

ЗБИРЕН ИЗВЕШТАЈ СО ОСОБИНТЕ НА ЛЕКОТ

1. ИМЕ НА МЕДИЦИНСКИОТ ПРОИЗВОД

НовоМикс® 30 Пенфил® 100 единици/ml, суспензија за инјектирање во патрон.
НовоМикс® 30 ФлексПен® 100 единици/ml, суспензија за инјектирање во наполнето инсулинско пенкало.

2. КВАЛИТАТИВЕН И КВАНТИТАТИВЕН СОСТАВ

НовоМикс® 30 Пенфил®

1 ml од суспензијата содржи 100 единици солубилен инсулин аспарт*/протамин-кристализиран инсулин аспарт* во однос 30/70 (еквивалентно на 3,5mg). 1 патрон содржи 3 ml еквивалентни на 300 единици.

НовоМикс® 30 ФлексПен®

1 ml од суспензијата содржи 100 единици солубилен инсулин аспарт*/протамин-кристализиран инсулин аспарт* во однос 30/70 (еквивалентно на 3,5mg). 1 однапред наполнето пенкало содржи 3 ml еквивалентни на 300 единици.

* Инсулин аспарт произведен од *Saccharomyces cerevisiae* со рекомбинантна ДНК технологија.

За целосната листа со помошни супстанции видете го делот 6.1.

3. ФАРМАЦЕВТСКА ФОРМА

Суспензија за инјектирање.

Суспензијата е заматена, бела и водеста.

4. КЛИНИЧКИ ОСОБЕНОСТИ

4.1. Терапевтски индикации

НовоМикс® 30 е индициран за третман на дијабетес мелитус кај возрасни, адолесценти и деца на возраст од 10 години и повеќе.

4.2. Позологија и начин на примена

Позологија

Потентноста на инсулинските аналози, вклучително и инсулин аспарт, се изразува во единици, додека потентноста на хуманиот инсулин се изразува во меѓународни единици.



Дозирањето на НовоМикс® 30 е индивидуално и се определува согласно потребите на пациентот. За да се постигне оптимална контрола на гликемијата, се препорачува следење на гликемијата и прилагодување на инсулинската доза.

Кај пациенти со дијабетес тип 2, НовоМикс® 30 може да се дава како монотерапија. НовоМикс® 30 може да се дава и во комбинација со орални антидијабетици и/или GLP-1 рецептор агонисти. Кај пациенти со дијабетес тип 2, препорачана почетна доза на НовоМикс® 30 е 6 единици при појадок и 6 единици при вечера (вечерен оброк). НовоМикс® 30 може да биде инициран и еднаш дневно со 12 единици при вечера (вечерен оброк). Кога НовоМикс® 30 се употребува еднаш дневно, генерално се препорачува да се премине на два пати дневно дозирање кога се достигнува доза од 30 единици со делење на дозата на еднакви утрински и вечерни дози. Доколку два пати дневно дозирање со НовоМикс® 30 резултира со повторувачки дневни хипогликемиски епизоди, утринската доза може да биде поделена на утринска доза и доза за време на ручек (три пати дневно дозирање).

Следново дозно упатство се препорачува за подесување на дозата:

Ниво на гликемија пред оброк		Подесување на дозата на НовоМикс® 30
< 4.4 mmol/l	< 80 mg/dl	- 2 единици
4.4 – 6.1 mmol/l	80 – 110 mg/dl	0
6.2 – 7.8 mmol/l	111 – 140 mg/dl	+ 2 единици
7.9 – 10 mmol/l	141 – 180 mg/dl	+ 4 единици
> 10 mmol/l	> 180 mg/dl	+ 6 единици

Најниската од гликемиите пред оброк од трите мерења од претходните денови треба да биде користена. Дозата не треба да се зголемува доколку се појави хипогликемија во овие денови. Подесувањето на дозата може да биде направено еднаш неделно сè додека посакуваниот HbA_{1c} не се постигне. Нивоата на гликемија пред оброк треба да се користат при евалуација на адекватноста на дадената доза.

Кај пациенти со дијабетес тип 2, се препорачува 20% намалување на дозата за пациенти со HbA_{1c} помало од 8% кога GLP-1 рецепторен агонист се додава на НовоМикс® 30, за да се намали ризикот од хипергликемија. За пациенти со HbA_{1c} поголемо од 8% треба да се земе предвид намалување на дозата. Последователно, дозирањето може да се прилагоди индивидуално.

