

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

NovoMix® 30 Penfill® 3 ml, 100 ünite/ml enjeksiyon için kartuş içinde süspansiyon

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Çözünür insülin aspart*/protamin-kristalize insülin aspart*, 30/70 oranında, 100 ünite/ml

**Saccharomyces cerevisiae*'de rekombinant DNA teknolojisi ile üretilmiştir.

1 ünite insülin aspart 6 nmol, 0.035 mg tuzsuz anhidr insülin asparta eşdeğerdir.

1 kartuş 300 üniteye eşdeğer 3 ml süspansiyon içerir.

Yardımcı maddeler:

Sodyum klorür.....0.877 mg/ml

Disodyum fosfat dihidrat.....1.25 mg/ml

Sodyum hidroksit.....yaklaşık 2.2 mg/ml

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Enjeksiyon için süspansiyon.

NovoMix 30 bulanık, beyaz renkli, sulu bir süspansiyondur.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

Erişkinlerde, adolesanlarda ve 10 yaş ve üstü çocuklarda diyabetes mellitus hastalığının tedavisinde endikedir.

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

İnsan insülini international ünite olarak ifade edilirken, insülin aspart dahil, insülin analoglarının etkinliği ünite olarak ifade edilir.

NovoMix 30'un dozu bireylere özgüdür ve hastanın ihtiyacına bağlı olarak belirlenmelidir. Optimal glisemik kontrolü sağlayabilmek için kan glukoz izlemesi ve insülin doz ayarlamaları önerilir.

Tip 2 diyabetli hastalarda, NovoMix 30 tek başına verilebilir. NovoMix 30 sadece oral antidiyabetiklerle kan şekeri yeterli kontrol edilemediğinde insülin ile kombine tedavisi onaylanmış oral antidiyabetiklerle birlikte de verilebilir. Tip 2 diyabetli hastalarda önerilen NovoMix 30 başlangıç dozu kahvaltıda 6 ünite ve akşam yemeğinde 6 ünite. NovoMix 30

aynı zamanda günde bir kez akşam yemeğinde 12 ünite olarak da başlanabilir. NovoMix 30 günde bir kez kullanılırken, toplam doz 30 üniteye ulaştığında genellikle kahvaltı ve akşam yemeği dozu olmak üzere eşit iki doza bölünmesi önerilmektedir. Eğer günde 2 doz NovoMix 30 tekrarlayan gün içi hipoglisemik ataklara neden olursa, sabah dozu, sabah ve öğle yemeği dozu olarak ikiye bölünebilir (günde 3 doz uygulaması).

Doz ayarlamaları için aşağıdaki titrasyon kılavuzu önerilmektedir:

Yemek öncesi kan şekeri düzeyi		NovoMix 30 doz ayarı
< 4.4 mmol/l	< 80 mg/dl	- 2 ünite
4.4-6.1 mmol/l	80-110 mg/dl	0
6.2-7.8 mmol/l	111-140 mg/dl	+ 2 ünite
7.9-10 mmol/l	141-180 mg/dl	+ 4 ünite
> 10 mmol/l	> 180 mg/dl	+ 6 ünite

Son üç günün en düşük yemek öncesi kan glukoz değerleri kullanılmalıdır. Bu günlerde eğer hipoglisemi olmuşsa doz artırılmamalıdır. Doz değişiklikleri HbA_{1c} hedefine ulaşılan kadar haftada bir kez yapılabilir. Yemek öncesi kan şekeri değerleri yemekten bir önceki dozun yeterli olup olmadığına karar vermek için kullanılmalıdır.

Tip 1 diyabetli hastalarda bireysel insülin gereksinimi genellikle 0.5 ve 1.0 ünite/kg/gün arasındadır. NovoMix 30 bu gereksinimi tamamen veya kısmen karşılayabilir.

Hasta, fiziksel aktivitesini artırır, genel diyetini değiştirirse ya da başka hastalıklar da varsa, doz ayarlaması yapmak gerekebilir.

Diğer insülin tıbbi ürünlerinden geçiş

Bifazik insan insülini kullanan bir hastayı NovoMix 30'a transfer ederken aynı doz ve rejimle tedaviye başlayınız. Daha sonra kişisel gereksinimlere uygun biçimde titre ediniz (yukarıdaki tabloda yer alan titrasyon kılavuzuna bakınız). Geçiş ve geçişten sonraki ilk haftalarda sıkı glukoz gözetimi önerilmektedir (bkz. Bölüm 4.4).

Uygulama şekli:

NovoMix 30, insülin analogu olan insülin aspartın bifazik süspansiyonudur. Süspansiyon, 30/70 oranında hızlı etkili ve orta etkili insülin aspart içermektedir.

