

## KISA ÜRÜN BİLGİSİ

### 1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

NovoMix® 30 FlexPen® 3 ml, 100 U/ml kullanıma hazır dolu enjeksiyon kalem i içinde süspansiyon

### 2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

#### Etkin madde:

Çözünür insülin aspart\*/protamin-kristalize insülin aspart\*.....30/70 oranında 100 U/ml

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

1 ünite insülin aspart 6 nmol, 0.035 mg tuzsuz anhidr insülin aspart'a eşdeğ erdir.

1 kartuş 300 U'ye eşdeğ er 3 ml süspansiyon içerir.

#### Yardımcı maddeler:

Sodyum klorür.....0.877 mg/ml

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

Sodyum hidroksit.....yaklaş ık 2.2 mg/ml

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

### 3. FARMASÖTİK FORM

Kullanıma hazır dolu enjeksiyon kalem i içinde süspansiyon.

NovoMix 30 beyaz renkli bir süspansiyondur.

### 4. KLİNİK ÖZELLİKLER

#### 4.1. Terapötik endikasyonlar

Erişkinlerde, 10-17 yaş arası adolesanlar ve çocuklarda diyabetes mellitus hastalığ ının tedavisi.

#### 4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

##### Pozoloji/uygulama sıklığ ı ve süresi:

İnsan insulini internasyonal ünite(IU) olarak ifade edilirken, insulin aspart dahil, insulin analoglarının potansiyeli ünite(U) olarak ifade edilir.

NovoMix 30'un dozu bireylere özgüdür ve hastanın ihtiyacına bağılı olarak belirlenmelidir. Kan glukoz izlemesi ve insulin doz ayarlamaları optimal glisemik kontrolü sağlayabilmek için önerilir.

Tip 2 diyabetli hastalarda, NovoMix 30 tek başına verilebilir. NovoMix 30 sadece oral antidiyabetiklerle kan şekeri yeterli kontrol edilemediğ inde insülin ile kombine tedavisi onaylanmış oral antidiyabetiklerle birlikte de verilebilir. Tip 2 diyabetli hastalarda önerilen NovoMix 30 başlangıç dozu kahvaltıda 6 U ve akşam yemeğ inde 6 U'dur. NovoMix 30 aynı

zamanda günde bir kez akşam yemeğinde 12 U 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 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

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

NovoMix 30'un pioglitazon ile kombinasyonu sadece hastanın sıvı-birikimine bağlı advers olaylara ait belirti veya bulgu geliştirme riski klinik açıdan değerlendirildikten sonra düşünülmelidir. NovoMix 30 glisemik kontrole ulaşmayı sağlayan en düşük doza kadar titre edilecek şekilde dikkatle başlanmalıdır (bkz.bölüm 4.4).

Tip 1 diyabetli hastalarda bireysel insülin gereksinimi genellikle 0.5 ve 1.0 U/kg/gün arasındadır. NovoMix 30 tamamen veya kısmen bu gereksinimi karşılayabilir. Günlük insülin gereksinimi, insülin direnci olan hastalarda (örneğin obeziteye bağlı olarak) daha fazla ve rezidüel endojen insülin üretimi olan hastalarda daha az olabilir.

Eğer hasta artmış fiziksel aktivite yaparsa, genel diyetini değiştirirse veya eşlik eden hastalık sırasında doz ayarlaması gerekebilir.

Diyabetes mellituslu hastaların etkin metabolik kontrolünün bir sonucu olarak hastalığın ileri dönemdeki komplikasyonlarının başlangıcı ve ilerleme süreci geciktirilebilir. Bu sebeple hastalarda düzenli kan glukoz düzeyi takibini içeren etkin metabolik kontrol önerilir.

#### 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). Tüm insülin tıbbi ürünlerinde olduğu gibi, geçiş ve bundan sonraki başlangıç haftalarında sıkı glukoz gözetimi önerilmektedir (Bkz. Bölüm 4.4).

**Uygulama şekli:**

NovoMix 30 **sadece** deri altı uygulama içindir. NovoMix 30, ciddi hipoglisemi ile sonuçlanabileceğinden damar içine uygulanmamalıdır. Kas içine kullanım önlenmelidir. Novomix 30 insülin infüzyon pompalarında kullanılmamalıdır.