Кај пациенти со дијабетес тип 1 индивидуалната потреба од инсулин вообичаено е меѓу 0.5 и 1.0 единица/kg/ден и таа може да биде во целост или делумно задоволена со НовоМикс® 30.

Прилагодување на дозата може да биде потребно доколку пациентите имаат зголемена физичка активност, ја смениле вообичаената диета или во тек на придружна болест.

Посебни популации

Постари лица (≥65 години возраст)

НовоМикс® 30 може да се употребува кај постарите пациенти, сепак, искуството од користење на НовоМикс® 30 во комбинација со орални антидијабетски медицински производи кај пациенти постари од 75 години е ограничено.

Кај постари пациенти, треба да се зајакне контролата на гликемијата и да се прилагоди дозата на инсулин аспарт на индивидуална основа.

Ренални и хепатални оштетувања



Реналните и хепаталните оштетувања може да ја намалат потребата на пациентот од инсулин.

Кај пациенти со ренални или хепатални оштетувања, надзорот врз гликемијата треба да се интензивира и дозата на инсулин аспарт да се прилагоди на индивидуална основа.

Педијатриска популација

НовоМикс® 30 може да се употребува кај адолесценти и деца на возраст од 10 години па нагоре, кога се преферира однапред подготвена инсулинска мешавина. Постојат ограничени клинички искуства со НовоМикс® 30 кај деца на возраст од 6 до 9 години (види го делот 5.1).

Не постојат податоци за НовоМикс® 30 кај деца на возраст под 6 години.

Трансфер од други инсулински медицински производи.

Кога се прави трансфер на пациент од бифазни хумани инсулини на НовоМикс® 30, прво се почнува со истиот дозен режим. Потоа се титрира согласно индивидуалните потреби (видете го упатството за титрација во табелата погоре).

Се препорачува внимателно следење на гликемијата за време на трансферот и првите неколку седмици потоа (види го делот 4.4).

Метод на администрација

НовоМикс® 30 е бифазна суспензија на инсулинскиот аналог, инсулин аспарт. Суспензијата содржи брзо-дејствувачки инсулин и средно-дејствувачки инсулин аспарт во однос 30/70.

НовоМикс® 30 е **само** за супкутана администрација.

НовоМикс® 30 се дава супкутано со инјекција во надколеницата или во абдоминалниот сид. Доколу е погодно, може да се искористат и глутеалната и делтоидната регија. Местото на инјектирање треба да се менува во рамки на една регија за да се намали ризикот од липодистрофија и кожна амилоидоза (погледнете го делот 4.4 и 4.8). Влијанието на различните места на инјектирање врз апсорпцијата на НовоМикс® 30 не е истражувано. Како што е случај со сите инсулински медицински производи, траењето на дејството ќе варира согласно дозата, местото на инјектирање, протокот на крв, температурата и нивото на физичка активност.

НовоМикс® 30 има побрз почеток на дејство отколку бифазниот хуман инсулин и во принцип треба да се дава непосредно пред оброк. Кога е потребно, НовоМикс® 30 може да се дава по оброк.

За подетални инструкции за употреба, Ве молам погледнете го упатството за употреба.

НовоМикс® 30 Пенфил®

Администрација со системи за испорака на инсулин

НовоМикс® 30 Пенфил® е дизајниран за употреба со системи за испорака на инсулин на Ново Нордиск и НовоФаин® или НовоТвист®. НовоМикс® 30 Пенфил® е соодветен само за супкутана инјекција со пенкило за повеќекратна употреба. Доколку е потребно да се аплицира со шприц, треба да се употребува вијала.

НовоМикс® 30 ФлексПен®

Администрација со ФлексПен®



НовоМикс® 30 ФлексПен® е претходно наполнето пенкало (кодиран во боја) дизајнирано за употреба со НовоФаин® или НовоТвист® игли. ФлексПен® испорачува од 1 до 60 единици во поделоци од по 1 единица. НовоМикс® 30 ФлексПен® е соодветен само за супкутана инјекција. Доколку е потребно да се аплицира со шприц, треба да се употребува вијала.

4.3 Контраиндикации

Хиперсензитивност на активната супстанција или на која било од помошните супстанции набројани во дел 6.1.

4.4 Посебни предупредувања и мерки на особена претпазливост при употреба

НовоМикс® 30 не смее да се администрира интравенски, затоа што може да доведе до тешка хипогликемија. Интрамускулната администрација треба да се избегнува. НовоМикс® 30 не треба да се употребува со инсулински инфузии пумпи.

Пред да патува помеѓу временски зони, пациентот треба да побара лекарски совет, бидејќи тоа може да значи дека пациентот ќе треба да зема инсулин и да јаде во различно време.

