

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

NovoMix 30 Penfill 100 jednotek/ml injekční suspenze v zásobní vložce
NovoMix 30 FlexPen 100 jednotek/ml injekční suspenze v předplněném peru

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

NovoMix 30 Penfill

1 ml suspenze obsahuje rozpustný insulinum aspartum*/insulinum aspartum protaminatum cristallinum* 100 jednotek v poměru 30/70 (což odpovídá 3,5 mg). 1 zásobní vložka obsahuje 3 ml, což odpovídá 300 jednotkám.

NovoMix 30 FlexPen

1 ml suspenze obsahuje rozpustný insulinum aspartum*/insulinum aspartum protaminatum cristallinum* 100 jednotek v poměru 30/70 (což odpovídá 3,5 mg). 1 předplněné pero obsahuje 3 ml, což odpovídá 300 jednotkám.

* Insulin aspart je vyrobený rekombinantní DNA technologií na *Saccharomyces cerevisiae*.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Injekční suspenze

Zakalená, bílá vodná suspenze.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

NovoMix 30 je indikován k léčbě diabetes mellitus u dospělých, dospívajících a dětí ve věku od 10 let.

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Účinnost inzulínových analogů, včetně inzulínu aspart, se vyjadřuje v jednotkách, zatímco účinnost humánních inzulínů se vyjadřuje v mezinárodních jednotkách.

Dávkování přípravku NovoMix 30 je individuální a je stanoveno v souladu s pacientovými potřebami. Pro dosažení optimální kontroly glykémie je doporučeno monitorování glukózy v krvi a úpravy dávky inzulínu.

U pacientů s diabetem 2. typu lze NovoMix 30 podávat jako monoterapii. NovoMix 30 může být také podáván v kombinaci s perorálními antidiabetiky a/nebo s agonisty receptoru GLP-1. Pro pacienty s diabetem 2. typu je doporučená počáteční dávka přípravku NovoMix 30 6 jednotek při snídani a 6 jednotek při večeři (večerním jídle). Používání přípravku NovoMix 30 může být také zahájeno podáním 12 jednotek jedenkrát denně při večeři (večerním jídle). Pokud je NovoMix 30 podáván jednou denně a jestliže již bylo dosaženo 30 jednotek, je obecně doporučeno přejít na dávkování dvakrát denně rozdělením dávky na dvě stejné dávky při snídani a při večeři. Jestliže při podávání přípravku NovoMix 30 dvakrát denně dochází k opakovaným hypoglykemickým příhodám během dne, může být ranní dávka rozdělena do ranní dávky a dávky při obědi (dávkování 3krát denně).

Pro úpravu dávky je doporučen následující titrační postup.

Hladiny glukózy v krvi před jídlem		Úprava dávky přípravku NovoMix 30
<4,4 mmol/l	<80 mg/dl	- 2 jednotky
4,4–6,1 mmol/l	80–110 mg/dl	0
6,2–7,8 mmol/l	111–140 mg/dl	+ 2 jednotky
7,9–10 mmol/l	141–180 mg/dl	+ 4 jednotky
>10 mmol/l	>180 mg/dl	+ 6 jednotek

Použity by měly být nejnižší hladiny glukózy v krvi před jídlem naměřené během tří předchozích dní. Dávka by neměla být zvyšována, jestliže během těchto dní došlo k hypoglykemické příhodě. Dávka může být upravována jednou týdně až do dosažení cílové hodnoty HbA_{1c}. K vyhodnocení přiměřenosti předchozí dávky by měly být užity hladiny glukózy v krvi naměřené před jídlem.

U pacientů s diabetem 2. typu se doporučuje snížení dávky o 20 % u pacientů s HbA_{1c} nižším než 8 %, pokud je k přípravku NovoMix 30 přidán agonista receptoru GLP-1, aby se minimalizovalo riziko hypoglykemie. U pacientů s HbA_{1c} vyšším než 8 % má být zváženo snížení dávky. Následně má být dávka upravena individuálně.

Individuální inzulínová potřeba pacientů s diabetem 1. typu je obvykle mezi 0,5 a 1,0 jednotkou/kg/den. NovoMix 30 může plně nebo částečně tuto potřebu zajistit.

Úprava dávky může být nutná, pokud pacient podstupuje zvýšenou tělesnou námahu, mění svou obvyklou dietu nebo během současně probíhajícího jiného onemocnění.

Zvláštní skupiny pacientů

Starší pacienti (≥65 let)

NovoMix 30 může být používán staršími pacienty, avšak zkušenost s užíváním přípravku NovoMix 30 v kombinaci s perorálními antidiabetiky u pacientů starších 75 let je omezená.

