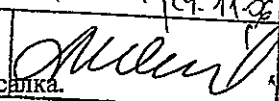


707/21.11.06

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

NovoMix 30 FlexPen 100 U/ml, инжекционна суспенсия в предварително напълнена писалка.

2. КОЛИЧЕСТВЕН И КАЧЕСТВЕН СЪСТАВРазтворим инсулин аспарт*/ протамин-кристализиран инсулин аспарт*.....100 U/ml в
съотношение 30/70* произведен по рекомбинантна ДНК технология в *Saccharomyces cerevisiae*.Една единица инсулин аспарт (*insulin aspart*) съответства на 6 pmol, 0,035 mg безсолен безводен
инсулин аспарт.

1 предварително напълнена писалка съдържа 3 ml еквивалентни на 300 U.

За помощните вещества, вж. точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Инжекционна суспенсия в предварително напълнена писалка.

NovoMix 30 е бяла суспенсия.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ**4.1 Терапевтични показания**

Лечение на захарен диабет.

4.2 Дозировка и начин на приложениеNovoMix 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 NovoMix 30 може
да се прилага малко след нахранване.NovoMix 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. Както и при другите инсулини, продължителността на действието
варира в зависимост от дозата, мястото на инжектиране, кръвния ток, температурата и
интензитета на физическата активност. Влиянието на различните инжекционни места върху
абсорбцията на NovoMix 30 не е изследвано. NovoMix 30 не трябва никога да се прилага
венозно.Нарушената бъбречна или чернодробна функция могат да намалят инсулиновите нужди на
пациента.

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

Препоръчителни дози:Дозирането на NovoMix 30 е индивидуално и се определя в съответствие с нуждите на
пациента.

При пациенти със захарен диабет тип 2, NovoMix 30 може да се прилага като самостоятелна терапия или в комбинация с метформин, когато кръвната захар не е добре контролирана само с метформин. При пациенти с диабет тип 2, препоръчаната начална доза на NovoMix 30 е 6 U на закуска и 6 U на вечеря (вечерно хранене). С NovoMix 30 може да се започне и веднъж дневно по 12 U на вечеря (вечерно хранене). При употреба на NovoMix 30 веднъж дневно, обикновено се препоръчва дозата да се раздели на две при достигане на 30 U и да се продължи с нагласяване на дозата.

Дневните инсулинови нужди могат да бъдат повишени при пациенти с инсулинова резистентност (напр. при затлъстяване), или понижени при пациенти с остатъчна ендогенна секреция на инсулин.

Въз основа на резултати от проучвания, се препоръчват следните указания за нагласяване на дозата. При прилагане два пъти дневно, нивата на кръвната глюкоза преди закуска трябва да послужат при преценка на подходящата вечерна доза и нивата на кръвната глюкоза преди вечеря трябва да послужат при преценка на подходящата сутрешна доза. Препоръчителните интервали за промяна на дозата са:

Нивата на кръвната глюкоза преди хранене		Нагласяване на дозата на NovoMix 30
< 4,4 mmol/l	< 80 mg/dL	- 2 U
4,4 – 6,1 mmol/l	80 – 110 mg/dL	0
6,2 – 7,8 mmol/l	111 – 140 mg/dL	+ 2 U
7,9 – 10 mmol/l	141 – 180 mg/dL	+ 4 U
> 10 mmol/l	> 180 mg/dL	+ 6 U

Трябва да се използва най-ниското от измерените преди хранене през последните три дни нива на глюкозата. Дозата не трябва да се увеличава, ако през тези дни настъпи хипогликемия. Нагласяване на дозата може да се прави веднъж седмично до достигане на таргетния HbA_{1c}.

При пациенти с диабет тип 1, индивидуалните инсулинови нужди обикновено са между 0,5 и 1,0 U/kg/дневно и могат да бъдат осигурени изцяло или частично от NovoMix 30.

4.3 Противопоказания

- Хипогликемия
- Свръхчувствителност към инсулин аспарт или към някое от помощните вещества.