Хипергликемија

Несоодветното дозирање или прекин на третманот, особено кај дијабетес тип 1, може да доведе до хипергликемија и дијабетична кетоацидоза. Вообичаено, првите знаци на хипергликемија се развиваат постепено во тек на часови или денови. Тие вклучуваат жед, зачестено мокрење, гадење, повраќање, зашеметеност, сувост на кожата, сувост во устата, губење на апетит како и ацетонски здив. Кај дијабетесот тип 1, доколку не се третира хипергликемијата, може да доведе до дијабетична кетоацидоза, што е потенцијално смртоносно.

Хипогликемија

Пропуштањето на оброк или непланирана, напорна физичка активност може да доведе до хипогликемија.

Хипогликемијата може да настане во случај инсулинската доза да е премногу висока во однос на потребниот инсулин. Во случај на хипогликемија или при сомнение за хипогликемија, НовоМикс® 30 не смее да се инјектира. По стабилизација на гликемијата на пациентот, треба да се пристапи кон прилагодување на дозата (видете ги делот 4.2, 4.8 и 4.9).

Во споредба со бифазниот хуман инсулин, НовоМикс® 30 може да има поизразен ефект на намалување на гликемијата до 6 часа по инјектирање. Ова може да треба да се компензира кај поединците, преку прилагодување на инсулинската доза и/или земањето храна.

Пациентите чија што контрола на гликемијата е значително подобрена, на пр. преку интензивирана инсулинска терапија, може да почувствуваат промена во нивните вообичаени предупредувачки симптоми на хипогликемија и треба да бидат соодветно советувани. Вообичаените симптоми можат да исчезнат кај пациенти кои долго време имаат дијабетес.



Построгата контрола на гликемијата може да го зголеми потенцијалот за хипогликемиски епизоди и затоа е потребно посебно внимание за време при интензивирање на дозата, како што е објаснето во делот 4.2.

Со оглед на тоа што НовоМикс® 30 треба да се применува во непосредна врска со оброкот, треба да се земе предвид брзиот почеток на дејство кај пациентите со придружни заболувања или терапии, каде што може да се очекува одложена апсорпција на храната.

Придружните заболувања, особено инфекциите, и состојбите со покачена телесна температура, обично ја зголемуваат потребата на пациентите од инсулин. Придружните заболувања на бубрезите, црниот дроб или заболувања кои влијаат врз надбубрежната жлезда, хипофизата или тироидната жлезда, може да доведат до потреба од промена во инсулинската доза.

Кога пациентите се префрлуваат помеѓу различни типови на инсулински медицински препарати, раните предупредувачки симптоми на хипогликемија можат да се променат или да бидат помалку нагласени од оние што пациентите ги почувствувале со претходниот инсулин.

Префрлување на пациентот од друг инсулин

Префрлувањето на пациентот од еден на друг тип или марка инсулин треба да се изведе под строг лекарски надзор. Промената на јачината, марката (производителот), типот, потеклото (животински инсулин, хуман инсулин или инсулински аналог) и/или методот на производство (рекомбинантна ДНК наспроти инсулин од животинско потекло) може да доведе до промена на дозата. Пациентите префрлени на НовоМикс® 30 од друг тип на инсулин може да имаат потреба од до зголемување на бројот на дневните инјекции или промена на дозата во однос на таа што е користена со нивните вообичаени инсулински медицински препарати. Ако е потребно прилагодување на дозата, тоа може да се направи со првата доза или во текот на првите неколку недели или месеци.

Реакции на местото на инјектирање

Како и со секоја друга инсулинска терапија, реакциите на местата на инјектирање може да се појават вклучувајќи болка, црвенило, осип, воспаление, модринки, оток и чешање. Континуираното ротирање на местата на инјектирање во дадена регија го намалува ризикот од развивање на овие реакции. Реакциите вообичаено се повлекуваат од неколку дена до неколку недели. Во ретки случаи, реакциите на местата на инјектирање може да побараат дисконтинуација на терапијата со НовоМикс® 30.

Нарушувања на кожата и поткожното ткиво

Пациентите мора да бидат советувани да вршат континуирана ротација на местото на инјектирање за да го намалат ризикот од развој на липодистрофија и кожна амилоидоза. Постои потенцијален ризик од одложена апсорпција на инсулинот и влошена гликемиска контрола по инсулински инјекции на места со овие реакции. Пријавено е дека ненадејна промена на местото на инјектирање во место коешто не е афектирано може да резултира со хипогликемија. Се препорачува следење на нивото на шеќерот во крвта по промена на местото на инјектирање од афектирано место во место коешто не е афектирано и може да се земе предвид прилагодување на дозата на антидиабетичните лекови.



