатъчна доза инсулин или преустановяването на лечението, особено при пациенти с инсулинозависим захарен диабет, могат да доведат до хипергликемия или диабетна кетоацидоза; състояния, които са потенциално животозастрашаващи.

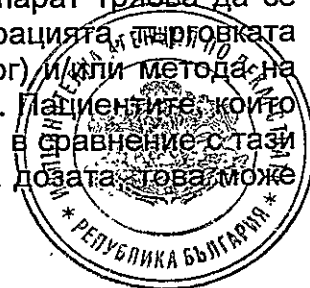
При пациенти, при които гликемичният контрол е значително подобрен, например чрез интензифицирано инсулиново лечение, може да се наблюдава промяна в обичайните им предупредителните признаци за хипогликемия, и те трябва съответно да бъдат обучени по този въпрос.

НовоМикс 30 трябва да се инжектира непосредствено преди или след хранене. Бързото му начало на действие трябва да се има предвид при пациенти със съпътстващи заболявания или прием на медикаменти, при които се очаква забавена абсорбция на храната.

Съпътстващи заболявания, особено инфекции, обичайно увеличават инсулиновите нужди на пациента.

При прехвърлянето на пациентите между различни видове инсулинови продукти, ранните предупредителните признаци на хипогликемия могат да се променят или да станат по-слабо изразени в сравнение с тези, изпитани с предишния инсулин.

Прехвърлянето на даден пациент на нов вид инсулинов препарат трябва да се прави под стриктен медицински контрол. Смяната на концентрацията, търговската марка, вида (животински, човешки, човешки инсулинов аналог) и/или метода на производство могат да доведат до нужда от промяна в дозата. Пациентите, които са на НовоМикс 30 могат да имат нужда от промяна на дозата в сравнение с тази на обичайните си инсулини. Когато се налага нагласяване на дозата, това може



да стане още при първата инжекция или през първите няколко седмици или месеци.

Пропускането на хранене или непланирана, тежка физическа активност могат да доведат до хипогликемия (Виж раздели 4.8 и 4.9). В сравнение с бифазния човешки инсулин, НовоМикс 30 може да има по-силен хипогликемичен ефект до 6 часа след инжектиране, което за всеки конкретен пациент може да бъде компенсирано чрез нагласяване на инсулиновата доза и/или приема на храна.

Нагласяване на дозата също може да бъде необходимо в случай, че пациентите предприемат увеличена физическа активност или променят обичайната си диета. Физически упражнения, предприети непосредствено след хранене могат да увеличат риска от поява на хипогликемия.

Инсулиновите суспенсии не трябва да се използват с инсулинови помпи.

#### **4.5 Взаимодействия с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействия**

Известно е, че голям брой лекарствени продукти оказват влияние върху метаболизма на глюкозата.

Следните вещества могат да намалят инсулиновите нужди на пациента:  
Перорални хипогликемиращи средства (ПХС), октреотид, инхибитори на моноаминооксидазата (МАО), неселективни бета- адренергични блокери, АСЕ-инхибитори, салицилати, алкохол, анаболни стероиди и сулфонамиди.

Следните вещества могат да увеличат инсулиновите нужди на пациента:  
Перорални контрацептиви, тиазиди, глюкокортикоиди, тиреоидни хормони, симпатикомиметици и даназол.

Бета-блокери могат да маскират признаците на хипогликемия.

Алкохолът може да усилва и да удължи хипогликемиращото действие на инсулина.

#### **4.6 Бременност и кърмене**

Клиничният опит с инсулин аспарт при бременност е ограничен.

Проучвания при животни не са показали никаква разлика между инсулин аспарт и човешки инсулин по отношение на ембриотоксичност или тератогенност.

Препоръчва се интензифициран контрол на кръвната захар и интензивно наблюдение на жените с диабет по време на цялата бременност и когато се планира бременност. Инсулиновите нужди обичайно спадат през първия триместър и се увеличават през втория и третия триместър. След раждането инсулиновите нужди бързо се връщат на нивото преди бременността.

Няма ограничения за прилагането на НовоМикс 30 по време на кърмене. Инсулиновото лечение на кърмещата майка не е свързано с риск за бебето. Може, обаче да се наложи корекция на дозата на НовоМикс 30.



#### 4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Способността на пациента да се концентрира и да реагира може да се наруши при хипогликемия. Това може да е свързано с риск в ситуации, когато тези способности са от особена важност (например шофиране на кола или работа с машини).

Пациентите трябва да бъдат обучени да вземат предпазни мерки с цел избягване на хипогликемия по време на шофиране - това е особено важно при пациенти, при които е намален или загубен усета за разпознаване на предупредителните признаци на хипогликемия, или които имат чести хипогликемии. В такива ситуации трябва да се прецени целесъобразността за шофиране.

#### 4.8 Нежелани лекарствени реакции

Нежеланите лекарствени реакции, наблюдавани при пациенти, които употребяват НовоМикс 30, са предимно дозо-зависими и са свързани с фармакологичния ефект на инсулина. Както при другите инсулинови продукти, хипогликемията, като цяло е най-често настъпващият нежелан ефект. Може да се появи, ако инсулиновата доза е твърде висока в сравнение с инсулиновата нужда. Тежката хипогликемия може да доведе до загуба на съзнание и/или гърчове и може да причини преходно или трайно нарушение на мозъчната функция или дори смърт.

В клиничните проучвания и по време на общата употреба честотата варира при отделните групи пациенти и дозовите режими на приемане на инсулина, поради тази причина е невъзможно да се представи определена честота. По време на клиничните проучвания общата честота на хипогликемия не се различава при пациенти, подложени на действието на инсулин аспарт в сравнение с тези на човешки инсулин.

Честотата на нежеланите лекарствени реакции от клиничните проучвания, които въз основа на цялостна преценка са отчетени като свързани с инсулин аспарт, са изложени по-долу. Честотите са определени като: нечести ( $>1/1000$ ,  $<1/100$ ) и редки ( $>1/10,000 < 1/1000$ ). Изолираните спонтанни случаи са представени като много редки, определени като ( $<1/10000$ ).

##### ***Нарушения в имунната система***

Нечести - Уртикария, обрив, изриване

##### ***Много редки - Анафилактични реакции***

Симптомите на генерализирана свръхчувствителност могат да включват генерализиран кожен обрив, сърбеж, изпотяване, гастроинтестинално смущение, ангионевротичен едем, затруднения в дишането, палпитация и намаляване на кръвното налягане. Генерализираните реакции на свръхчувствителност са потенциално животозастрашаващи.

##### ***Нарушения на нервната система***

Редки - Периферна невропатия

Бързото подобрене на гликемичния контрол може да се свърже със състоянието "остра болкова невропатия", което обикновено е обратимо.

##### ***Очни нарушения***



Нечести - Рефракционни аномалии

Рефракционни аномалии могат да възникнат при започването на инсулинова терапия. Обикновено тези симптоми са преходни.

Нечести - Диабетна ретинопатия

Продължително подобреният гликемичен контрол намалява риска от развитие на диабетна ретинопатия. Въпреки това, интензифицирането на инсулиновата терапия с рязко подобряване на гликемичния контрол може да се свърже с влошаването на диабетната ретинопатия.

### **Нарушения на кожата и подкожната тъкан**

Нечести – Липодистрофия

Липодистрофия може да възникне на мястото на инжектиране вследствие на нередуване на местата на инжектиране в дадена област.

Нечести – Местна свръхчувствителност

Реакции на местна свръхчувствителност (зачервяване, оток и сърбеж на мястото на инжектиране) могат да се появят по време на лечението с инсулин. Тези промени обикновено са преходни и нормално изчезват по време на продължителната терапия.

### **Общи нарушения и състояния на мястото на приложение**

Нечести - Едем

При започването на инсулиновата терапия може да възникне едем. Обикновено тези симптоми са преходни.