Monitorování glukózy u starších pacientů by mělo být intenzivnější a dávkování inzulínu aspart by mělo být upraveno individuálně.

Porucha funkce ledvin a jater

Porucha funkce ledvin nebo jater může snížit pacientovu potřebu inzulínu.

Monitorování glukózy u pacientů s poruchou funkce ledvin nebo jater by mělo být intenzivnější a dávkování inzulínu aspart by mělo být upraveno individuálně.

Pediatrická populace

NovoMix 30 může být používán u dospívajících a dětí ve věku od 10 let, pokud je preferován premixovaný inzulín. Pro děti ve věku od 6–9 let existují s přípravkem NovoMix 30 omezené klinické zkušenosti (viz bod 5.1).

Pro použití přípravku NovoMix 30 u dětí ve věku do 6 let nejsou dostupné žádné údaje.

Přechod z jiných inzulínových přípravků

Při převodu pacienta z bifázického humánního inzulínu na NovoMix 30 začněte se stejnou dávkou a ve stejném režimu. Poté titrujte podle individuálních potřeb pacienta (viz výše doporučený titrační postup).

Během přechodu a několik týdnů poté je doporučeno pečlivé monitorování glukózy (viz bod 4.4).

Způsob podání

NovoMix 30 je bifázická suspenze inzulínového analogu inzulínu aspart. Suspenze obsahuje rychle působící a střednědobě působící inzulín aspart v poměru 30/70.

NovoMix 30 je určen **pouze** pro subkutánní podání.

NovoMix 30 je podáván subkutánně do stehna nebo břišní stěny. Pokud je to přijatelné, je možné ho aplikovat do oblasti hýždí nebo deltoidní oblasti. Injekční místa ve stejné oblasti je vždy třeba měnit rotačním způsobem, aby se snížilo riziko lipodystrofie a kožní amyloidózy (viz bod 4.4 a 4.8). Vliv různých míst vpichu na absorpci přípravku NovoMix 30 nebyl sledován. Trvání účinku se mění podle dávky, místa vpichu, prokrvení, teploty a fyzické aktivity.

NovoMix 30 má rychlejší nástup účinku než humánní bifázický inzulin a měl by být tedy obecně podáván bezprostředně před jídlem. Pokud je to nutné, může být NovoMix 30 podán i brzy po jídle.

Podrobný návod k použití viz příbalová informace.

NovoMix 30 Penfill

Podání s inzulinovými aplikátory

NovoMix 30 Penfill je určen k použití spolu s aplikátory Novo Nordisk a jehlami NovoFine nebo NovoTwist. NovoMix 30 Penfill je vhodný pouze pro subkutánní injekce aplikované pomocí pera pro opakované použití. Pokud je nutné podání pomocí stříkačky, je třeba použít injekční lahvičku.

NovoMix 30 FlexPen

Podání pomocí pera FlexPen

NovoMix 30 FlexPen je předplněné, barevně značené pero, které je určeno k použití spolu s jehlami NovoFine nebo NovoTwist. Dávky lze nastavit od 1 do 60 jednotek v přírůstcích po 1 jednotce. NovoMix 30 FlexPen je vhodný pouze pro subkutánní injekce. Pokud je nutné podání pomocí stříkačky, je třeba použít injekční lahvičku.

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

NovoMix 30 nesmí být podáván intravenózně, neboť to může vést k těžké hypoglykémii. Vyvarujte se intramuskulárního podání. NovoMix 30 není určen pro použití v inzulinových infuzních pumpách.

Před cestou mezi různými časovými pásmy by se pacient měl poradit s lékařem. Cestování mezi různými časovými pásmy může totiž znamenat, že pacient bude muset užívat inzulin a přijímat jídla v odlišných časech.

Hyperglykemie

Nedostatečné dávkování nebo přerušovaná léčba, zejména u diabetu 1. typu, může vést k hyperglykémii a diabetické ketoacidóze. První symptomy hyperglykemie se obvykle v průběhu hodin nebo dní stupňují. Mezi ně patří žízeň, zvýšená frekvence močení, nauzea, zvracení, ospalost, zarudlá suchá kůže, sucho v ústech, ztráta chuti k jídlu či acetonový zápach dechu. U diabetu 1. typu mohou vést neléčené hyperglykemické stavy až k diabetické ketoacidóze, která je potenciálně letální.

Hypoglykemie

Vynechání jídla nebo neplánovaná namáhavá fyzická aktivita mohou vést k hypoglykémii.