Анималните репродуктивни студии не открија никакви разлики помеѓу insulin aspart и хуманиот инсулин во однос на ембриотоксичноста или тератогеноста.

Генерално, во текот на бременоста и при планирањето на бременоста се препорачува интензивизирана гликемиска контрола и следење на бремените жени со дијабетес. Потребите од инсулин обично се намалуваат во првиот триместар, а потоа се зголемуваат во текот на вториот и третиот триместар. По породувањето, потребите од инсулин рапидно се враќаат на нивото пред бременоста.

Доење

Нема ограничувања во однос на третманот со НовоМикс® 30 за време на доењето. Инсулинскиот третман на мајката што дои не претставува никаков ризик за бебето. Сепак, дозата на НовоМикс® 30 можеби ќе треба да се прилагоди.

Плодност

Анималните репродуктивни студии не открија разлики помеѓу инсулин аспарт и хуман инсулин во однос на плодноста.

4.7 Влијание врз способноста за возење и користење машини

Способноста на пациентот да се концентрира и реагира може да биде нарушена како резултат на хипогликемија. Ова може да претставува ризик во ситуации каде овие способности се од особено значење (на пример, возење автомобил или управување со машина).

На пациентите треба да им се советува да преземат мерки на претпазливост за да избегнат хипогликемија за време на возење или управување со машини. Ова е особено важно за оние што имаат намалена или отсутна свесност за предупредувачките знаци на хипогликемија или имаат чести епизоди на хипогликемија. Во овие околности треба да се разгледа дали да се препорача возење или управување со машини.

4.8 Несакани дејства

Резиме на безбедносниот профил

Несаканите дејства од лекот забележани кај пациенти кои употребуваат НовоМикс® 30 се главно поради фармаколошкиот ефект на инсулин аспарт.

Хипогликемијата, генерално е најчесто несакано дејство кое се јавува. Зачестеноста на хипогликемијата варира кај различната популација на пациенти, дозни режими и нивоа на контрола на гликемијата, ве молиме видете Описот на селектирани несакани реакции, подолу.

На почетокот на инсулинскиот третман, можно е да се јават рефракторни аномалии, едем и реакции на местото на инјектирање (болка, црвенило, осип, воспаление, модринки, оток и чешање на местото на инјектирање), но овие реакции најчесто се транзиторни. Брзото подобрување на контролата на гликемијата може да е поврзано со акутна болна невропатија, што обично е реверзибилно. Интензивирање на инсулинската терапија со цел да се подобруваат гликемиската контрола може да се поврзе со привремено влошување на дијабетичната ретинопатија, додека долготрајното подобрување на гликемиската контрола намалува ризикот од прогресија на дијабетичната ретинопатија.



Табеларна листа на несакани реакции

Несаканите дејства кои се наведени подолу се класифицирани според честотата во MedDRA и Систем Орган класа. Категориите на честота се дефинирани според следнава конвенција: Многу чести ($>1/10$), чести ($>1/100$ до $<1/10$), невообичаени ($>1/1000$ до $<1/100$); ретки ($>1/10000$ до $<1/1000$), многу ретки ($<1/10000$), непознати (не може да се процени врз основа на расположливите податоци).

Нарушувања на имуниот систем	Невообичаени – Уртикарија, осип, ерупции Многу ретки – Анафилактички реакции*
Нарушувања на метаболизмот и исхраната	Многу чести – Хипогликемија*
Нарушувања на нервниот систем	Ретки – Периферна невропатија (болна невропатија)
Нарушувања на видот	Невообичаени – Рефракциони нарушувања Невообичаени – дијабетична ретинопатија
Нарушување на кожата и поткожното ткиво	Невообичаено – Липодистрофија*
	Невообичаено – Кожна амилоидоза [†]
Општи нарушувања и состојби на местото на администрација	Невообичаено – Едем
	Невообичаено – Реакции на место на инјектирање

*Види Описот на селектирани несакани реакции.

[†]ADR од постмаркетиншки извори.

Опис на селектирани несакани реакции

Анафилактички реакции:

Симптоми на генерализирана хиперсензитивност (вклучително генерализиран кожен осип, чешање, потење, гастроинтестинални тегоби, ангионевротски едем, тешкотии во дишењето, палпитации и намалување на крвниот притисок) се многу ретки, но може да бидат потенцијално опасни по животот.