## **4.9 Предозиране**

Не може да се определи предозиране, типично за инсулина, но хипогликемията може да премине през няколко стадия, ако се приложат много по-високи дози от нуждите на пациента:

- Леката хипогликемия се лекува с прием на глюкоза или продукти, съдържащи захар през устата. Поради това се препоръчва пациентите с диабет винаги да носят със себе си продукти, съдържащи захар.
- Тежката хипогликемия, когато пациентът е в безсъзнание, може да бъде овладяна с глюкагон (0.5 до 1 mg), инжектиран мускулно или подкожно от обучен човек, или с инжектиране на глюкоза венозно от медицинско лице. Глюкоза трябва да се инжектира венозно и когато пациентът не реагира на глюкагон в рамките на 10 до 15 минути. При идване на пациента в съзнание се препоръчва прием на въглехидрати през устата, за да се избегне нова хипогликемия.

## **5. Фармакологични данни**

### **5.1 Фармакодинамични свойства**

Фармакотерапевтична група: Инсулини и аналози, интермедиерни комбинирани с бързодействащи. АТС код А10AD05. НовоМикс 30 е бифазна суспензия на insulin aspart (бързодействащ човешки инсулинов аналог) и протамин-кристализиран insulin aspart (интермедиерен човешки инсулинов аналог).



Снижаваният кръвната захар ефект на инсулина настъпва, когато молекулите му се свържат с инсулинови рецептори върху мускулните и мастните клетки, при което се стимулира поглъщането на глюкозата, а едновременно с това се потиска и постъпването на глюкоза от черния дроб.

НовоМикс 30 е бифазен инсулин, който съдържа 30% разтворим insulin aspart, имащ бързо начало на действие, позволяващо прием по-близък до храненето (0-10 минути преди/след хранене) в сравнение с разтворимия човешки инсулин. Кристалната фракция (70%) се състои от протамин-кристализиран insulin aspart, който има профил на действие подобен на този на човешкия NPH инсулин (Фигура 1).

При подкожно приложение началото на действие на НовоМикс 30 настъпва от 10 до 20 минути след инжектирането. Максималният му ефект се наблюдава от 1 до 4 часа след приложението. Продължителността на действието му е до 24 часа.

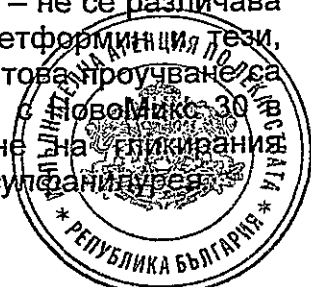
Скорост на инфузия  
на глюкоза



Фигура 1. Профил на действие на НовоМикс 30 ( ——— ) и бифазен човешки инсулин 30 ( - - - - - ) при здрави доброволци.

В тримесечно клинично проучване при пациенти с диабет тип 1 и тип 2 НовоМикс 30 показва еднакъв контрол на гликирания хемоглобин, в сравнение с лечението с бифазен човешки инсулин 30. Insulin aspart е еквивалентен с човешкия инсулин на моларна основа.

В клинично проучване 341 пациента със захарен диабет тип 2 са рандомизирани по повод на лечение с НовоМикс 30, приложен самостоятелно или в комбинация с метформин, или лечение с метформин, приложен със сулфанилурейя. Основният параметър за ефикасност - HbA<sub>1c</sub> след 16 седмици на лечение – не се различава при пациенти, лекувани с НовоМикс 30 в комбинация с метформин или тези, лекувани с метформин и сулфанилурейя. 57% от пациентите в това проучване са имали изходен HbA<sub>1c</sub> над 9%. При тези пациенти лечението с НовоМикс 30 в комбинация с метформин води до значително намаляване на гликирания хемоглобин (HbA<sub>1c</sub>), в сравнение с комбинацията метформин - сулфанилурейя.



## 5.2 Фармакокинетични свойства

При insulin aspart заместването на аминокиселината пролин с аспарагинова киселина на позиция В28 снижава тенденцията към образуване на хексамери в разтворимата фракция на НовоМикс 30, която се наблюдава при разтворимия човешки инсулин. Insulin aspart, намиращ се в разтворимата фракция на НовоМикс 30, съставлява 30% от тоталния инсулин и се абсорбира по-бързо от подкожната тъкан, в сравнение с разтворимата фракция на бифазния човешки инсулин. Останалите 70 % са протамин-кристализиран insulin aspart, който има забавена абсорбция, подобна на човешкия НРН инсулин.