NovoMix 30 **sadece** deri altı uygulama içindir.

NovoMix 30 karın duvarı veya uyluk bölgesine deri altına enjekte edilerek kullanılır. Eğer uygunsa kalça veya deltoid bölgeleri kullanılabilir. Lipodistrofi riskini azaltmak için enjeksiyonlar, aynı bölge içinde olmak koşuluyla, farklı yerlere yapılmalıdır. Değişik enjeksiyon bölgelerinin NovoMix 30'un emilimine etkisi araştırılmamıştır. Etki süresi doza, enjeksiyon bölgesine, kan akımına, ısı ve fiziksel aktivitenin derecesine bağlı olarak değişiklik gösterecektir.

NovoMix 30'un etki başlangıcı bifazik insan insülininden daha hızlıdır ve genellikle yemekten hemen önce verilmelidir. Gerekli olduğunda, NovoMix 30 yemekten hemen sonra verilebilir.

İnsülin enjeksiyon sistemi ile uygulama:

NovoMix 30 Penfill, Novo Nordisk insülin enjeksiyon sistemleri ve NovoFine veya NovoTwist iğne uçları ile kullanılmak üzere tasarlanmıştır.

NovoMix 30 Penfill, kullanırken uyulması gereken detaylı direktifleri içeren kullanma talimatı ile beraberdir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek/Karaciğer yetmezliği:

Böbrek ve karaciğer yetmezlikleri hastanın insülin ihtiyacını azaltabilir.

Böbrek veya karaciğer yetmezliği olan hastalarda, glukoz gözetimi arttırılmalı ve insülin aspart dozu bireye özgü olarak ayarlanmalıdır.

Pediyatrik popülasyon:

NovoMix 30 hazır karışım insülin tercih edildiğinde adolesanlarda ve 10 yaş ve üstü çocuklarda kullanılabilir. 6 ila 9 yaş arası çocuklarda NovoMix 30 ile klinik deneyim sınırlıdır (bkz. bölüm 5.1). 6 yaş altındaki çocuklarda NovoMix 30 için hiçbir veri yoktur.

Geriatrik popülasyon:

NovoMix 30 yaşlı hastalarda kullanılabilir; ancak 75 yaş üstü hastalarda NovoMix 30 ile oral antidiyabetik ilaçların birlikte kullanımı ile ilgili deneyimler sınırlıdır. Yaşlı hastalarda glukoz gözetimi arttırılmalı ve insülin aspart dozu bireye özgü olarak ayarlanmalıdır.

4.3. Kontrendikasyonlar

İnsülin aspart veya yardımcı maddelerden herhangi birisine aşırı duyarlılık durumları (bkz. bölüm 6.1).

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

NovoMix 30, ciddi hipoglisemi ile sonuçlanabileceğinden damar içine uygulanmamalıdır. Kas içine uygulamadan kaçınılmalıdır. NovoMix 30 insülin infüzyon pompalarında kullanılmamalıdır.

Değişik zaman dilimleri arasında yolculuk, hastanın insülini ve öğünleri farklı zamanda almasını gerektirebileceğinden, seyahat öncesinde doktora danışılmalıdır.

Hiperglisemi

Yetersiz dozlarda kullanımı veya tedaviye ara verilmesi, özellikle tip I diyabette hiperglisemiye ve diyabetik ketoasidoza yol açabilir. Genellikle hipergliseminin ilk belirtileri saatler veya günler içinde giderek artar. Susuzluk, idrar yapma sıklığında artış, bulantı, kusma, baş dönmesi, kızarıklık-mor kuru deri, ağız kuruluğu, iştah kaybına ilaveten nefesin aseton kokmasını içerir. Tip I diyabette, tedavi edilmeyen hiperglisemik vakalar en sonunda diyabetik ketoasidoza yol açabilir, bu potansiyel olarak ölümcüldür.

Hipoglisemi

Bir ana öğünün atlanması veya plansız, ağır fiziksel egzersiz yapılması hipoglisemiye yol açabilir.

Eğer insülin dozu gerekli insüline göre çok yüksekse hipoglisemi oluşabilir. Hipoglisemi durumunda veya hipoglisemiden şüphelenilirse, NovoMix enjekte edilmemelidir. Doz ayarlaması, hastanın kan şekeri sabitlendikten sonra düşünülmelidir (bkz. bölüm 4.2, 4.8 ve 4.9).

NovoMix 30, enjeksiyondan sonra 6 saate kadar uzayan ve bifazik insan insülinine göre daha güçlü glukoz düşürücü etkiye sahip olabilir. Bu durumun hastaya özel olarak insülin dozunun ayarlanması ve/veya yiyecek alımı ile kompanse edilmesi gerekebilir.