Хипогликемија:

Најчесто пријавувана несакана реакција е хипогликемија. Таа може да настапи во случај инсулинската доза да е премногу висока во однос на потребите од инсулин. Тешката хипогликемија може да доведе до безсознание и/или конвулзии и може да резултира со привремено или трајно оштетување на мозочната функција, па дури и до смрт. Симптомите на хипогликемија обично настапуваат наеднаш. Тие може да вклучуваат препотување со студена пот, студена бледа кожа, замор, нервоза и тремор, анксиозност, невообичаен замор или слабост, збунетост, тешкотии во концентрацијата, вртоглавица, чувство на ексесивна глад, промени во видот, главоболка, гадење и палпитација.

При клинички студии зачестеноста на хипогликемијата варира помеѓу популацијата на пациенти, дозни режими и ниво на гликемиската контрола. За време на клиничките студии, стапката на севкупни хипогликемии не се разликуваше помеѓу пациентите третирани со инсулин аспарт, споредено со хуман инсулин.

Нарушување на кожата и поткожното ткиво
Липодистрофија (вклучувајќи липодистрофија, липотрофија) и кожна амилоидоза може да се појават на местата на инјектирање како и одложена локална апсорпција на инсулинот. Континуираното менување на местото на инјектирање во рамки на определена регија може да помогне при намалување на спречување на овие реакции (погледнете го делот 4.4).



Педијатриска популација

Врз основа на постмаркетиншки извори и клинички студии, честотата, типот и сериозноста на несаканите реакции забележана кај педијатриската популација не индицира разлики во споредба со пошироките искуства кај општата популација.

Друга посебна популација

Врз основа на постмаркетиншки извори и клинички студии, зачестеноста, типот и сериозноста на несаканите реакции забележана кај постари пациенти и пациенти со ренални и хепатални нарушувања не индицира разлики во споредба со пошироките искуства кај општата популација.

Пријавување на очекувани несакани реакции

Пријавување на очекувани несакани реакции после добивање на одобрението за ставање на лекот во промет е важно. Тоа овозможува континуирано следење на балансот корист/ризик од медицинскиот препарат. Несаканите реакции од лековите може да ги пријавите во Националниот центар за фармаковигиланца при Агенцијата за лекови и медицински средства (ул.Св.Кирил и Методиј бр.54 кат 1) или по електронски пат преку веб страната на Агенцијата <http://malmed.gov.mk/>.

4.9 Предозирање

Иако не може да се дефинира специфично предозирање со инсулин, сепак хипогликемија може да се развие во последователни фази, доколку се применуваат премногу високи дози во однос на потребите на пациентите:

- Епизодите на лесна хипогликемија може да се третираат со орална примена на гликоза или производи кои содржат шеќер. Затоа се препорачува пациентот со дијабетес постојано да носи со себе производи кои содржат шеќер.
- Епизодите на тешка хипогликемија, кога пациентот ја губи свеста, може да се третираат со глукагон (0,5 до 1 mg) кој се дава интрамускулно или супкутано од страна на обучено лице, или со гликоза која се дава интравенски од страна на медицинско лице. Гликозата мора да се даде интравенски ако пациентот не одговара на терапијата со глукагон во период од 10 до 15 минути. По освестувањето на пациентот, се препорачува орално да му се дадат јаглени хидрати, како би се спречило повторно губење на свеста.

5. ФАРМАКОЛОШКИ СВОЈСТВА

5.1 Фармакодинамски својства

Фармако-терапевтска група: Лекови кои се користат кај дијабетес. Инсулин и аналози за инјектирање со средно или долго дејство во комбинација со брзо дејство. АТС код A10AD05.

НовоМикс® 30 е бифазна суспензија на 30% солубилан insulin aspart (хуман инсулински аналог со рапидно дејство) и 70% протамин-кристализиран insulin aspart (хуман инсулински аналог со средно дејство).