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

NovoMix 30 FlexPen, NovoFine veya NovoTwist iğne uçları ile kullanılmak üzere tasarlanmıştır. FlexPen 1'er ünitelik artışlarla 1-60 ünite sağlar. Hastalar sahte iğneleri kullanmamaları için uyarılmalıdırlar.

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

NovoMix 30 karın duvarı veya uyluk bölgesine deri altına enjekte edilerek kullanılır. Eğer uygunsa kalça veya deltoid bölgeleri kullanılabilir. Enjeksiyonlar, aynı bölge içinde olmak koşuluyla, farklı yerlere yapılmalıdır. Bütün insülinlerde olduğu gibi etki süresi doza, enjeksiyon bölgesine, kan akımına, ısı ve fiziksel aktivitenin derecesine bağlı olarak değişiklik gösterecektir. Değişik enjeksiyon bölgelerinin NovoMix 30'un emilimine etkisi araştırılmamıştır. NovoMix 30 hiçbir zaman intravenöz yoldan kullanılmamalıdır.

**Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:****Böbrek/Karaciğer yetmezliği:**

Böbrek ve karaciğer yetmezlikleri hastanın insülin ihtiyacını azaltabilir.

Tüm insülin tıbbi ürünlerinde olduğu gibi böbrek veya karaciğer yetmezliği olan hastalarda, glukoz gözetimi arttırılmalı ve insülin aspart dozu bireye özgü ayarlanmalıdır.

**Pediyatrik popülasyon:**

NovoMix 30 hazır karışım insülin tercih edildiğinde 10 yaş ve üstü çocuklarda ve adolesanlarda kullanılabilir. 6 ila 9 yaş arası çocuklarda klinik data sınırlıdır (bkz. bölüm 5.1). 6 yaş altındaki çocuklarda hiç klinik çalışma yapılmamıştır. NovoMix 30 bu yaş grubunda sadece dikkatli medikal denetim altında kullanılmalıdır.

**Geriyatrik popülasyon:**

NovoMix 30 yaşlı hastalarda kullanılabilir; ancak 75 yaş üstü hastalarda NovoMix 30 ile oral antidiyabetik ilaçların birlikte kullanımı ile ilgili deneyimler sınırlıdır. Tüm insülin tıbbi ürünlerinde olduğu gibi, yaşlı hastalarda glukoz gözetimi arttırılmalı ve insülin aspart dozu bireye özgü ayarlanmalıdır.

**4.3. Kontrendikasyonlar**

İnsülin aspart veya içindeki maddelerden herhangi birisine aşırı duyarlılık durumları

#### 4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Yetersiz dozlarda kullanımı veya tedaviye ara verilmesi, özellikle insüline bağımlı diyabette ölümcül potansiyele sahip 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 ketoasidoza yol açabilir, bu potansiyel olarak ölümcüldür.

Değişik zaman dilimleri arasında yolculuk etmeden önce, hasta insülini ve öğünleri farklı zamanda alması gerektiğinden doktoruna danışmalıdır.

##### Hipoglisemi

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

Eğer insülin dozu gerekli insüline göre çok yüksekse hipoglisemi oluşur. (bkz. bölüm 4.8 ve 4.9).

NovoMix 30 enjeksiyondan sonra 6 saate kadar uzayan ve bifazik insan insülinine göre daha güçlü bir hipoglisemik 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 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 yemeklerden hemen önce verilmesi gerektiğinden başka hastalıkları olan veya birlikte başka ilaçlar kullanmakta olan hastalarda gıdaların emiliminde bir gecikme olabileceğinden preparatın etkisinin hızlı başlayacağı dikkate alınmalıdır.

Eşlik eden başka hastalık; özellikle enfeksiyon hastalıkları genellikle hastanın insülin gereksinimini artırır. Böbrekte, karaciğerde veya böbreküstü, hipofiz veya tiroid bezlerindeki eşlik eden hastalıklar insülin dozunda değişiklik gerektirebilir.

Hastalar değişik tipte insülinlere transfer edildiğinde, hipogliseminin erken uyarıcı semptomları önceki insülinle yaşadıklarından değişik 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, insan, insan insülin analogu) ve/veya üretim metodundaki (hayvan kaynaklı insülin yerine rekombinant DNA insülin) 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, kaşıntı, kızarıklık, döküntü, şişme ve enflamasyon gibi enjeksiyon bölgesi reaksiyonları oluşabilir. Belirli bir bölgede sürekli enjeksiyon yerinin değiştirilmesi bu reaksiyonların azaltılmasını veya önlenmesini sağlayabilir. Reaksiyonlar genellikle birkaç gün ila birkaç haftada düzelir. Enjeksiyon yeri reaksiyonları nadiren NovoMix 30'un bırakılmasını gerektirebilir.