İntensif insülin tedavisi gibi tedavilerle kan glukoz kontrolü büyük ölçüde sağlanmış olan hastalarda alışılmış hipoglisemi uyarıcı semptomlarında değişiklik olabileceğinden hastalar bu konuda bilgilendirilmelidir. Uzun süredir diyabeti olan hastalarda genel uyarıcı semptomlar yok olabilir.

Glukoz düzeyinin sıkı kontrolü hipoglisemik olay olasılığını artırabilir ve bu yüzden bölüm 4.2’de açıklanan doz intensifikasyonu sırasında özellikle dikkatli olmak gereklidir.

NovoMix 30’un yemekler ile çok yakın zamanda uygulanması gerektiğinden, gıdaların emiliminde bir gecikme beklenebilecek başka hastalıkları olan veya birlikte başka ilaçlar kullanmakta olan hastalarda, preparatın etkisinin hızlı başlayacağı dikkate alınmalıdır.

Eşlik eden başka hastalık; özellikle enfeksiyon hastalıkları ve ateş yapan durumlar genellikle hastanın insülin gereksinimini artırır. Böbrekteki, karaciğerdeki ya da böbreküstü, hipofiz veya tiroit bezlerini etkileyen hastalıklar insülin dozunda değişiklik gerektirebilir.

Hastalar değişik tipte insülinlere transfer edildiğinde, hipogliseminin erken uyarıcı semptomları önceki insülinle yaşadıklarından farklı olabilir veya daha az belirgin hale gelebilir.

Diğer insülin tıbbi ürünlerinden transfer

Hastaların yeni bir çeşit veya marka insüline transfer edilmesi sıkı bir tıbbi gözetim altında yapılmalıdır. Dozaj, marka (üretici), çeşit, orijin (hayvan insülini, insan insülini veya insülin analogu) ve/veya üretim metodundaki (hayvan kaynaklı insülin yerine rekombinant DNA) değişiklikler doz değişikliklerini gerektirebilir. NovoMix 30’a transfer edilen hastaların daha önce kullandıkları insüline göre günlük enjeksiyon sayısında artış veya dozunda değişiklik yapmaları gerekebilir. Doz ayarlaması gerektiğinde, bu bazen ilk dozda bazen de ilk birkaç hafta veya ay içinde yapılabilir.

Enjeksiyon yeri reaksiyonları

Herhangi bir insülin tedavisi sırasında ağrı, kızarıklık, ürtiker, enflamasyon, morarma, şişme ve kaşıntı gibi enjeksiyon bölgesi reaksiyonları oluşabilir. Belirli bir bölgede enjeksiyon yerinin devamlı değiştirilmesi bu reaksiyonların oluşma riskini azaltır. Reaksiyonlar genellikle birkaç gün ila birkaç haftada düzelir. Enjeksiyon yeri reaksiyonları nadiren NovoMix 30’un bırakılmasını gerektirebilir.

NovoMix ile pioglitazon kombinasyonu

Özellikle kalp yetmezliği gelişimi riski yüksek olan hastalarda, pioglitazon ile insülin kombine kullanıldığında kalp yetmezliği vakaları bildirilmiştir. Bu, pioglitazon ve NovoMix’in kombine

tedavisi düşünüldüğünde akılda tutulmalıdır. Eğer bu kombinasyon kullanılırsa, hastalar kalp yetmezliği, kilo alımı ve ödemin semptom ve belirtileri için incelenmelidir. Pioglitazon, kardiyak semptomlarda herhangi bir kötüleşme olduğunda kesilmelidir.

İnsülin antikorları

İnsülin uygulaması insülin antikorlarının oluşmasına neden olabilir. Hiperglisemi ya da hipoglisemi eğilimini kontrol altına almak için, insülin antikorlarının varlığı nadir durumlarda insülin dozunun ayarlanmasını gerektirebilir.

Sodyum: Bu tıbbi ürün her ml'sinde 1 mmol (23 mg)'dan daha az sodyum (0.877 mg/ml sodyum klorür, 1.25 mg/ml disodyum fosfat dihidrat ve yaklaşık 2.2 mg/ml sodyum hidroksit) ihtiva eder. Sodyuma bağlı herhangi bir olumsuz etki beklenmez.

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Bazı ilaçların glukoz metabolizması ile etkileşime girdiği bilinmektedir.

Aşağıdaki maddeler hastanın insülin ihtiyacını azaltabilir:

Oral antidiyabetik ilaçlar, monoamin oksidaz inhibitörleri (MAOI), beta blokerler, anjiyotensin dönüştürücü enzim (ADE) inhibitörleri, salisilatlar, anabolik steroidler ve sülfonamidler.