Hypoglykemie se může objevit, pokud je dávka inzulínu příliš vysoká ve vztahu k potřebě inzulínu. V případě hypoglykemie či podezření na hypoglykémii nesmí být NovoMix podáván. Poté co u pacienta dojde ke stabilizaci hladiny glukózy, měla by být zvážena úprava dávky (viz body 4.2, 4.8 a 4.9).

Ve srovnání s bifázickým humánním inzulinem může mít NovoMix 30 výraznější účinek na snížení

hladiny glukózy až 6 hodin po aplikaci. Toto je třeba u jednotlivých pacientů kompenzovat úpravou dávky inzulínu a/nebo příjmu jídla.

Pacienti, u kterých se kontrola diabetu výrazně zlepšila, např. při intenzifikované inzulínové terapii, mohou zaznamenat změnu obvyklých varovných příznaků hypoglykemie, a měli by být patřičně poučeni. U pacientů s dlouholetým diabetem mohou běžné varovné symptomy vymizet.

Přísnější kontrola hladiny glukózy může zvyšovat možnost vzniku hypoglykemických příhod, a proto je během intenzifikace dávky vyžadována speciální pozornost (viz bod 4.2).

Protože NovoMix 30 má být aplikován v těsné závislosti na jídle, je třeba zvážit rychlý nástup účinku u pacientů s doprovodnými nemocemi nebo při léčbě, během níž může být očekávána zpožděná absorpce jídla.

Přidružené onemocnění, zejména infekce a horečnaté stavy, obvykle zvyšují pacientovu potřebu inzulínu. Přidružené onemocnění ledvin, jater či onemocnění ovlivňující nadledviny, podvěsek mozkový nebo štítnou žlázu může vyžadovat změny v dávce inzulínu.

Pokud je pacient převeden na jiný typ inzulínových přípravků, může dojít ke změně či potlačení časných varovných příznaků hypoglykemie oproti těm, které se u pacienta projevovaly u předchozího inzulínu.

Převedení z jiných inzulínových přípravků

Převod pacienta na jiný typ nebo značku inzulínu by měl probíhat pod přísným lékařským dozorem. Změny v síle, značce (výrobce), typu, původu (zvířecí inzulín, humánní inzulín nebo analog inzulínu) a/nebo metodě výroby (rekombinantní DNA versus inzulín ze zvířecích zdrojů) mohou vést k potřebě změnit dávkování. Pacienti převádění na přípravek NovoMix 30 z jiných typů inzulínu mohou vyžadovat vyšší počet injekcí denně nebo změnu dávkování oproti jejich obvyklým inzulínovým léčivým přípravkům. Pokud je potřeba přizpůsobit dávkování, může k tomu dojít při první dávce nebo během prvních týdnů či měsíců.

Reakce v místě vpichu

Tak jako při každé léčbě inzulínem se mohou objevit reakce v místě vpichu, které se projevují bolestivostí, zarudnutím, kopřivkou, zánětem, podlitinami, otoky a svěděním. Pravidelné obměňování injekčního místa v rámci jedné oblasti snižuje riziko vzniku těchto reakcí. Reakce obvykle vymizí do několika dnů nebo týdnů. Ve vzácných případech si mohou reakce v místě vpichu vyžádat vysazení přípravku NovoMix 30.

Poruchy kůže a podkožní tkáň

Pacienti musí být poučeni, aby průběžně střídali místo vpichu za účelem snížení rizika vzniku lipodystrofie a kožní amyloidózy. Existuje možné riziko zpomalení absorpce inzulínu a zhoršení kontroly hladiny glukózy po vpíchnutí inzulínu do míst s těmito reakcemi. Byly hlášeny případy, kdy náhlá změna místa vpichu do nedotčené oblasti vedla k hypoglykémii. Po změně místa vpichu z dotčené do nedotčené oblasti se doporučuje monitorování glukózy v krvi a je možné zvážit úpravu dávky antidiabetik.

Kombinace přípravku NovoMix s pioglitazonem

Pokud byl pioglitazon užíván v kombinaci s inzulínem, byly hlášeny případy srdečního selhání a to zvláště u pacientů s rizikovými faktory pro vznik srdečního selhání. Tuto skutečnost je nutno vzít v úvahu, pokud je zvažována léčba pioglitazonem v kombinaci s přípravkem NovoMix. Pokud je tato kombinace použita, měli by být pacienti sledováni s ohledem na známky a příznaky srdečního selhání, zvýšení hmotnosti a edém. Pioglitazon by měl být vysazen, pokud se objeví jakékoliv zhoršení srdečních příznaků.