## NovoMix 30 ile pioglitazon kombinasyonu:

Özellikle kalp yetmezliği gelişimi riski yüksek olan hastalarda, pioglitazon ile insülin kombine kullanıldığında kalp yetmezliği vakaları bildirilmiştir. Bu, pioglitazon ve NovoMix 30'un 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.

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 (OAD), monoamin oksidaz inhibitörleri (MAOI), beta blokörler, anjiyotensin dönüştürücü enzim (ADE) inhibitörleri, salisilatlar, alkol, anabolik steroidler ve sülfonamidler.

Aşağıdaki maddeler hastanın insülin ihtiyacını artırabilir:

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

Beta blokörler hipoglisemi semptomlarını maskeleyebilirler.

Oktreotid/ lanreotit insülin ihtiyacını hem arttırabilir hem de azaltabilir.

Alkol insülinin glukoz düşürücü etkisini artırıp, süresini uzatabilir.

## **Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:**

### **Böbrek/Karaciğer yetmezliği:**

Böbrek ve karaciğer yetmezlikleri hastanın insülin ihtiyacını azaltabilir. Tüm insülin tıbbi ürünlerinde olduğu gibi böbrek veya karaciğer yetmezliği olan hastalarda, glukoz gözetimi arttırılmalı ve insülin aspart dozu bireye özgü ayarlanmalıdır.

### **Pediyatrik popülasyon:**

NovoMix 30 hazır karışım insülin tercih edildiğinde 10-17 yaş arası hastalarda kullanılabilir. 6 ila 9 yaş arası çocuklarda klinik data sınırlıdır (bkz. bölüm 5.1). 6 yaş altındaki çocuklarda hiç

klirik çalışma yapılmamıştır. NovoMix 30 bu yaş grubunda sadece dikkatli medikal denetim altında kullanılmalıdır. (bkz. bölüm 5.1).

### **Geriyatrik popülasyon:**

NovoMix 30 yaşlı hastalarda kullanılabilir; ancak 75 yaş üstü hastalarda NovoMix 30 ile oral antidiyabetik ilaçların birlikte kullanımı ile ilgili deneyimler sınırlıdır. Tüm insülin tıbbi ürünlerinde olduğu gibi, yaşlı hastalarda glukoz gözetimi arttırılmalı ve insülin aspart dozu bireye özgü ayarlanmalıdır.

## **4.6. Gebelik ve laktasyon**

### **Genel tavsiye**

Gebelik kategorisi: C

### **ocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)**

Herhangi bir bilgi bulunmamaktadır.

### **Gebelik dönemi**

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

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

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 reme 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 gösterdiği koşullarda risk oluşturabilir (rn. araba sürme veya makine kullanma).

Hastalara araba sürme esnasında hipoglisemiye girmemeleri için gerekli önlemleri almaları önerilmelidir. 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 durumlarda araç kullanılması önerilmez.

## 4.8. İstenmeyen etkiler

### Güvenlilik Profilinin Özeti

NovoMix 30 kullanımı sırasında görülen advers ilaç reaksiyonları genellikle doza bağımlıdır ve insülinin 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 bölgesel aşırı duyarlılık reaksiyonları (enjeksiyon yerinde ağrı, kızarıklık, ürtiker, inflamasyon, şişme ve kaşınma) oluşabilir; bu reaksiyonlar genellikle geçici türdedir. Kan glukoz kontrolündeki hızlı iyileşme, genellikle geri dönüşümlü olan akut ağrılı nöropatiye neden olabilir. Glisemik kontrolün ani gelişimi ile insülin tedavisinin yoğunluğu, uzun süreli gelişmiş glisemik kontrolün diyabetik retinopatinin ilerleyişini düşürürken, 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  $\leq 1/10$ ); yaygın olmayan ( $\geq 1/1,000$  ila  $\leq 1/100$ ); seyrek ( $\geq 1/10,000$  ila  $\leq 1/1,000$ ); çok seyrek ( $\leq 1/10,000$ ); bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor).

İzole spontan vakalar çok seyrek ( $\leq 1/10,000$ ) olarak bildirilmiştir.

Herbir sıklık gruplamasında, istenmeyen etkiler azalan ciddiye sırasına göre sunulmaktadır.