Aşağıdaki maddeler hastanın insülin ihtiyacını artırabilir:

Oral kontraseptifler, tiyazidler, glukokortikoidler, tiroit hormonları, sempatomimetikler, büyüme hormonu ve danazol.

Beta blokerler hipoglisemi semptomlarını maskeleyebilirler.

Oktreotid/ lanreotit insülin ihtiyacını hem arttırabilir hem de azaltabilir.

Alkol, insülinin hipoglisemik etkisini yoğunlaştırabilir veya azaltabilir.

4.6. Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi: C

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

Herhangi bir bilgi bulunmamaktadır.

Gebelik dönemi

NovoMix 30'un gebe kadınlarda kullanımına ilişkin klinik çalışma sınırlıdır.

Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar, gebelik /ve-veya/ embriyonal/fetal gelişim /ve-veya/ doğum /ve-veya/ doğum sonrası gelişim üzerindeki etkiler bakımından yetersizdir. İnsülin aspart ile ilgili konvansiyonel güvenlik farmakolojisi, tekrarlayan doz toksisitesi, üreme

üzerine genotoksisite ve toksisite çalışmalarına dayanan klinik olmayan veriler insanlar için hiçbir özel zarar göstermemektedir (bkz. Bölüm 5.3).

Genelde, diyabetli gebe kadınların gebelikleri süresince ve gebe kalmayı düşünenlerde kan glukozunun yoğun şekilde takip edilmesi ve kontrolü önerilmektedir. İnsülin gereksinimi genellikle gebeliğin ilk trimesterinde azalmakta ve ikinci ve üçüncü trimesterde giderek artmaktadır. Doğumdan sonra, insülin gereksinimi hızla gebelik öncesi düzeylere döner.

Laktasyon dönemi

Laktasyon döneminde NovoMix 30 tedavisi için herhangi bir kısıtlama yoktur. Emziren annelerin insülin kullanmasının bebek için hiçbir riski yoktur. Bununla birlikte NovoMix 30 dozunun ayarlanması gerekebilir.

Üreme yeteneği/Fertilite

Hayvan üreme çalışmaları fertilite açısından insülin aspart ve insan insülini arasında herhangi bir fark ortaya çıkarmamıştır.

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

Hastanın konsantre olma ve reaksiyon gösterme becerisi hipogliseminin bir sonucu olarak bozulabilir. Bu durum, bu becerilerin özel önem taşıdığı koşullarda risk oluşturabilir (örn. araba sürme veya makine kullanma).

Hastalara araba sürme veya makine kullanma esnasında hipoglisemiye girmemeleri için gerekli önlemleri almaları önerilmektedir. Bu durum özellikle hipogliseminin uyarıcı belirtilerini az olarak farkedenden veya hiç farketmeyen kişiler için ya da sık sık hipoglisemi atağı geçiren hastalar için önemlidir. Bu gibi durumlarda araç veya makine kullanımının uygunluğu değerlendirilmelidir.

4.8. İstenmeyen etkiler

Güvenlilik Profilinin Özeti

NovoMix kullanımı sırasında hastalarda görülen advers ilaç reaksiyonları genellikle insülin aspartın farmakolojik etkilerinden dolayı görülür.

Tedavi sırasında en çok rapor edilen istenmeyen etki hipoglisemidir. Hipogliseminin sıklığı, hasta popülasyonuna, dozaja ve glisemik kontrolün seviyesine göre değişebilir, lütfen aşağıdaki “Seçilmiş istenmeyen etkilerin tanımı” bölümüne bakınız.

İnsülin tedavisinin başlangıcında kırılma anomalileri, ödem ve enjeksiyon yeri reaksiyonları (enjeksiyon yerinde ağrı, kızarıklık, ürtiker, inflamasyon, morarma, şişme ve kaşınma) oluşabilir. Bu reaksiyonlar genellikle geçici türdedir. Kan glukoz kontrolündeki hızlı iyileşme, genellikle geri dönüşümlü olan akut ağrılı nöropatiye neden olabilir. Uzun süreli gelişmiş glisemik kontrol diyabetik retinopatinin ilerleme riskini azaltırken, glisemik kontrolün ani gelişimi ile insülin terapisinin yoğunluğu, diyabetik retinopatinin geçici olarak kötüleşmesi ile bağlantılı olabilir.

Klinik çalışmalarda görülen ve insülin asparta bağlı olarak değerlendirilen advers ilaç reaksiyonlarının sıklığı aşağıda sıralanmıştır. Sıklıklar şu şekilde tanımlanmıştır:

Çok yaygın ($\geq 1/10$); yaygın ($\geq 1/100$ ila $< 1/10$); yaygın olmayan ($\geq 1/1,000$ ila $< 1/100$); seyrek ($\geq 1/10,000$ ila $< 1/1,000$); çok seyrek ($< 1/10,000$); bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor).

Her bir sıklık gruplamasında, istenmeyen etkiler azalan ciddiyet sırasına göre sunulmaktadır.

Bağıışıklık sistemi hastalıkları

Yaygın olmayan: Ürtiker, döküntü, erupsiyonlar

Çok seyrek: Anafilaktik reaksiyonlar *

Metabolizma ve beslenme hastalıkları

Çok yaygın: Hipoglisemi*

Sinir sistemi hastalıkları

Seyrek: Periferik nöropati (ağrılı nöropati)

Göz hastalıkları

Yaygın olmayan: Kırılma bozuklukları, diyabetik retinopati

Deri ve deri altı dokusu hastalıkları

Yaygın olmayan: Lipodistrofi*

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar

Yaygın olmayan: Ödem, enjeksiyon yeri reaksiyonları

*Bkz. bölüm “Seçilmiş istenmeyen etkilerin tanımı”.

Seçilmiş istenmeyen etkilerin tanımı

Anafilaktik reaksiyonlar:

Genel aşırı duyarlılık reaksiyonlarının (yaygın deri döküntüsü, kaşınma, terleme, gastrointestinal bozukluk, anjiyoneörotik ödem, nefes almada zorluk, çarpıntı ve düşük kan basıncını içeren) oluşumu çok seyrek ancak potansiyel olarak hayatı tehdit edebilir.

Hipoglisemi:

En çok rapor edilen istenmeyen etki hipoglisemidir. Hipoglisemi, insülin dozu insülin ihtiyacına göre çok yüksekse oluşabilir. Ciddi hipoglisemi durumunda şuur kaybı ve/veya konvülsiyon oluşabilir ve beyin fonksiyonlarında geçici veya kalıcı hasarla hatta ölümle sonuçlanabilir. Hipogliseminin semptomları genelde aniden belirir. Bunlar, soğuk terleme, soğuk soluk deri, yorgunluk, sinirlilik veya titreme, endişe hissi, anormal derecede yorgunluk veya bitkinlik, kafa karışıklığı, konsantrasyon güçlüğü, sersemlik, aşırı açlık hissi, görme değişiklikleri, baş ağrısı, bulantı ve çarpıntıdır.

Klinik çalışmalarda hipoglisemi sıklığı, hasta popülasyonu, dozaj ve glisemik kontrolün seviyesine göre değişmiştir. Klinik çalışmalar sırasında hipogliseminin görülme oranları, insan insülini ve insülin aspart arasında değişkenlik göstermemiştir.

Lipodistrofi:

Lipodistrofi (lipohipertrofi, lipoatrofiyi içeren) enjeksiyon bölgesinde oluşabilir. Belli bir alan içindeki enjeksiyon yerinin devamlı değiştirilmesi bu reaksiyonların oluşma riskini azaltır.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Pediyatrik popülasyon:

Pazarlama sonrası kaynaklara ve klinik çalışmalara dayanarak, pediyatrik popülasyonda gözlemlenen istenmeyen etkilerin sıklığı, tipi ve ciddiyeti genel popülasyondaki kapsamlı deneyimlerden hiçbir farklılık göstermemiştir.

Diğer özel popülasyonlar:

Pazarlama sonrası kaynaklara ve klinik çalışmalara dayanarak, yaşlı hastalarda ve böbrek veya karaciğer yetmezliği olan hastalarda gözlemlenen istenmeyen etkilerin sıklığı, tipi ve ciddiyeti genel popülasyondaki kapsamlı deneyimlerden hiçbir farklılık göstermemiştir.

Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması

Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonlarının raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlama yapılması, ilacın yarar/risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlar. Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TÜFAM)'ne bildirmeleri gerekmektedir. (www.titck.gov.tr; e-posta: tufam@titck.gov.tr; tel: 0 800 314 00 08; faks: 0 312 218 35 99)

4.9. Doz aşımı ve tedavisi

İnsülin için spesifik olarak bir doz aşımı tanımlanamaz ancak hastanın ihtiyacına göre çok yüksek dozlarda verilirse birbirini takip eden evreler sonucunda hipoglisemi gelişebilir:

- Hafif hipoglisemi atakları oral yoldan glukoz veya şekerli gıdalar alınarak tedavi edilebilir. Bu nedenle diyabetli hastaların beraberlerinde sürekli şekerli gıdalar bulundurmaları önerilmektedir.
- Hastanın bilincini kaybettiği ağır hipoglisemi atakları eğitimli bir kişi tarafından kas içi veya subkutan glukagon (0.5 - 1 mg) veya profesyonel sağlık çalışanı tarafından intravenöz yoldan glukoz verilerek tedavi edilebilir. Glukagon enjeksiyonuna 10 - 15 dakika içinde yanıt alınmazsa, intravenöz olarak glukoz da verilmelidir. Hipoglisemik atağın tekrarının önlenmesi amacıyla hastanın bilinci yerine geldiğinde oral yolla karbonhidrat verilmesi önerilmektedir.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Diyabet tedavisinde kullanılan ilaçlar. Hızlı etkililer ile kombine orta ya da uzun etkili insülinler ve analogları, enjektabl.

ATC kodu: A10AD05.

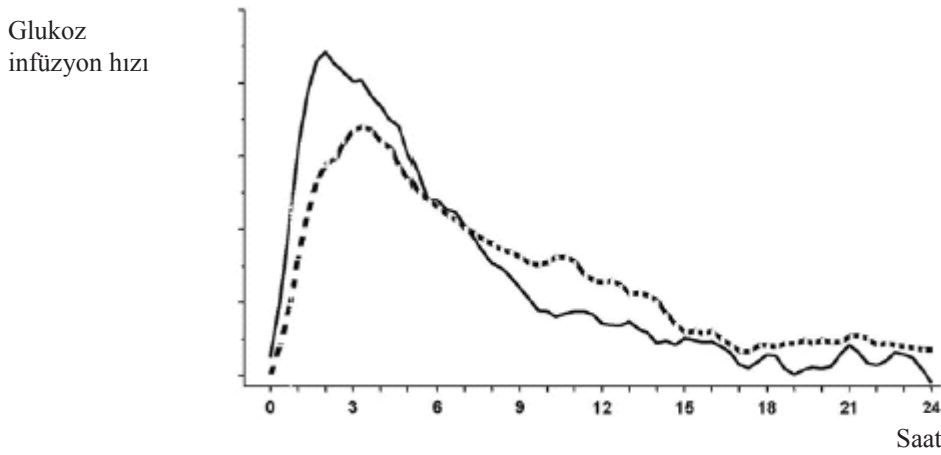
NovoMix 30, % 30 çözünür insülin aspart (hızlı etkili insan insülini analogu) ve % 70 protamin- kristalize insülin aspartın (orta etkili insan insülini analogu) bifazik süspansiyonudur.

Etki mekanizması ve farmakodinamik etkiler

İnsülin aspartın kan şekerini düşürücü etkisi, insülinin kas ve yağ hücrelerindeki reseptörlere bağlanarak glukozun hücre içine girişini kolaylaştıracak molekülleri harekete geçirmesi ile ortaya çıkar ve eş zamanlı olarak karaciğerden glukoz açığa çıkmasını da inhibe eder.

NovoMix 30, %30 çözünür insülin aspart içeren bir bifazik insülinidir. Çözünür insan insülinine göre etki başlangıcı hızlıdır, bu nedenle yemeğe yakın bir zamanda verilebilir (yemeğin ilk 0–10 dakikası içinde). Kristal fazı (%70) etki profili insan NPH insülinine benzeyen aktif profile sahip protamin-kristalize insülin aspart içermektedir.

NovoMix 30'un etkisi subkutan enjeksiyonunu takiben 10 ila 20 dakika içinde başlar. Maksimum etki, enjeksiyondan sonra 1-4 saat içinde elde edilir. Etki süresi 24 saat kadardır (Şekil 1).



Şekil 1: Sağlıklı bireylerde NovoMix 30'un (—) ve bifazik insan insülini 30'un (---) aktivite profili

Klinik etkililik ve güvenlik

Tip 1 ve tip 2 diyabetli hastalarda yapılan 3 aylık bir çalışmada NovoMix 30 bifazik insan insülini 30 ile tedaviye kıyasla eşit glikolize hemoglobin kontrolü sağlamıştır. Molar bazda insülin aspart insan insülinine eşdeğer etkinliktedir. Bifazik insan insülini 30 ile kıyaslandığında, NovoMix 30'un kahvaltıdan ve akşam yemeğinden önce uygulanması, her iki yemekten (kahvaltı ve akşam yemeği) sonra da yemek sonrası (postprandiyal) kan şekerini düşürmüştür.

Tip 1 ve tip 2 diyabetli hastalarda gerçekleştirilen dokuz çalışmayı içeren bir meta-analizi açlık kan glukozunun NovoMix 30 ile tedavi edilen hastalarda bifazik insan insülini 30'a göre daha yüksek olduğunu göstermiştir.

Bir çalışmada tip 2 diyabetli 341 hasta tek başına ya da metforminle birlikte NovoMix 30 ya da metforminle birlikte sülfonilüre ile tedavi edilmek üzere randomize edilmiştir. 16 haftalık tedavi sonrasında birincil etkinlik değişkeni olan HbA_{1c}'de metforminle kombine NovoMix 30 kullanan hastalar ile metforminle kombine sülfonilüre kullananlar arasında fark olmamıştır. Bu çalışmada hastaların %57'sinde başlangıçtaki HbA_{1c} %9'un üstündeydi; bu hastalarda

metforminle NovoMix 30 kombinasyonu tedavisi metforminle sülfonilüre kombinasyonuna göre anlamlı oranda daha düşük HbA_{1c} ile sonuçlandı.

Bir çalışmada tek başına oral hipoglisemik ajanlar ile kontrol altına alınamayan tip 2 diyabetli hastalar günde iki kez NovoMix 30 (117 hasta) veya günde bir kez glarjin (116 hasta) ile tedavi almak üzere randomize edildi. 28 haftalık tedavi sonrasında bölüm 4.2'deki doz rehberi izlendiğinde NovoMix 30 ile ortalama HbA_{1c} düşüşü %2.8 (başlangıçtaki ortalama HbA_{1c} = %9.7) oldu. NovoMix 30 ile hastaların %66 ve %42'sinin HbA_{1c}'si sırasıyla %7 ve %6.5'un altına indi ve ortalama APG (açlık plazma glukozu) yaklaşık 7 mmol/l azaldı (başlangıç düzeyi olan 14.0 mmol/l'den 7.1 mmol/l'e).

Tip 2 diyabetli hastalarda bir meta analizi, toplam noktürnal hipoglisemik ataklar ve majör hipoglisemi riskinin bifazik insan insülini 30'a göre NovoMix 30 ile daha düşük olduğunu göstermiştir. Günlük toplam hipoglisemik atak riski, NovoMix 30 ile tedavi edilen hastalarda artmıştır.

Pediyatrik popülasyon

10 ila 18 yaşları arasında 167 hastada yemek öncesi NovoMix 30 ile yemek öncesi insan insülini/bifazik insan insülini 30 ve gece yatarken uygulanan NPH insülinin postprandiyal glisemik kontrollerini karşılaştıran 16 haftalık bir klinik çalışma yapıldı. Her iki tedavi grubunda da tedavi boyunca ortalama HbA_{1c} başlangıca göre benzer düzeyde kaldı ve NovoMix 30 veya bifazik insan insülini 30 ile görülen hipoglisemi oranları arasında fark yoktu. Daha küçük (54 hasta) ve daha genç yaştaki (yaş aralığı 6 ila 12) bir popülasyonda yapılan çift-kör, çaprazlamalı (her bir tedavi 12 hafta sürmek üzere) çalışmada NovoMix 30 kullananlarda hipoglisemik atakların oranı ve postprandiyal glukoz yükselmelerinin oranı bifazik insan insülini 30 kullananlara kıyasla NovoMix 30 ile belirgin biçimde daha düşüktü. Bifazik insan insülini 30 alan grupta çalışma sonu HbA_{1c}, NovoMix 30 alan gruba göre belirgin biçimde daha düşüktü.

5.2. Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

Çözünür insan insülini ile kıyaslandığı zaman, insülin aspartta B28 pozisyonundaki aspartik asit ile prolin amino asidinin yer değiştirmesi, hekzamer oluşum eğilimini azaltmaktadır.

Emilim:

NovoMix 30'un çözünür fazı olan insülin aspart, total insülinin %30'unu oluşturmaktadır. İnsülin aspart, deri altı dokusundan bifazik insan insülininin çözünür insülin komponentinden daha hızlı emilir. Geri kalan %70'lik kısmı kristal form olan protamin-kristalize insülin asparttan oluşur. İnsülin aspart protamin, insan NPH insülinine benzer uzamış emilim profiline sahiptir.

NovoMix 30 ile maksimum serum insülin konsantrasyonu bifazik insan insülini 30'a göre ortalamada %50 daha yüksektir. Maksimum konsantrasyona ulaşma süresi ortalamada bifazik insan insülini 30'un ortalama yarısıdır.

Dağılım:

Sağlıklı gönüllülerde 140±32 pmol/l'lik bir ortalama maksimum serum konsantrasyonuna 0.20 ünite/kg (vücut ağırlığı) subkütan doz uygulamasından dan yaklaşık 60 dakika sonra ulaşılır.

Biyotransformasyon:

İnsülin aspartın bozunması insan insülinine benzer, oluşan tüm metabolitleri inaktiftir.

Eliminasyon:

NovoMix 30'un protamine bağlı kısmının emilim hızını gösteren ortalama yarılanma ömrü yaklaşık 8-9 saattir. Subkutan dozdan 15-18 saat sonra serum insülin düzeyleri başlangıçtaki değerlerine döner. Tip 2 diyabetli hastalarda dozdan yaklaşık 95 dakika sonra maksimum konsantrasyona ulaşılır ve uygulanan dozdan en az 14 saat sonra sıfırın üstünde konsantrasyonlar ölçülmüştür.

Hastalardaki karakteristik özellikler

Pediyatrik popülasyon:

NovoMix 30'un farmakokinetiği çocuklarda veya adolesanlarda araştırılmamıştır. Ancak çözünür insülin aspartın farmakodinamik ve farmakokinetik özellikleri tip 1 diyabetli çocuklarda (6-12 yaş) ve adolesanlarda (13-17 yaş) araştırılmıştır. İnsülin aspart her iki yaş grubunda da erişkinlerdeki t_{maks} 'a benzer şekilde hızla emilmiştir. Ancak, C_{maks} insülin aspartın bireysel titrasyonunun önemini işaret edecek şekilde yaş grupları arasında farklılıklar göstermiştir.

NovoMix 30'un farmakokinetiği yaşlılarda veya böbrek veya karaciğer fonksiyon bozukluğu olan hastalarda araştırılmamıştır.

5.3. Klinik öncesi güvenlik verileri

İnsülin aspart ile ilgili konvansiyonel güvenlik farmakolojisi, tekrarlayan doz toksisitesi, üreme üzerine genotoksiste ve toksiste çalışmalarına dayanan klinik olmayan veriler insanlar için hiçbir özel zarar göstermemektedir.

Hayvanlarda yapılan üreme çalışmalarında embriyotoksiste veya teratojenite açısından insülin aspart ve insan insülini arasında herhangi bir fark görülmemiştir.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Gliserol
Fenol
Metakrezol
Çinko klorür
Sodyum klorür
Disodyum fosfat dihidrat
Protamin sülfat
Sodyum hidroksit (pH ayarı için)
Hidroklorik asit (pH ayarı için)
Enjeksiyonluk su

6.2. Geçimsizlikler

Geçimlilikle ilgili çalışmalar olmadığından, bu tıbbi ürün diğer tıbbi ürünlerle karıştırılmamalıdır.

6.3. Raf ömrü

Açılmadan önce: 24 ay.

Kullanım sırasında veya yedek olarak taşınırken: En fazla 4 hafta içinde tüketilmelidir.

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

Açılmadan önce: Buzdolabında dondurucu kısımdan uzakta (2°C - 8°C) saklanmalıdır. Dondurulmamalıdır.

Kullanım sırasında veya yedek olarak taşınırken: 30°C'nin altında saklanmalıdır. Buzdolabında saklanmamalıdır. Dondurulmamalıdır.

Işıktan korumak için kartuşlar kutusunda saklanmalıdır.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

Bir piston (bromobutil) ve bir lastik kapak (bromobutil/poliizopren) ile kapatılmış kartuş (Tip 1 cam) içinde 3 ml süspansiyon. Kartuşun içinde süspansiyonun karışmasını kolaylaştıran bir cam top bulunur.

Paketlerde 5 adet (3 ml) kartuş bulunur.

6.6. Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler

Kullanılmamış olan ürünler ya da atık maddeler “Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği” ve “Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmeliği” gereklerine uygun olarak imha edilmelidir.

NovoMix 30 Penfill ve iğne uçları yalnız bir kişinin kullanımı içindir. Kartuş yeniden doldurulmamalıdır.

NovoMix 30 Penfill buzdolabından çıkarıldıktan sonra, insülin ilk kez kullanılacağı zaman tarif edildiği biçimde, karıştırılmadan önce NovoMix 30 Penfill'in oda sıcaklığına ulaşması beklenmelidir.

Kullanmadan hemen önce NovoMix 30 süspansiyonunun iyice karıştırılmasının gerektiği hastalara özellikle vurgulanmalıdır.

Karıştırılan sıvının eşit oranda beyaz, bulanık ve sulu olmadığı farkedilirse bu tıbbi ürün kullanılmamalıdır.

Donmuş NovoMix 30 kullanılmamalıdır.

Hastalar her enjeksiyon sonrası iğneyi atmaları konusunda uyarılmalıdır.

7. RUHSAT SAHİBİ

Novo Nordisk Sağlık Ürünleri Tic. Ltd. Şti.
Nispetiye Cad. Akmerkez E3 Blok Kat 7
34335 Etiler - İstanbul Türkiye
Tel: 0 212 3854040
Fax: 0 212 2822120

8. RUHSAT NUMARASI

113/31

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 27.11.2002
Ruhsat yenileme tarihi: 22.04.2011

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