4.4 Специални предупреждения и специални предпазни мерки при употреба

Инжектирането на неподходящи дози или преустановяването на лечението, особено при пациенти с инсулинозависим диабет, могат да доведат до хипергликемия и диабетна кетоацидоза; състояния, които са потенциално животозастрашаващи.

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

Пациенти, чийто гликемичен контрол е значително подобрен, например чрез интензифицирано инсулиново лечение, могат да изпитат промяна в обичайните им предупредителни признаци за хипогликемия, и трябва да бъдат обучени съответно.



Недостатъчният контрол на нивото на глюкозата може да повиши вероятността от поява на хипогликемия, което изисква специално внимание при интензифициране на дозата, както е описано в точка 4.2.

NovoMix 30 трябва да се инжектира в непосредствена връзка с хранене. Бързото му начало на действие трябва да се има предвид при пациенти със съпътстващи заболявания или прием на лекарствени продукти, при които може да се очаква забавена абсорбция на храната.

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

При преминаване на пациентите към различни типове инсулинови продукти, ранните предупредителни признаци на хипогликемия могат да се променят или да станат по-слабо изразени в сравнение с тези, изпитани с предишния инсулин.

Преминаването на даден пациент към нов тип или търговска марка инсулин трябва да се прави под стриктен лекарски контрол. Смяната на концентрацията, търговската марка (производител), типа, произхода (животински, човешки, човешки инсулинов аналог) и/или метода на производство (рекомбинантна ДНК спрямо инсулин от животински произход), могат да доведат до необходимост от промяна в дозировката. Пациентите, лекувани с NovoMix 30, могат да имат необходимост от промяна на дозировката в сравнение с тази на обичайния си инсулин. Ако се налага нагласяване на дозировката, това може да стане още при първата инжекция или през първите няколко седмици или месеци.

Нагласяване на дозировката 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 инфузионни помпи.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

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

Следните вещества могат да намалят инсулиновите нужди на пациента:
Перорални хипогликемизиращи средства (ПХС), октреотид, инхибитори на моноаминооксидазата (MAO-инхибитори), неселективни бета-адренергични блокери, инхибитори на ангиотензин конвертиращия ензим (АСЕ), 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 хипогликемизиращото действие на инсулина.

4.6 Бременност и кърмене

Клиничният опит с инсулин аспарт при бременност е ограничен.



Репродуктивни 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 обикновено намаляват през първия триместър, а впоследствие се повишават през втория и третия триместър. След раждането инсулиновите нужди бързо се връщат на нивото преди бременността.

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

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Не са проведени проучвания за ефектите 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 съществено значение (напр. шофиране на кола или работа с машини).

Пациентите трябва да бъдат посъветвани 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 епизоди на хипогликемия. При такива случаи трябва внимателно да се прецени доколко е препоръчително шофирането.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Нежеланите лекарствени реакции, наблюдавани при пациенти, които употребяват NovoMix, 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. Хипогликемията може да се появи, ако инсулиновата доза е твърде висока в сравнение с инсулиновата нужда и затова изисква специално внимание при интензификация на дозата, както е описано в точка 4.2. 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 при употреба след пускането на пазара, честотата варира в зависимост от популацията на пациентите и от дозовия режим, поради което е невъзможно да се представи определена честота. По време на клиничните проучвания общата честота на хипогликемия не се различава при пациенти, лекувани с 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 изброени по-долу. Честотите са определени като: Нечести ($> 1/1\ 000$, $< 1/100$) и редки ($> 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$). Изолираните спонтанни случаи са представени като много редки, определени като ($< 1/10\ 000$).

Нарушения на имунната система

Нечести - Уртикария, обрив, изриване

Много редки - Анафилактични реакции

Симптомите на генерализирана свръхчувствителност могат да включват генерализиран кожен обрив, сърбеж, изпотяване, стомашно-чревни смущения, 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 асоциира със състоянието остра болкова невропатия, което обикновено е обратимо.

Нарушения на окото

Нечести - Рефракционни аномалии

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

Нечести - Диабетна ретинопатия

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

Нарушения на кожата и подкожната тъкан

Нечести – Липодистрофия

Липодистрофия може да възникне на мястото на инжектиране ако не се сменят 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 реакции обикновено са преходни и нормално изчезват в хода на лечението.

Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение

Нечести - Едем

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

4.9 Предозиране

При инсулина не може точно да се определи предозиране., но хипогликемията може да прогресира в следните последователни фази, ако се приложат много по-високи дози от нуждите на пациента:

- Леки хипогликемични епизоди се преодоляват с перорален прием на глюкоза или съдържащи захар продукти. Поради това се препоръчва пациентите с диабет винаги да носят със себе си продукти, съдържащи захар
- Тежки хипогликемични епизоди, при които пациентът е в безсъзнание, може да бъде овладяна с глюкагон (0,5 до 1 mg), инжектиран мускулно или подкожно от обучен лице, или с инжектиране на глюкоза венозно от медицински специалист. 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 СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Лекарства за лечение на диабет. Инсулини и аналози.



интермедиерни комбинирани с бързодействащи. АТС код A10AD05.

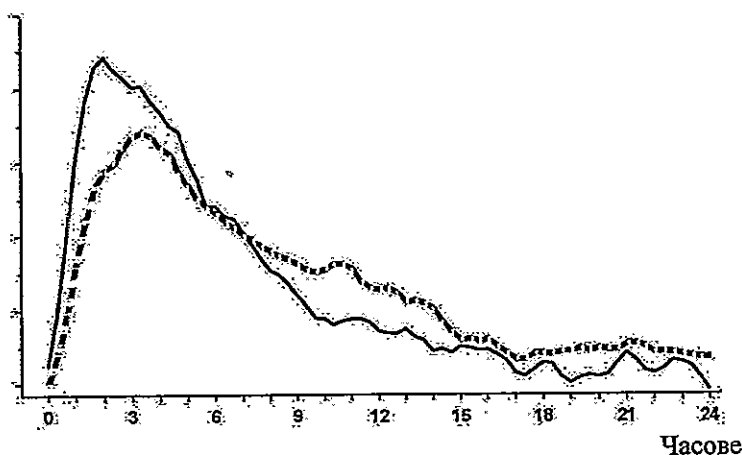
NovoMix 30 е бифазна суспензия на инсулин аспарт (бързодействащ човешки инсулинов аналог) и протамин-кристализиран инсулин аспарт (интермедиерен човешки инсулинов аналог).

Понижаващото кръвната захар действие инсулина настъпва, когато молекулите му се свържат с инсулинови рецептори върху мускулните и мастните клетки, при което се улеснява навлизането на глюкозата - а едновременно с това се потиска и освобождаването на глюкоза от черния дроб.

NovoMix 30 е бифазен инсулин, който съдържа 30% разтворим инсулин аспарт, имащ бързо начало на действие, позволяващо прием по-близък до храненето (между нула и 10 минути) в сравнение с разтворимия човешки инсулин. Кристалната фракция (70%) се състои от протамин-кристализиран инсулин аспарт, който има профил на действие подобен на този на човешкия NPH инсулин (Фигура 1).

При подкожно приложение, началото на действие на NovoMix 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
глюкозата



Фигура 1: Профил на действие на NovoMix 30 (—) и бифазен човешки инсулин 30 (---) при здрави хора.

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

В клинично проучване 341 пациента със захарен диабет тип 2 са рандомизирани на лечение с NovoMix 30, приложен самостоятелно или в комбинация с метформин, или лечение с метформин, приложен със сулфанилурейя. Основният параметър за ефикасност - HbA_{1c} след 16 седмици на лечение – не се различава при пациенти, лекувани с NovoMix 30 в комбинация с метформин и тези, лекувани с метформин и сулфанилурейя. 57% от пациентите в това проучване са имали изходен HbA_{1c} над 9%; при тези пациенти лечението с NovoMix 30 в комбинация с метформин води до значително намаляване на HbA_{1c} в сравнение с метформин в комбинация със сулфанилурейя.