Максималната серумна концентрация на инсулин е средно с 50% по-висока с НовоМикс 30, в сравнение с човешкия бифазен инсулин 30. Времето за достигане на максимална серумна концентрация на инсулин с НовоМикс 30 е средно половината от това на бифазния човешки инсулин 30. Средна максимална плазмена концентрация  $140 \pm 32$  pmol/l е достигната 60 минути след подкожно инжектиране на доза 0.20 U/kg телесно тегло при здрави доброволци. Времето на полуживот ( $t_{1/2}$ ) на НовоМикс 30, повлияно от нивото на абсорбция на протамин-свързаната фракция, е около 8-9 часа. Серумните инсулинови концентрации са се върнали до изходните около 15 - 18 часа след подкожно инжектиране. При пациенти с диабет тип 2 максималната концентрация е била достигната около 95 минути след приложението и са измерени концентрации над нулевите за не повече от 14 часа след приложението.

Фармакокинетиката на НовоМикс 30 не е изследвана при пациенти в напреднала възраст, деца и пациенти с нарушена бъбречна или чернодробна функция.

## 5.3 Предклинични данни за безопасност

В проучвания *in vitro*, включващи свързване с рецептори за инсулин и IGF-1 и ефекти върху клетъчния растеж, действието на инсулин аспарт е наподобявало твърде много това на човешкия инсулин. Проучванията са показали също, че дисоциацията след свързването с инсулиновия рецептор на инсулин аспарт е еквивалентна на тази на човешкия инсулин. Проучвания за остра, едномесечна и дванадесетмесечна токсичност за инсулин аспарт не са установили никакви клинично значими данни за токсичност.

## 6. Фармацевтични данни

### 6.1 Списък на помощните вещества

Mannitol  
Phenol  
Metacresol  
Zinc (as chloride)  
Sodium chloride  
Disodium phosphate dihydrate  
Protamine sulphate  
Sodium hydroxide  
Hydrochloric acid  
Water for injections





## 6.2 Несъвместимости

НовоМикс 30 не трябва да се добавя към инфузионни разтвори.

## 6.3 Срок на годност

2 години.

Срокът на годност след първоначалното използване е 4 седмици (при температура под 30° C).

## 6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява в хладилник (2°С - 8°С). Да не се замразява.

НовоМикс 30 ФлексПен®, който се използва или се носи като резервен: Да не се съхранява в хладилник. Да не се съхранява над 30 °С. Съхранявайте НовоМикс 30 ФлексПен с капачката, когато не го използвате, за да го предпазите от светлина.

## 6.5 Вид и съдържание на опаковката

Патрон направен от стъкло тип 1, затворен в единия край с гумено бутало, а в другия с гумен пръстен без съдържание на латекс, и съдържащ 3 ml суспензия в предварително напълнена многодозова писалка за еднократна употреба с инжектиращото устройство (от пластмаса). Патронът съдържа стъклено топче за улесняване на ресуспендирането.

Картонени кутии- с 5 или 10 предварително напълнени писалки.

Не всички опаковки могат да бъдат налични на пазара.

## 6.6 Указания за употреба

Опаковката съдържа листовка с инструкции за употреба.

Трябва да се обърне внимание на пациента за необходимостта от ресуспендиране на суспензията НовоМикс 30 непосредствено преди употреба. Ресуспендираната течност трябва да изглежда равномерно бяла и мътна.

НовоМикс 30 ФлексПен е само за индивидуална употреба. НовоМикс 30 ФлексПен не трябва да се пълни повторно.

ФлексПен се използва с иглите НовоФайн S.

## 7. Притежател на разрешението за употреба

NovoNordisk A/S  
Novo Alle  
DK-2880 Bagsvaerd  
Denmark



**8. Номер в регистъра на лекарствените продукти**

20010440

**9.Дата на първото разрешаване за употреба/подновяване на разрешението за употреба на лекарствения продукт**

II-3400/02.05.2001; промяна 6478/02.12.2002

**10.Дата на актуализация на текста**

01.02.2006