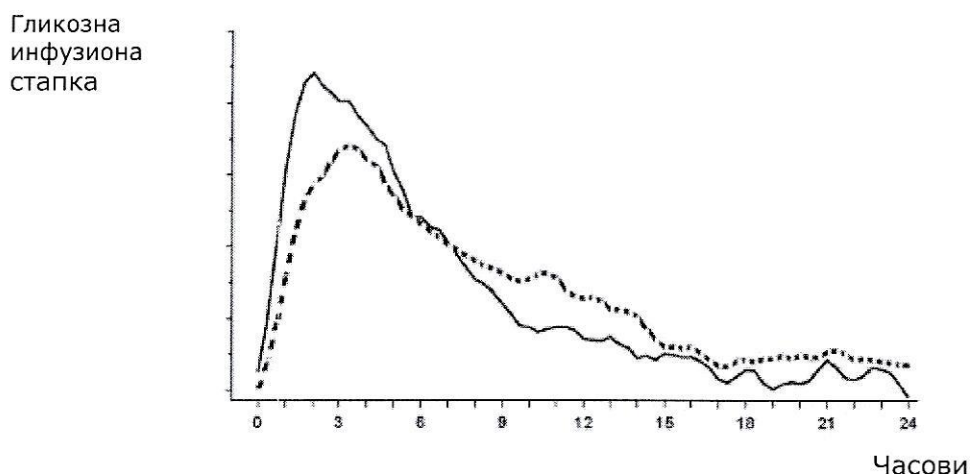
Механизам на дејство и фармакодинамски ефект



Дејството на инсулинот аспарт да ја намалува гликемијата се случува кога неговите молекули го олеснуваат преземањето на гликозата преку врзување со инсулинските рецептори на мускулните и адипозните клетки – и истовремено го инхибираат ослободувањето на гликозата од црниот дроб.

НовоМикс® 30 е бифазен инсулин кој содржи 30% солубилен insulin aspart. Тој има рапиден почеток на дејство што овозможува негова примена поблиску до оброкот (во рок од нула до 10 минути од оброкот) во споредба со солубилниот хуман инсулин. Кристалната фаза (70%) содржи протамин-кристализиран insulin aspart, што има профил на дејство сличен со оној на хуманиот НПХ инсулин.

Кога НовоМикс® 30 се инјектира супкутано, почетокот на дејство се јавува од 10 до 20 минути по инјектирањето. Максималниот ефект се постигнува меѓу 1 и 4 часа по инјектирањето. Времетраењето на дејството е до 24 часа (Слика 1).



Слика 1: Профил на дејство на НовоМикс® 30 (—) и бифазен хуман инсулин 30 (---) кај здрави лица

Клиничка ефикасност и безбедност

Во 3 месечна студија изведена кај пациенти со дијабетес тип 1 и тип 2, НовоМикс® 30 покажа еднаква контрола на гликозилираниот хемоглобин во споредба со третманот со бифазен хуман инсулин 30. Insulin aspart е моларно еквипотентен со хуманиот инсулин. Споредено со бифазниот хуман инсулин 30, администрацијата на НовоМикс® 30 пред појадокот и вечерата резултираше со пониско ниво на постпрандијална гликемија по двата obroka (појадок и вечера).

Мета-анализи со вклучени 9 испитувања кај пациенти со тип 1 и тип 2 дијабетес покажаа дека нивото на гликемија на гладно е повисоко кај пациенти третирани со НовоМикс® 30, споредено со пациенти третирани со бифазен хуман инсулин 30.

Во една студија, 341 пациенти со дијабетес тип 2 беа рандомизирани на третман со НовоМикс® 30 или како монотерапија или во комбинација со метформин или на метформин заедно со сулфониуреа. Примарната варијабла за ефикасност – HbA_{1c} после 16 недели третман – не се разликуваше помеѓу пациентите на третман со НовоМикс® 30 комбиниран со метформин и пациентите со метформин и сулфониуреа. Во оваа студија, 57% од пациентите имаа пометни вредности на HbA_{1c} над 9%; кај овие пациенти третманот со НовоМикс® 30 во комбинација со метформин резултираше со



сигнификантно намалување на HbA_{1c} во однос на метформин во комбинација со сулфонилуреа.

Во една студија, пациентите со дијабетес тип 2, недоволно контролирани само со орални хипогликемици, беа рандомизирани на третман со НовоМикс® 30 двапати на ден (117 пациенти) или еднаш на ден со insulin glargine(116 пациенти). По 28 недели на третман со следење на препораките за дозирање наведени во делот 4.2, средното намалување на HbA_{1c} беше 2.8% со НовоМикс® 30 (средна почетна вредност = 9.7%). Со НовоМикс® 30, 66% и 42% од пациентите го постигнаа нивото на HbA_{1c} под 7% и 6.5% соодветно, и средната гликемија на гладно беше намалена за околу 7 mmol/l (од 14.0 mmol/l почетна вредност до 7.1 mmol/l).

Кај пациенти со дијабетес тип 2 мета-анализите покажаа намален ризик од појава на вкупни ноќни хипогликемиски епизоди и мајорни хипогликемии со НовоМикс® 30 споредено со бифазен хуман инсулин 30. Ризикот од појава на Свкупните дневни хипогликемиски епизоди беше зголемен кај пациентите третирани со НовоМикс® 30.

Во студијата LEADER во која се проценуваше кардиоваскуларната безбедност на GLP-1 рецептор агонисти (лираглутид) кај пациенти со дијабетес тип 2, пациентите биле рандомизирани на третман со лираглутид или со плацебо, и двата лека како додаток во основната стандардна грижа. Од рандомизираниите пациенти, подгрупа од 446 пациенти беа третирани со НовоМикс® од почеток на рандомизација до најмалку 26 недели. Средната HbA_{1c} на почеток беше 8,8% во групата која примаше лираглутид во комбинација со НовоМикс® и 8,7% во групата која примаше плацебо во комбинација со НовоМикс®. Во шестиот месец, проценетата промена од почетната линија во HbA_{1c} беше -1,34% за лираглутид во комбинација со НовоМикс® и -0,5% за плацебо во комбинација со НовоМикс®, со проценета разлика во третман од 0,84% [-1,07; -0,62]95% CI.

Безбедносниот профил на лираглутид во комбинација со НовоМикс® беше целосно споредлив со профилот на плацебо во комбинација со НовоМикс®.

Педијатриска популација

16-неделна клиничка студија на компарација на постпрандијалната гликемиска контрола со НовоМикс® 30 при оброк во однос на хуман инсулин/бифазен хуман инсулин 30 при оброк и НПХ инсулин пред спиење беше направена кај 167 пациенти на возраст од 10 до 18 години. Средниот HbA_{1c} остана сличен на почетниот за време на студијата кај двете третирани групи, и немаше разлика во стапката на хипогликемии со НовоМикс® 30 или бифазен хуман инсулин 30.

Кај помала (54 пациенти) и помлада (возраст од 6 до 12 години) популација, третирана во двојно-слепа, вкрстена студија (12 недели за секој третман) стапката на хипогликемиски епизоди и на постпрандијална гликемија беше значително пониска со НовоМикс® 30 компарирано со бифазен хуман инсулин 30. Крајниот HbA_{1c} беше значително намален кај третираната група со бифазен хуман инсулин 30 во споредба со НовоМикс® 30.

5.2 Фармакокинетски својства

Апсорпција, дистрибуција и елиминација

Кај инсулин аспарт со супституција на аминокиселината пролин со аспартна киселина на позиција B28, се намалува тенденцијата за формирање хексамери забележана кај хуманиот солубилан инсулин. Insulin aspart во солубилната фаза на НовоМикс® 30 претставува 30% од вкупниот инсулин кој се апсорбира многу побрзо во поткожниот



слој отколку солубилната инсулинска компонента во бифазниот хуман инсулин. Преостанатите 70% во кристализирана форма се како протамин-кристализиран insulin aspart, што има продолжен профил на апсорпција сличен на хуманиот НПХ инсулин.

Максималната серумска инсулинска концентрација просечно е 50% повисока со НовоМикс® 30 во однос на бифазниот хуман инсулин 30. Времето до максималната концентрација во просек е половина од она на бифазниот хуман инсулин 30. Кај здрави доброволци, средната максимална серумска концентрација од 140 ± 32 pmol/l беше постигната за околу 60 минути после супкутаната доза од 0.20 единици/kg телесна тежина. Средниот полу-живот ($t_{1/2}$) на НовоМикс® 30, одразувајќи ја апсорпционата стапка на фракцијата врзана за протамин, беше околу 8-9 часа. Нивото на серумскиот инсулин се враќа на основните вредности 15 – 18 часа по супкутаната доза. Кај пациенти со дијабетес тип 2, максималната концентрација беше постигната за околу 95 минути по дозирањето и беа измерени концентрации значително над нула во период од не помалку од 14 часа по дозирањето.

Посебни популации

Фармакокинетиката на НовоМикс® 30 не е истражувана кај постари пациенти, ниту кај пациенти со ренални или хепатални нарушувања.

Педијатриска популација

Фармакокинетиката на НовоМикс® 30 не беше испитана кај деца или адолесценти. Меѓутоа, фармакокинетиските и фармакодинамските особини на солубилниот insulin aspart беа испитувани кај деца (6-12 години) и адолесценти (13-17 години) со дијабетес тип 1. Insulin aspart беше рапидно апсорбиран кај двете возрасни групи, со слично t_{max} како кај возрасните. Меѓутоа, C_{max} се разликуваше меѓу двете возрасни групи, нагласувајќи ја важноста на индивидуалната титрација на insulin aspart.

5.3 Претклинички податоци за безбедноста

Не-клиничките податоци покажаа отсуство на ризик за луѓето базирајќи се на конвенционалните студии со фармаколошки податоци за безбедност, повторена дозна токсичност, генотоксичност и репродуктивна и развојна токсичност.

При *in vitro* тестовите, вклучувајќи го врзувањето за инсулинските и IGF-1 рецепторите и ефектите на клеточниот раст, insulin aspart се однесуваше многу слично на хуманиот инсулин. Студиите исто така покажуваат дека дисоцијацијата на врзувањето на insulin aspart за инсулинскиот рецептор е еквивалентна на хуманиот инсулин.

ФАРМАЦЕВТСКИ ОСОБЕНОСТИ

6.1 Список на помошни состојки

Глицерол
Фенол
Метакрезол
Цинк хлорид
Динатриум фосфат дихидрат
Натриум хлорид
Протамин сулфат
Хлороводородна киселина (за подесување на pH)
Натриум хидроксид (за подесување на pH)
Вода за инјекции



6.2 Инкомпатибилности

Во отсуство на соодветни студии за компатибилност, овој медицински препарат не смее да се меша со други медицински препарати.

6.3 Рок на траење

Пред отварање: 2 години.

За време на употреба или кога се носи како резерва: Лекот може да се чува најмногу до 4 недели.

6.4 Посебни мерки на претпазливост при чување

Пред отварање: Да се чува во фрижидер (2°C - 8°C). Да се чува далеку од одделот за ладење. Да не се замрзнува.

НовоМикс® 30 Пенфил®

За време на употреба или кога се носи како резерва: Да се чува под 30°C. Да не се чува во фрижидер. Да не се замрзнува.

Чувајте го патронот во надворешното пакување за да го заштитите од светлина.

НовоМикс® 30 ФлексПен®

За време на употреба или кога се носи како резерва: Да се чува под 30°C. Да не се чува во фрижидер. Да не се замрзнува.

Чувајте го пенкалото ФлексПен® со капачето за да го заштитите од светлина.

6.5 Природа и состав на контејнерот

НовоМикс® 30 Пенфил®

3 ml суспензија во патрон (тип 1 стакло) со клип (бромобутил) и гумен затворац (бромобутил/полиизопрен). Патронот содржи стаклено топче кое го забрзува ресуспендирањето.

Пакување со 5 патрони.

НовоМикс® 30 ФлексПен®

3 ml суспензија во патрон (тип 1 стакло) со клип (бромобутил) и гумен затворац (бромобутил/полиизопрен) содржани во однапред наполнето пенкало направено од полипропилен кое служи за давање на повеќе дози и е за една употреба.

Патронот содржи стаклено топче кое го олеснува ресуспендирањето.

Пакување со 5 однапред наполнети инјекциски пенкала.

6.6 Посебна претпазливост за отстранување и друго ракување

Откако ќе го извадите НовоМикс® 30 Пенфил® или НовоМикс® 30 ФлексПен® од фрижидер, се препорачува да го оставите НовоМикс® 30 Пенфил® или НовоМикс® 30 ФлексПен® да постигне собна температура пред да го ресуспендираате инсулинот како што е препорачано при прва употреба.

Не употребувате го медицинскиот препарат доколку ресуспендираната течност не е еднакво бела, заматена и водеста.



Неопходноста од ресуспендирањето на НовоМикс® 30 суспензијата непосредно пред употреба мора да му се потенцира на пациентот.

НовоМикс® 30 кој бил смрзнат, не смее да се употребува.

Пациентот треба да се советува да ја фрла иглата после секое инјектирање.

Секој неискористен медицински препарат или отпаден материјал треба да се отстрани согласно локалните барања.

Иглите, патроните и претходно наполнетите пенкала се наменети за употреба само од едно лице.

Патронот не смее да се полни повторно

7. НОСИТЕЛ НА ОДБРЕНИЕТО ЗА ПРОМЕТ

Ново Нордиск Фарма дооел
ул. Никола Кљусев бр.11
1000 Скопје, Р. Македонија

8. БРОЈ (ЕВИ) НА ОДБРЕНИЕТО ЗА ПРОМЕТ

Решение бр. за НовоМикс® 30 Пенфил®:
Решение бр. за НовоМикс® 30 ФлексПен®:

9. ДАТУМ НА ПРВОТО ОДОБРЕНИЕ ЗА ПРОМЕТ / ОБНОВАТА НА ОДОБРЕНИЕТО ЗА ПРОМЕТ

10. ДАТУМ НА РЕВИЗИЈА НА ТЕКСТОТ
декември 2020