Zamezení náhodným záměnám/chybám v medikaci

Pacienti musí být poučeni, že mají před každou injekcí zkontrolovat štítek na inzulínu, aby se vyhnuli náhodné záměně přípravku NovoMix za jiné inzulínové přípravky.

Protilátky proti inzulínu

Podávání inzulínu může vyvolat tvorbu protilátek proti inzulínu. Ve vzácných případech může přítomnost těchto protilátek vyžadovat úpravu dávky inzulínu, aby se usměrnila tendence k hyper- či hypoglykémii.

Sledovatelnost

Aby se zlepšila sledovatelnost biologických léčivých přípravků má se přehledně zaznamenat název podaného přípravku a číslo šarže

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

U řady léčivých přípravků je známa interakce s glukózovým metabolismem.

Následující látky mohou snižovat pacientovu potřebu inzulínu:

Perorální antidiabetika, agonisté receptoru GLP-1, inhibitory monoaminooxidázy (MAO), beta-blokátory, angiotensin konvertujícího enzymu (ACE) inhibitory, salicyláty, anabolické steroidy a sulfonamidy.

Následující látky mohou zvyšovat pacientovu potřebu inzulínu:

Perorální kontraceptiva, thiazidy, glukokortikoidy, thyreoidální hormony, sympatomimetika, růstový hormon a danazol.

Beta-blokátory mohou zakrývat příznaky hypoglykemie.

Oktreotid/lanreotid mohou buď zvýšit, nebo snížit potřebu inzulínu.

Alkohol může zesílit nebo snížit hypoglykemický účinek inzulínu.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Klinické zkušenosti s užíváním přípravku NovoMix 30 v těhotenství jsou omezené.

Reprodukční studie na zvířatech neukázaly žádné rozdíly mezi inzulínem aspart a humánním inzulínem, co se týče embryotoxicity nebo teratogenity.

Obecně platí, že v průběhu celého těhotenství a při jeho plánování se doporučují intenzifikované kontroly hladin glukózy v krvi a monitorování těhotných diabetiček. Potřeba inzulínu obvykle v průběhu prvního trimestru klesne a následně se zvyšuje ve druhém a třetím trimestru. Po porodu se potřeba inzulínu rychle vrací na úroveň před těhotenstvím.

Kojení

Léčba přípravkem NovoMix 30 při kojení není omezena. Léčba kojících matek inzulínem nepředstavuje pro dítě žádné riziko. Dávkování přípravku NovoMix 30 však může vyžadovat úpravu.

Fertilita

Reprodukční studie se zvířaty neodhalily žádné rozdíly mezi inzulinem aspart a humánním inzulinem, co se týče fertility.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Pacientova schopnost koncentrace a reakce se může v důsledku hypoglykemie zhoršit. To může představovat riziko v situacích, kde jsou tyto schopnosti zvláště důležité (např. řízení vozu nebo obsluha strojů).

Pacienti by měli být poučeni o opatřeních, jak se vyvarovat vzniku hypoglykemie během řízení či během obsluhy strojů. Je to důležité zvláště u pacientů, kteří mají slabé nebo žádné varovné příznaky hypoglykemie nebo kteří mají časté epizody hypoglykemie. V těchto případech je třeba vhodnost řízení či obsluhy strojů zvážit.

4.8 Nežádoucí účinky

Souhrn bezpečnostního profilu

Nežádoucí účinky pozorované u pacientů užívajících NovoMix jsou převážně způsobeny farmakologickým efektem inzulinu aspart.

Nejčastěji hlášeným nežádoucím účinkem během léčby je hypoglykemie. Frekvence výskytu hypoglykemie se mění s populací pacientů, dávkovacím režimem a úrovní glykemické kontroly (viz Popis vybraných nežádoucích účinků níže).

Na počátku inzulinové léčby se mohou vyskytnout poruchy refrakce, edém a reakce v místě vpichu (bolest, zarudnutí, kopřivka, zánět, podlitiny, otoky a svědění v místě vpichu). Tyto reakce jsou obvykle přechodné povahy. Rychlé zlepšení hladiny glukózy v krvi může být spojeno s akutní bolestivou neuropatií, která je obvykle reverzibilní. Intenzifikace inzulinové terapie s prudkým zlepšením glykemické kontroly může být spojena s přechodným zhoršením diabetické retinopatie, zatímco dlouhodobé zlepšení glykemické kontroly snižuje riziko progresu diabetické retinopatie.