В клинично проучване, пациенти с диабет тип 2, недостатъчно добре контролиран само от



лечение с перорални хипогликемизиращи средства, са рандомизирани на лечение с NovoMix 30 прилаган два пъти дневно (117 пациенти) или с инсулин гларжин прилаган веднъж дневно (116 пациенти). След 28 седмично лечение според указанията за дозиране, описани в точка 4,2, средното намаление на HbA_{1c} е 2,8% при лечение с NovoMix 30 (средна начална стойност = 9,7%). При лечение с NovoMix 30 66% и 42% от пациентите достигнали нива на HbA_{1c} под 7% и 6,5%, съответно, и средното КЗГ е намалено с около 7 mmol/L (от 14,0 mmol/L начално до 7,1 mmol/L).

5.2 Фармакокинетични свойства

При инсулин аспарт, заместването на аминокиселината пролин с аспарагинова киселина на позиция В28 снижава тенденцията към образуване на хексамери в разтворимата фракция на NovoMix 30, в сравнение с разтворимия човешки инсулин. Инсулин аспарт, намиращ се в разтворимата фракция на NovoMix 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 инсулин аспарт, който има удължен профил на абсорбция, подобен на човешкия NPH инсулин.

Максималната серумна концентрация на инсулин е средно с 50% по-висока с NovoMix 30, в сравнение с човешкия бифазен инсулин 30. Времето за достигане на максимална серумна концентрация на инсулин с NovoMix 30 е средно половината от това на бифазния човешки инсулин 30. Средна максимална плазмена концентрация 140 ± 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 NovoMix 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 по-малко от 14 часа след приложението.

Фармакокинетиката на NovoMix 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 проучванията *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 на инсулин аспарт не са установили никакви клинично значими данни за токсичност.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Манитол
Фенол
Метакрезол
Цинк (като хлорид)
Натриев хлорид
Динатриев фосфат дихидрат
Протамин сулфат
Натриев хидроксид
Хлороводородна киселина



Вода за инжекции

6.2 Несъвместимости

При липса на проучвания за съвместимости, този лекарствен продукт не трябва да се смесва с други лекарствени продукти.

6.3 Срок на годност

2 години.

Срокът на годност след първоначално отваряне е 4 седмици (под 30°C).

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява в хладилник (2°C - 8°C) далече от камерата за замразяване. Да не се замразява.

NovoMix 30 FlexPen, който се използва или се носи като резервен: може да се съхранява при стайна температура (под 30°C) до 4 седмици, като след това всички остатъци трябва да бъдат изхвърлени. Да не се съхранява в хладилник. Да не се съхранява над 30°C. Съхранявайте писалката NovoMix 30 FlexPen с капачката, когато не я използвате, за да я предпазите от светлина.

6.5 Данни за опаковката

Стъклен (Тип 1) патрон, който е затворен с гумено бутало без съдържание на латекс (бромобутилово) в единия край и с гумена запушалка без съдържание на латекс (бромобутил/полиизопренова) в другия край поставен в многодозова предварително напълнена писалка за еднократна употреба с инжектиращото устройство (от пластмаса). Патронът съдържа стъклено топче за улесняване на ресуспендирането. Всяка предварително напълнена писалка съдържа 3 ml суспензия.

Картонени кутии с 5 или 10 предварително напълнени писалки.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

6.6 Указания за употреба

Иглите NovoFine S са предназначени за употреба с предварително напълнената писалка. Подробната инструкция, придружаваща инжектиращото устройство, трябва да бъде спазвана.

NovoMix 30 FlexPen е само за индивидуална употреба. Патронът не трябва да се пълни повторно.

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

NovoMix 30, който е бил замразяван не трябва да се използва.

Пациентът трябва да бъде посъветван да изхвърля иглата след всяка инжекция.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Novo Nordisk A/S



Novo Allé
DK-2880 Bagsværd
Дания

8. РЕГИСТРАЦИОНЕН № В РЕГИСТЪРА ПО ЧЛ.28 ОТ ЗЛАХМ

20010440

9. ДАТА НА ПЪРВОТО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първото разрешаване за употреба: 02 Декември 2002
Дата на последното подновяване: 18 Май 2006

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

29 Юни 2006