### **Bağışıklık sistemi hastalıkları**

Yaygın olmayan: Ürtiker, döküntü, erupsiyonlar

Çok seyrek: Anafilaktik yanıtlar\*

### **Metabolizma ve beslenme hastalıkları**

Çok yaygın: Hipoglisemi\*

### **Sinir sistemi hastalıkları**

Seyrek: Periferal nöropati

### **Göz hastalıkları**

Yaygın olmayan: Kırılma bozuklukları

Yaygın olmayan: Diyabetik retinopati

### **Deri ve deri altı dokusu hastalıkları**

Yaygın olmayan: Lipodistrofi\*

Yaygın olmayan: Lokal aşırı duyarlılık

### **Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar**

Yaygın olmayan: Ödem

\*Bkz. bölüm “Seçilmiş istenmeyen etkilerin tanımı”.

## Seçilmiş istenmeyen etkilerin tanımı

### 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 ölümlerle 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 hasta popülasyonu, dozaj ve glisemik kontrolün seviyesine göre değişebilir. Klinik çalışmalar sırasında hipogliseminin tüm oranları, hastalarda insan insülinine kıyasla insülin aspartta fark etmemiştir.

### Anafilaktik reaksiyonlar

Genelleştirilmiş aşırı duyarlılık reaksiyonlarının (genel olarak deri döküntüsü, kaşınma, terleme, gastrointestinal bozukluk, anjiyoneörotik ödem, solumada zorluk, çarpıntı ve kan basında düşmeyi içerir) oluşumu çok seyrek ancak potansiyel olarak hayatı tehdit edebilir.

### Lipodistrofi

Lipodistrofi yaygın olmayan olarak raporlanmıştır. Enjeksiyon bölgesinde oluşabilir, dolayısıyla bir alan içinde enjeksiyon yerinin dönüşümlü olması önerilmektedir.

## Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

### Pediyatrik popülasyon:

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

## 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 karbohidrat verilmesi önerilmektedir.

## 5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

### 5.1. Farmakodinamik özellikler

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

ATC kodu: A10AD05.

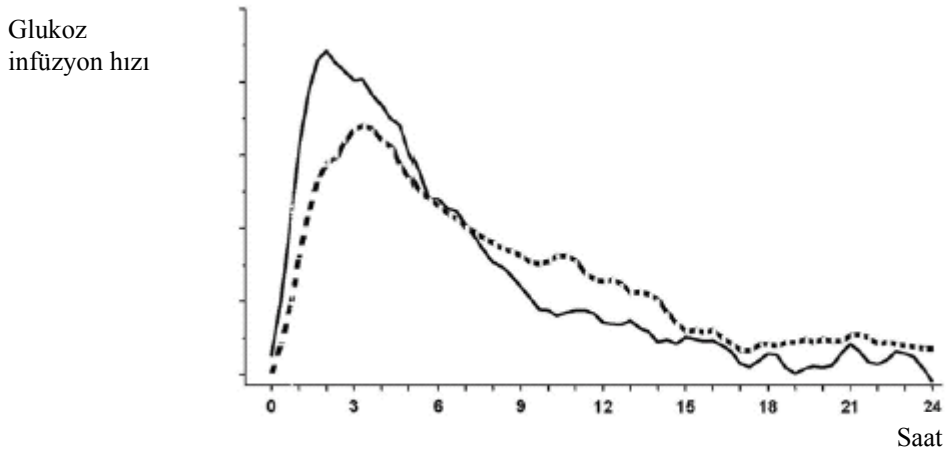
NovoMix 30, % 30 çözünür insülin aspart (hızlı etkili insülin analogu) ve % 70 protamin-kristalize insülin aspartın (orta etkili insülin analogu) bifazik süspansiyonudur.

Etki mekanizması

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.(Şekil 1)

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



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

Tip 1 ve tip 2 diyabetli hastalarda yapılan 3 aylık bir çalışmada NovoMix 30 bifazik insan insülini 30 ile 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 açık 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<sub>1c</sub>'de metforminle kombine NovoMix 30 kullanan hastalar ile metforminle kombine sülfonilüre kullananlar arasında fark olmamıştır. Bu çalışmada hastaların %57'sinde başlangıçtaki HbA<sub>1c</sub> %9'un üstündeydi; bu hastalarda metforminle NovoMix kombinasyonu tedavisi metforminle sülfonilüre kombinasyonuna göre anlamlı oranda daha düşük HbA<sub>1c</sub> ile sonuçlandı.