Seznam nežádoucích účinků v tabulce

Nežádoucí účinky uvedené níže jsou založeny na údajích z klinických studií a jsou klasifikovány podle MedDRA frekvence výskytu a třídy orgánových systémů. Frekvence výskytu jsou definovány podle následující konvence: Velmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), méně časté ($\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$), vzácné ($\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1\ 000$), velmi vzácné ($< 1/10\ 000$), není známo (z dostupných údajů nelze určit).

Poruchy imunitního systému	Méně časté – Kopřivka, vyrážky, erupce
	Velmi vzácné – Anafylaktické reakce*
Poruchy metabolismu a výživy	Velmi časté – Hypoglykemie*
Poruchy nervového systému	Vzácné – Periferní neuropatie (bolestivá neuropatie)
Poruchy oka	Méně časté – Poruchy refrakce
	Méně časté – Diabetická retinopatie
Poruchy kůže a podkožní tkáň	Méně časté – Lipodystrofie*
	Není známo – Kožní amyloidóza*†

Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Méně časté – Otoky
	Méně časté – Reakce v místě vpichu

* viz Popis vybraných nežádoucích účinků

† Nežádoucí účinky z postmarketingových zdrojů.

Popis vybraných nežádoucích účinků

Anafylaktické reakce:

Vznik generalizovaných hypersenzitivních reakcí (zahrnujících generalizované kožní vyrážky, svědění, pocení, gastrointestinální obtíže, angioneurotický edém, obtížné dýchání, palpitace a pokles krevního tlaku) je velmi vzácný, avšak může být potenciálně život ohrožující.

Hypoglykemie:

Nejčastěji hlášeným nežádoucím účinkem je hypoglykemie. Může nastat v případech, kdy je dávka inzulínu příliš vysoká vzhledem k inzulínové potřebě. Těžká hypoglykemie může vést k bezvědomí a/nebo křečím a může vyústit v přechodné nebo trvalé poškození mozkových funkcí nebo dokonce vést ke smrti. Příznaky hypoglykemie se obvykle objevují náhle. Mohou zahrnovat studený pot, chladnou bledou pokožku, únavu, nervozitu nebo třes, úzkost, neobvyklou vyčerpanost nebo slabost, zmatenost, potíže s koncentrací, ospalost, velký hlad, změny vidění, bolest hlavy, nauzeu a palpitaci.

V klinických studiích se frekvence výskytu hypoglykemií měnila s populací pacientů, dávkovacím režimem a úrovní glykemické kontroly. Během klinických studií se celkový výskyt hypoglykemií nelišil u pacientů léčených inzulínem aspart ve srovnání s humánním inzulínem.

Poruchy kůže a podkožní tkáň

V místě vpichu se může vyvinout lipodystrofie (zahrnující lipohypertrofii, lipoatrofii) a kožní amyloidóza vedoucí ke zpomalení lokální absorpce inzulínu. Průběžná střídání místa vpichu v dané oblasti aplikace může pomoci omezit tyto reakce nebo jim předejít (viz vod 4.4).

Pediatrická populace

Na základě zdrojů z postmarketingového sledování a z klinických studií nenaznačují frekvence, typ a závažnost nežádoucích účinků, pozorovaných u pediatrické populace, jakékoliv rozdíly oproti širším zkušenostem v obecné populaci.

Další populační specifika

Na základě zdrojů z postmarketingového sledování a z klinických studií nenaznačují frekvence, typ a závažnost nežádoucích účinků, pozorovaných u starších pacientů a u pacientů s poruchou funkce ledvin či jater, jakékoliv rozdíly oproti širším zkušenostem v obecné populaci.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v [Dodatku V](#).

4.9 Předávkování

Specifické předávkování inzulínem nelze definovat, ovšem v následných stádiích se může vyvinout hypoglykemie, pokud jsou pacientovi podány dávky, které jsou vzhledem k jeho potřebě inzulínu příliš vysoké:

- Mírné hypoglykemické příhody mohou být léčeny perorálním podáním glukózy nebo potravin

obsahujících cukr. Proto se diabetikům doporučuje, aby s sebou vždy nosili potraviny s obsahem cukru.

- Těžké hypoglykemické příhody, při kterých pacient upadl do bezvědomí, mohou být léčeny intramuskulárním nebo subkutánním podáním glukagonu (0,5 až 1 mg) zaškolenou osobou nebo intravenózní aplikací glukózy zdravotnickým pracovníkem. Glukózu je nutno podat intravenózně i v případě, jestliže pacient nereaguje na glukagon do 10 až 15 minut. Po návratu pacienta k vědomí se doporučuje podat mu perorálně sacharidy jako prevenci relapsu.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: antidiabetika. Inzuliny a analogy střednědobě nebo dlouze působící v kombinaci s rychle působícími, k injekční aplikaci. ATC kód: A10AD05.

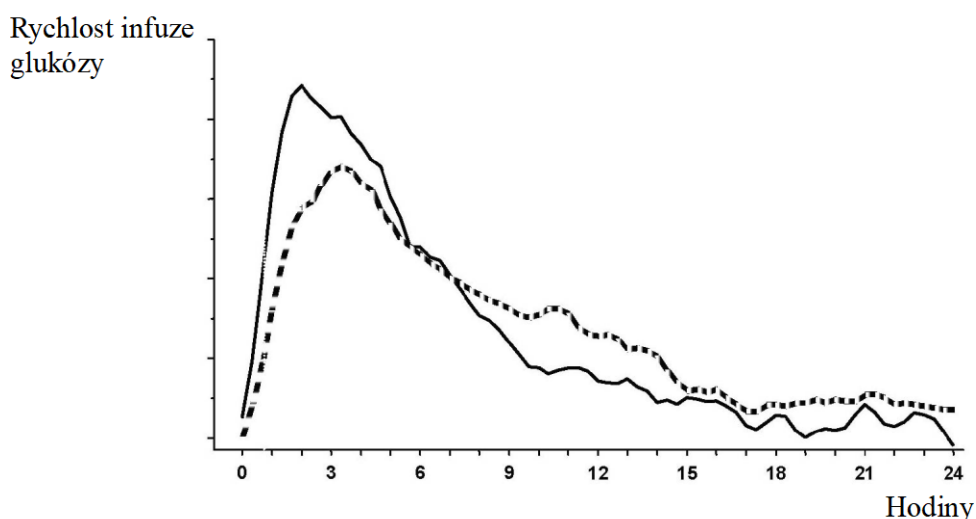
NovoMix 30 je bifázická suspenze 30 % rozpustného inzulínu aspart (rychle působícího analogu humánního inzulínu) a 70 % krystalického protaminového inzulínu aspart (střednědobě působícího analogu humánního inzulínu).

Mechanismus účinku a farmakodynamické účinky

Účinek inzulínu aspart na pokles hladiny glukózy v krvi je důsledkem usnadněného vychytávání glukózy a následné vazby inzulínu na receptory ve svalových a tukových buňkách a současně inhibice uvolňování glukózy z jater.

NovoMix 30 je bifázický inzulín, který obsahuje 30 % rozpustného inzulínu aspart. Tento má rychlý nástup účinku, takže dovoluje podání v těsnější závislosti na jídle (rozmezí 0 až 10 minut od jídla) ve srovnání s rozpustným humánním inzulínem. Krystalická část (70 %) je tvořena krystalickým protaminovým inzulínem aspart, jehož profil účinku se podobá profilu humánního NPH inzulínu.

Je-li NovoMix 30 aplikován subkutánně, nástup účinku nastává v průběhu 10 až 20 minut po injekci. Maximálního účinku je dosaženo za 1 až 4 hodiny po injekci. Účinek trvá až 24 hodin (obrázek 1).



Obrázek 1: Profil aktivity přípravku NovoMix 30 (—) a bifázického humánního inzulínu 30 (---) u zdravých subjektů.

Klinická účinnost a bezpečnost

V 3 měsíční klinické studii u pacientů s diabetem 1. a 2. typu byla kontrola glykosylovaného hemoglobinu při léčbě přípravkem NovoMix 30 stejná, jako při léčbě bifázickým humánním

inzulinem 30. Inzulin aspart je ekvipotentní s humánním inzulinem na molární bázi. V porovnání s bifázickým humánním inzulinem 30 vedlo podávání přípravku NovoMix 30 před snídaní a večerí k nižší postprandiální hladině glukózy v krvi po obou jídlech (snídaně a večeře).

Meta-analýza zahrnující devět studií s pacienty s diabetem 1. typu i s diabetem 2. typu prokázala, že hladina glukózy v krvi nalačno byla vyšší u pacientů léčených přípravkem NovoMix 30 než u pacientů léčených bifázickým humánním inzulinem 30.

V jedné klinické studii bylo 341 pacientů s diabetem 2. typu randomizováno buď pouze s přípravkem NovoMix 30 nebo v kombinaci s metforminem nebo v kombinaci metformin společně se sulfonylureou. Primární účinnost - HbA_{1c} po 16 týdnech léčby se nelišila mezi pacienty léčenými přípravkem NovoMix 30 v kombinaci s metforminem a pacienty léčenými metforminem a sulfonylureou. V této studii mělo 57 % pacientů výchozí hodnotu HbA_{1c} nad 9 %; u pacientů léčených přípravkem NovoMix 30 v kombinaci s metforminem došlo k významnému snížení hodnoty HbA_{1c} ve srovnání s pacienty léčenými kombinací metformin a sulfonylurea.

V jedné klinické studii byli pacienti s diabetem 2. typu, kteří nebyli dostatečně kompenzováni samotnými perorálními antidiabetiky, randomizováni v jedné větvi s přípravkem NovoMix 30 podávaným 2x denně (117 pacientů) a ve druhé větvi s inzulinem glargin podávaným 1x denně (116 pacientů). Po 28 týdnech léčby při dodržování dávkovacího postupu popsaného v bodě 4.2 bylo průměrné snížení HbA_{1c} u přípravku NovoMix 30 rovno 2,8 % (průměrná výchozí hodnota = 9,7 %). U přípravku NovoMix 30 dosáhlo 66 % a 42 % pacientů úrovně HbA_{1c} pod 7 % respektive 6,5 % a průměrná hodnota FPG byla snížena přibližně o 7 mmol/l (z výchozí hodnoty 14,0 mmol/l na 7,1 mmol/l).

U pacientů s diabetem 2. typu meta-analýza prokázala snížené riziko celkových nočních hypoglykemických příhod a závažných hypoglykemií u přípravku NovoMix 30 ve srovnání s bifázickým humánním inzulinem 30. Riziko celkových hypoglykemických příhod v denní době bylo u pacientů léčených přípravkem NovoMix 30 zvýšené.

Pediatrická populace

Byla prováděna 16týdenní klinická studie, která srovnávala kompenzaci postprandiální glykémie přípravkem NovoMix 30 s kompenzací humánním inzulinem/bifázickým humánním inzulinem 30 v obou případech podávanými ve vztahu k příjmu jídla a v kombinaci s inzulinem NPH podávaným před spaním, a to u 167 pacientů ve věku 10 až 18 let. Průměrná hodnota HbA_{1c} zůstala během studie u obou léčených skupin podobná jako základní hodnota a v počtu hypoglykemií nebylo rozdílu mezi přípravkem NovoMix 30 nebo bifázickým humánním inzulinem 30.

V menší a mladší skupině (54 pacientů, věkové rozmezí 6–12 let) léčené ve dvojité zaslepené zkřížené klinické studii (12 týdnů trvání každé léčby) byly počet hypoglykemických epizod i zvýšení hladiny postprandiální glykémie významně nižší u přípravku NovoMix 30 ve srovnání s bifázickým humánním inzulinem 30. Konečná hodnota HbA_{1c} byla ve skupině léčené bifázickým humánním inzulinem 30 významně nižší v porovnání s přípravkem NovoMix 30.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce, distribuce a eliminace

Substituce aminokyseliny prolinu kyselinou asparagovou v inzulinu aspart na pozici B28 snižuje tendenci ke tvorbě hexamerů tak, jak to bylo pozorováno u rozpustného humánního inzulinu. Inzulin aspart v rozpustné fázi přípravku Novo Mix 30 tvoří 30 % celkového inzulinu, který se ze subkutánní vrstvy vstřebává rychleji, než rozpustná složka bifázického humánního inzulinu. Zbývajících 70 % tvoří krystalická forma krystalický protaminový inzulin aspart, který má prodloužený absorpční profil podobný humánnímu NPH inzulinu.

Maximální koncentrace inzulinu v séru je u přípravku NovoMix 30 v průměru o 50 % vyšší než u bifázického humánního inzulinu 30. Čas potřebný k dosažení maximální koncentrace je v průměru

poloviční než u bifázického humánního inzulínu 30. U zdravých dobrovolníků bylo dosaženo průměrné maximální koncentrace v séru 140 ± 32 pmol/l asi 60 minut po subkutánní aplikaci dávky 0,20 jednotky/kg tělesné hmotnosti. Průměrný poločas ($t_{1/2}$) přípravku NovoMix 30, odrážející absorpční rychlost frakce vázané na protamin, byl asi 8–9 hodin. Hladina inzulínu v séru se vrátila na bazální hodnotu za 15–18 hodin po subkutánní dávce. U pacientů s diabetem 2. typu bylo maximální koncentrace dosaženo za 95 minut po aplikaci dávky a nejméně za 14 hodin po aplikaci dávky byly koncentrace v séru měřitelné.

Zvláštní skupiny pacientů

Farmakokinetika přípravku NovoMix 30 nebyla sledována u starších pacientů ani u pacientů s poruchou funkce ledvin nebo jater.

Pediatrická populace

Farmakokinetika přípravku NovoMix 30 nebyla u dětí nebo dospívajících sledována. Avšak u dětí (6–12 let) a dospívajících (13–17 let) s diabetem 1. typu byly sledovány farmakokinetické a farmakodynamické vlastnosti rozpustného inzulínu aspart. V obou věkových skupinách byl inzulín aspart rychle absorbován s podobným t_{max} jako u dospělých. Nicméně C_{max} se v jednotlivých věkových skupinách odlišovala, s důrazem na důležitost individuální titrace inzulínu aspart.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Neklinické údaje získané na základě konvenčních farmakologických studií bezpečnosti, toxicity po opakovaném podávání, genotoxicity a reprodukční a vývojové toxicity neodhalily žádné zvláštní riziko pro člověka.

Při zkouškách *in vitro*, včetně vazby na inzulínová a IGF-1 receptorová místa a účinků na buněčný růst, se inzulín aspart choval podobně jako humánní inzulín. Studie také ukazují, že disociace inzulínu aspart z vazby na inzulínových receptorech je ekvivalentní humánnímu inzulínu.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Glycerol
Fenol
Metakresol
Chlorid zinečnatý
Dihydrát hydrogenfosforečnanu sodného
Chlorid sodný
Protamin-sulfát
Kyselina chlorovodíková (pro úpravu pH)
Hydroxid sodný (pro úpravu pH)
Voda pro injekci

6.2 Inkompatibility

Studie kompatibility nejsou k dispozici, a proto tento léčivý přípravek nesmí být mísen s žádnými dalšími léčivými přípravky.

6.3 Doba použitelnosti

Před otevřením: 2 roky.

Během používání nebo pokud NovoMix nosíte jako zásobní: přípravek smí být uchováván maximálně 4 týdny.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Před otevřením: uchovávejte v chladničce (2 °C – 8 °C). Neuchovávejte v blízkosti chladicího zařízení. Chraňte před mrazem.

NovoMix 30 Penfill

Během používání nebo pokud NovoMix nosíte jako zásobní: uchovávejte při teplotě do 30 °C. Chraňte před chladem. Chraňte před mrazem.

Uchovávejte zásobní vložku v krabičce, aby byl přípravek chráněn před světlem.

NovoMix 30 FlexPen

Během používání nebo pokud NovoMix nosíte jako zásobní: uchovávejte při teplotě do 30 °C. Chraňte před chladem. Chraňte před mrazem.

FlexPen uchovávejte s nasazeným krytem, aby byl přípravek chráněn před světlem.

6.5 Druh obalu a obsah balení

NovoMix 30 Penfill

3 ml suspenze v zásobní vložce (sklo třídy I), s pístem (bromobutyl) a pryžovým uzávěrem (bromobutyl/polyisopren). V zásobní vložce je umístěna skleněná kulička, která usnadňuje promíchávání.

Velikosti balení jsou 5 a 10 zásobních vložek. Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

NovoMix 30 FlexPen

3 ml suspenze v zásobní vložce (sklo třídy I), s pístem (bromobutyl) a pryžovým uzávěrem (bromobutyl/polyisopren) v jednorázovém vícedávkovém předplněném peru zhotoveném z polypropylenu. V zásobní vložce je umístěna skleněná kulička, která usnadňuje promíchávání.

Velikosti balení jsou 1 (včetně jehel nebo bez jehel), 5 (bez jehel) a 10 (bez jehel) předplněných per. Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Po vyjmutí přípravku NovoMix 30 Penfill nebo NovoMix 30 FlexPen z chladničky je před promícháním inzulínu dle instrukcí pro první použití doporučeno nechat NovoMix 30 Penfill nebo NovoMix 30 FlexPen ohřát na pokojovou teplotu.

Tento léčivý přípravek nepoužívejte, pokud si všimnete, že po promíchání tekutina není vodná, stejnoměrně bílá a zakalená.

Pacientovi je třeba zdůraznit, že těsně před použitím je nutné suspenzi přípravku NovoMix 30 promíchat.

NovoMix 30, který zmrzl, nesmí být použit.

Pacient musí být poučen o tom, že po každé aplikaci musí použítou jehlu vyhodit.

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

Jehly, zásobní vložky a předplněná pera nesmí být s nikým sdíleny.

Zásobní vložka se nesmí znovu plnit.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLA

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. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 1. srpna 2000
Datum posledního prodloužení registrace: 2. července 2010

10. DATUM REVIZE TEXTU

05/2023

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské
lékové agentury <http://www.ema.europa.eu/>