Bir çalışmada 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<sub>1c</sub> düşüşü %2.8 (başlangıçtaki ortalama HbA<sub>1c</sub> = %9.7) oldu. NovoMix 30 ile hastaların %66 ve %42'sinin HbA<sub>1c</sub>'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 noktural hipoglisemik ataklar ve majör hipoglisemi riskinin bifazik insan insülini 30'a göre 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<sub>1c</sub> 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 belirgin biçimde daha düşüktü. Bifazik insan insülini 30 alan grupta çalışma sonu HbA<sub>1c</sub>, NovoMix 30 alan gruba göre belirgin biçimde daha düşüktü.

## 5.2. Farmakokinetik özellikler

### Genel özellikler

Çözünür insan insülini ile kıyaslandığı zaman, insülin aspart'ta B28 pozisyonundaki aspartik asit ile prolin amino asidinin yer değiştirmesi, NovoMix 30'un çözünür parçasındaki heksamer oluşturma 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 ortalama %50 daha yüksektir. Maksimum konsantrasyona ulaşma süresi ortalama bifazik insan insülini 30'un ortalama yarısıdır.

### Dağılım:

Sağlıklı gönüllülerde subkutan uygulanan 0.20 U/kg (vücut ağırlığı) dozdan yaklaşık 60 dakika sonra  $140 \pm 32$  pmol/l'lik bir ortalama maksimum serum konsantrasyonuna 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 sonra 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 güvenilirlik verileri**

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

İnsülin ve IGF-1 reseptör bölgelerine bağlanma ve hücre büyümesi üzerine olan etkileri de dahil olmak üzere *in vitro* testlerde insülin aspartın insan insülinine benzer bir şekilde davranış gösterdiği belirlenmiştir. Çalışmalar aynı zamanda, insülin aspartın insülin reseptörüne bağlanmasındaki ayrılığın insan insülinine eşdeğer olduğunu göstermiştir.

## **6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER**

### **6.1. Yardımcı maddelerin listesi**

Gliserol  
Fenol  
Metakrezol  
Çinko (klorür olarak)  
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**

Preparatın raf ömrü 24 aydır.  
Kullanılmaya başlandıktan sonra 4 hafta içinde tüketilmelidir (30°C'nin altında).

### **6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler**

Buzdolabında dondurucu kısımdan uzakta (2°C - 8°C) saklanmalıdır. Dondurulmamalıdır. Kullanılmaya başlanmış ya da yedek olarak taşınan NovoMix 30 FlexPen; 4 haftaya kadar oda sıcaklığında (30°C'nin altında) saklanabilir, fakat daha sonra artan kısım atılmalıdır. Buzdolabında saklanmamalıdır. 30°C'nin üstünde saklanmamalıdır. NovoMix 30 FlexPen'i ışıktan korumak için kullanılmadığında kapağı kapalı tutulmalıdır.

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

### **6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği**

Kullanıma hazır dolu enjeksiyon kaleminde bir ucu latekssiz (bromobutil) lastik pistonla diğer ucu ise latekssiz (bromobutil/poliizopren) lastik kapak ile kapatılmış, cam (Tip 1) bir kartuş ve kalem enjektörü (plastik) içerir. Kartuşun içinde süspansiyonun karışmasını kolaylaştıran bir cam top bulunur. Kullanıma hazır her bir kalem 3 ml süspansiyon içerir.

Paketlerde 5 adet (3 ml) kalem 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 ve Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmeliği” gereklerine uygun olarak imha edilmelidir.

Kartuşlar, Novo Nordisk insülin enjeksiyon sistemleri ve NovoFine® veya NovoTwist® iğne uçları ile kullanılmak üzere tasarlanmıştır. Kartuş ve enjeksiyon sistemiyle ilgili talimatlara uyulmalıdır.

NovoMix 30 FlexPen yalnız bir kişinin kullanımı içindir. Kartuş yeniden doldurulmamalıdır. Kullanmadan hemen önce NovoMix 30 süspansiyonunun iyice karıştırılmasının gerektiği hastalara özellikle vurgulanmalıdır. Karıştırılan sıvı daima beyaz ve bulanık görülmelidir. 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**

113/42

## **9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ**

İlk ruhsat tarihi: 24.12.2002  
Ruhsat yenileme tarihi: 22.04.2011

## **10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ**