І Н С Т Р У К Ц І Я

для медичного застосування лікарського засобу

НОВОМІКС® 30 ФЛЕКСПЕН®

(NOVOMIX® 30 FLEXPEN®)

Склад:

діюча речовина: 1 мл суспензії для ін’єкцій містить 100 ОД/мл інсуліну аспарт (рДНК) (30 % розчинного інсуліну аспарт і 70 % інсуліну аспарт, кристалізованого з протаміном);

1 шприц-ручка містить 3 мл, що еквівалентно 300 ОД;

1 одиниця (ОД) дорівнює 6 нмоль або 0,035 мг знесоленого безводного інсуліну аспарт;

допоміжні речовини: гліцерин; фенол; метакрезол; цинку хлорид; натрію хлорид; натрію гідрофосфат, дигідрат; протаміну сульфат; натрію гідроксид; кислота хлористоводнева розведена; вода для ін’єкцій.

Лікарська форма. Суспензія для ін’єкцій.

Основні фізико-хімічні властивості: біла однорідна суспензія без агрегатів і грудочок. При відстоюванні відбувається розподіл на білий осад і безбарвну надосадну рідину.

Фармакотерапевтична група. Антидіабетичні засоби. Інсуліни та аналоги для ін’єкцій,

комбінації інсулінів короткої дії з інсулінами середньої та тривалої дії.

Код АТХ A10A D05.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

НовоМікс® 30 ФлексПен® – двофазова суспензія розчинного інсуліну аспарт (аналог інсуліну короткої дії) і інсуліну аспарт, кристалізованого з протаміном (аналог інсуліну середньої тривалості дії). Суспензія містить інсуліну аспарт короткої дії та середньої тривалості дії у співвідношенні 30/70. При введенні однакових молярних доз інсулін аспарт еквіпотенційний людському інсуліну.

<u>Механізм дії.</u>

Цукрознижувальний ефект інсуліну полягає у сприянні поглинанню глюкози тканинами після зв’язування інсуліну з рецепторами м’язових і жирових клітин, а також в одночасному пригніченні виділення глюкози з печінки.

НовоМікс® 30 ФлексПен® починає діяти через 10–20 хв після підшкірної ін'єкції. Максимальний ефект розвивається через 1–4 години після введення. Тривалість дії – до 24 годин.

У клінічному дослідженні, що тривало 3 місяці та в якому порівнювали введення препарату НовоМікс® 30 ФлексПен® та двофазного людського інсуліну 30 перед сніданком та вечерею у хворих на цукровий діабет 1-го і 2-го типу, було показано, що при введенні препарату НовоМікс® 30 ФлексПен® рівень глюкози в крові після обох прийомів їжі (сніданок та вечеря) був значно нижчим порівняно з таким при введенні двофазного людського інсуліну 30.

При проведенні мета-аналізу, що включав 9 клінічних випробувань за участю хворих на цукровий діабет 1-го і 2-го типу, було відзначено, що порівняно з двофазним людським інсуліном 30 застосування препарату НовоМікс® 30 ФлексПен® перед сніданком та вечерею призводить до значно кращого постпрандіального контролю рівня глюкози в крові (за даними середніх показників підвищення рівня глюкози в крові після сніданку, обіду та вечері).

Незважаючи на те, що рівень глюкози натще був вищий у пацієнтів, які отримували лікування препаратом НовоМікс® 30 ФлексПен®, рівень глікозильованого гемоглобіну, що є показником загального глікемічного контролю, був однаковий.

У клінічному дослідженні хворі на цукровий діабет 2-го типу (341 особа), яких розділили на групи за рандомізованим принципом, одержували тільки препарат НовоМікс® 30 ФлексПен® або препарат НовоМікс® 30 ФлексПен® у комбінації з метформіном або метформін разом із сульфонілсечовиною. Після 16 тижнів лікування основний показник ефективності HbA_{1c} у хворих, які одержували препарат НовоМікс® 30 ФлексПен® у комбінації з метформіном або метформін з сульфонілсечовиною, не відрізнявся. У цьому дослідженні в 57 % хворих початковий рівень HbA_{1c} був вище 9 %; у цих хворих при лікуванні препаратом НовоМікс® 30 ФлексПен® у комбінації з метформіном зниження рівня HbA_{1c} було більш значним, ніж при застосуванні комбінації метформіну з сульфонілсечовиною.

У дослідженні хворих на цукровий діабет 2-го типу, в яких контроль глікемії за допомогою лише пероральних цукрознижувальних препаратів виявився неефективним, лікували введенням два рази на добу препарату НовоМіксâ 30 ФлексПен® (117 хворих) або введенням один раз на добу інсуліну гларгін (116 хворих). Після 28 тижнів лікування препаратом НовоМіксâ 30 ФлексПен®, яке супроводжувалося підбором доз, рівень HbA_{1C} знизився на 2,8 % (середнє значення HbA_{1C} при включенні у дослідження становило 9,7 %). При лікуванні препаратом НовоМіксâ 30 ФлексПен® рівня HbA_{1C} нижче 7 % досягли 66 % хворих, а рівня нижче 6,5 % – 42 % хворих; при цьому рівень глюкози у плазмі крові натще знизився приблизно на 7 ммоль/л (від 14,0 ммоль/л до лікування до 7,1 ммоль/л).

При проведенні мета-аналізу у хворих на цукровий діабет 2-го типу було відмічено, що при застосуванні препарату НовоМікс® 30 ФлексПен® ризик розвитку гіпоглікемії в нічний час та тяжкої гіпоглікемії був знижений порівняно з двофазним людським інсуліном 30. В той же час ризик виникнення епізодів гіпоглікемії в денний час був вищим у хворих, які одержували НовоМікс® 30 ФлексПен®.

Діти й підлітки. У 16-тижневому дослідженні, проведеному за участю 167 хворих віком 10–18 років, порівнювали ефективність підтримання постпрандіального контролю

глікемії введенням препарату НовоМікс® 30 ФлексПен® при прийомах їжі із застосуванням людського інсуліну/двофазного людського інсуліну 30 при прийомах їжі з ін'єкціями НПХ інсуліну перед сном. Протягом усього періоду дослідження в обох групах концентрація HbA_{1C} залишалася на рівні, що був при включенні у дослідження; при цьому не було відзначено розходжень у частоті виникнення епізодів гіпоглікемії між препаратом НовоМікс® 30 ФлексПен® та двофазним людським інсуліном 30.

У подвійно сліпому перехресному дослідженні (по 12 тижнів на кожен курс лікування), проведеному за участю невеликої групи дітей (54 особи) віком 6–12 років, число епізодів гіпоглікемії та рівень глюкози після прийому їжі були статистично вірогідно меншими при лікуванні препаратом НовоМікс® 30 порівняно з двофазним людським інсуліном 30. Рівень HbA_{1C} наприкінці курсу лікування був істотно нижчим у групі, що одержувала двофазний людський інсулін 30, ніж у групі, що одержувала препарат НовоМікс® 30 ФлексПен®.

Пацієнти літнього віку. Фармакодинаміку препарату НовоМікс® 30 ФлексПен® не досліджували у хворих літнього віку. Однак було проведено рандомізоване подвійно сліпе перехресне дослідження, в якому порівнювали фармакокінетику та фармакодинаміку інсуліну аспарт та розчинного людського інсуліну у 19 хворих на цукровий діабет 2-го типу віком 65–83 років (середній вік – 70 років). Відносні відмінності показників фармакодинаміки (GIR_{max}, $AUC_{GIR, 0\text{-}120\ min}$) після введення інсуліну аспарт або людського інсуліну у цих хворих були такими самими, що й у практично здорових осіб або хворих на цукровий діабет молодшого віку.

Фармакокінетика.

В інсуліні аспарт амінокислоту пролін у положенні 28 В-ланцюга молекули інсуліну заміщено на аспарагінову кислоту, що зменшує здатність до утворення гексамерів, у порівнянні з препаратами розчинного людського інсуліну. У розчинній фазі препарату НовоМікс® 30 ФлексПен® частка інсуліну аспарт становить 30 % всього інсуліну: він всмоктується в кров з підшкірної клітковини швидше, ніж розчинний інсулін двофазового людського інсуліну. 70 %, що залишилися, припадають на кристалічну форму протамін-інсуліну аспарт, більш тривале всмоктування якого таке саме, як і людського НПХ інсуліну.
Максимальна концентрація інсуліну в сироватці крові після введення препарату НовоМікс® 30 ФлексПен® на 50% вища, а час її досягнення вдвічі коротший у порівнянні з двофазовим людським інсуліном 30. У здорових добровольців після підшкірного введення препарату НовоМікс® 30 ФлексПен® із розрахунку 0,20 ОД/кг маси тіла максимальна концентрація інсуліну аспарт в сироватці крові була досягнута через 60 хвилин, вона становила 140 ± 32 пмоль/л. Тривалість напіввиведення (t½) препарату НовоМікс® 30 ФлексПен®, що відображає швидкість всмоктування протамінової фракції, становила приблизно 8–9 годин. Рівень інсуліну в сироватці крові повертався до вихідного через 15–18 годин після підшкірного введення. У хворих на цукровий діабет 2-го типу максимальна концентрація досягалася через 95 хвилин після введення і залишалася вище вихідної не менше 14 годин.

Пацієнти літнього віку. Фармакокінетику НовоМікс® 30 ФлексПен® не досліджували у хворих літнього віку. Однак відносні розходження в значеннях показників фармакокінетики після введення інсуліну аспарт або людського інсуліну хворим на цукровий діабет 2-го типу літнього та старечого віку (65–83 роки, середній вік – 70 років), були такими самими, як у практично здорових осіб або хворих на цукровий діабет молодшого віку. У хворих літнього віку швидкість всмоктування знижувалась, про що свідчить більш тривалий час досягнення максимальної концентрації інсуліну в крові t_{max} (82 хв при інтерквартильному діапазоні 60–120 хв). При цьому значення C_{max} були такими ж, як і у хворих на цукровий діабет 2-го типу молодшого віку і дещо нижчим, ніж у хворих на цукровий діабет 1-го типу.

Порушення функції нирок та печінки.

Фармакокінетику препарату НовоМікс® 30 ФлексПен® не досліджували у хворих з порушеннями функції нирок або печінки.

Діти і підлітки. Фармакокінетику препарату НовоМікс® 30 ФлексПен® у дітей і підлітків не досліджували. Проте у дітей (6–12 років) і підлітків (13–17 років), хворих на цукровий діабет 1-го типу, досліджували фармакокінетику й фармакодинаміку розчинного інсуліну аспарт. Він швидко всмоктувався у хворих обох груп, при цьому значення t_{max} були такими ж, як і у дорослих. Однак значення C_{max} у різних вікових групах істотно розрізнялися, що вказує на важливість індивідуального підбору доз інсуліну аспарт.

Доклінічні дані з безпеки.

Доклінічні дані, отримані на базі традиційних досліджень з фармакологічної безпеки (токсичність повторних доз препарату, генотоксичність та токсичний вплив на репродуктивну здатність та розвиток плода), не виявили будь-якої небезпеки введення препарату НовоМікс® 30 ФлексПен® людині.

В тестах *in vitro*, включаючи зв'язування з рецепторами інсуліну та IGF-1 та вплив на ріст клітин, інсулін аспарт вів себе подібно до людського інсуліну. Дослідження також показали, що дисоціація зв'язування з рецепторами інсуліну для інсуліну аспарт еквівалентна людському інсуліну.

Клінічні характеристики.

Показання.

НовоМікс® 30 ФлексПен® призначений для лікування цукрового діабету у дорослих, підлітків та дітей віком від 10 років.

Протипоказання.

Підвищена чутливість до активної речовини або до будь-якої допоміжної речовини (див. розділ «Склад»).

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Як відомо, ряд лікарських засобів впливає на обмін глюкози, що слід враховувати при визначенні дози інсуліну.

Лікарські засоби, які можуть знижувати потребу в інсуліні

Пероральні цукрознижувальні засоби (ПЦЗ), агоністи рецепторів ГПП-1, інгібітори моноаміноксидази,

b-адреноблокатори, інгібітори ангіотензинперетворюючого ферменту, саліцилати, анаболічні

стероїди і сульфонаміди.

Лікарські засоби, які можуть підвищувати потребу в інсуліні

Пероральні контрацептиви, тіазиди, глюкокортикоїди, тиреоїдні гормони, симпатоміметики, гормон росту і даназол.

b-адреноблокатори можуть маскувати симптоми гіпоглікемії та сповільнювати відновлення після гіпоглікемії.

Октреотид/ланреотид може як підвищувати, так і зменшувати потребу в інсуліні.

Алкоголь може посилювати або послаблювати цукрознижувальний ефект інсуліну.

Особливості застосування.

Перед подорожуванням зі зміною часових поясів хворим слід отримати консультацію лікаря, оскільки при цьому змінюється графік ін'єкцій інсуліну і прийому їжі.

Гіперглікемія (високий рівень цукру в крові).

Неадекватне дозування або припинення лікування (особливо при цукровому діабеті 1-го типу) можуть призвести до гіперглікемії та діабетичного кетоацидозу. Зазвичай перші симптоми гіперглікемії розвиваються поступово, протягом кількох годин або діб. Вони включають відчуття спраги, часте сечовипускання, нудоту, блювання, сонливість, почервоніння і сухість шкіри, сухість у роті, втрату апетиту, а також запах ацетону у повітрі, що видихається.

При цукровому діабеті 1-го типу гіперглікемія, що не лікується, призводить до діабетичного кетоацидозу, який потенційно є летально небезпечним.

Гіпоглікемія (низький рівень цукру в крові).

Пропуск прийому їжі або непередбачене підвищене фізичне навантаження можуть призвести до гіпоглікемії.

Гіпоглікемія може виникнути, якщо доза інсуліну занадто висока по відношенню до потреби в інсуліні.

У разі гіпоглікемії або підозрі на гіпоглікемію препарат не вводити.

Після стабілізації рівня глюкози в крові необхідно розглянути потребу в корекції дози інсуліну.

Порівняно з двофазовим людським інсуліном 30 ін'єкція препарату НовоМікс® 30 ФлексПен® може призвести до більш вираженого гіпоглікемічного ефекту, що може тривати до 6 годин після ін'єкції. Це може викликати необхідність підбору доз інсуліну та/або режиму харчування.

Хворі, у яких істотно поліпшився контроль рівня глюкози в крові завдяки інтенсивній інсулінотерапії, можуть відзначити зміни звичних симптомів-провісників гіпоглікемії, про що їх слід завчасно попередити.

Звичні симптоми-провісники можуть зникати у пацієнтів з довготривалим цукровим діабетом.

Більш жорсткий контроль рівня глюкози може підвищити частоту виникнення епізодів гіпоглікемії, і тому необхідний особливий контроль під час інтенсифікації терапії, як зазначено в розділі «Спосіб застосування та дози».

Оскільки НовоМікс® 30 ФлексПен® слід вводити безпосередньо перед прийомом їжі, швидкий початок його дії слід враховувати при лікуванні хворих, які мають супутні захворювання або приймають препарати, що сповільнюють всмоктування їжі у шлунково-кишковому тракті.

Супутні захворювання, особливо інфекції та гарячкові стани, як правило збільшують потребу в інсуліні. Супутні захворювання нирок, печінки або ураження наднирковиx залоз, гіпофіза або щитоподібної залози можуть призвести до необхідності зміни дози інсуліну.

Коли пацієнта переводять на інший тип інсуліну, симптоми гіпоглікемії можуть змінитися або стати менш вираженими в порівнянні з тими, які відчував пацієнт, перебуваючи на попередньому інсуліні.

Переведення з інших препаратів інсуліну.

Переведення хворого на інший тип або вид інсуліну відбувається під суворим медичним контролем. Зміна концентрації, виду (виробника), типу, походження інсуліну (людський або аналог людського інсуліну) та/або методу виробництва (рДНК технологія чи інсулін тваринного походження) може зумовити необхідність зміни дози інсуліну. Пацієнти, яких переводять на НовоМікс® 30 ФлексПен® з іншого типу інсуліну, можуть потребувати збільшення кількості денних ін'єкцій або зміни дозування порівняно з інсуліном, який вони застосовували попередньо.

Необхідність підбору дози може виникнути як при першому введенні нового препарату, так і протягом перших кількох тижнів або місяців його застосування.

Реакції у місці ін'єкції.

При застосуванні будь-якої інсулінотерапії можуть виникнути реакції у місці ін'єкції, зокрема біль, почервоніння, кропив'янка, запалення, набряк, синці та свербіж.

Постійна зміна місця ін'єкції в одній ділянці може зменшити або запобігти появі цих реакцій. Реакції зазвичай проходять через кілька днів або тижнів. Рідко реакції у місці ін'єкції можуть потребувати припинення лікування препаратом НовоМікс® 30 ФлексПен®.

Порушення з боку шкіри та підшкірної клітковини

Пацієнти мають пройти інструктаж щодо необхідності постійної зміни місця ін'єкції для зменшення ризику розвитку ліподистрофії та амілоїдозу шкіри. У разі здійснення ін'єкцій у місця з зазначеними реакціями існує потенційний ризик відстроченого всмоктування інсуліну та погіршення глікемічного контролю. Повідомлялося про випадки гіпоглікемії після раптової зміни такого місця ін'єкції на інше, не уражене. Рекомендовано проводити моніторинг глюкози крові після зміни місця ін'єкції з ураженого на не уражене та корекцію дози протидіабетичних лікарських засобів.

Комбінація піоглітазону з препаратом НовоМікс® 30 ФлексПен®

При застосуванні піоглітазону у комбінації з інсуліном повідомлялося про випадки розвитку застійної серцевої недостатності, особливо у хворих з факторами ризику. Це варто враховувати при призначенні лікування комбінацією піоглітазону з інсуліном. При одночасному

застосуванні цих препаратів пацієнти повинні перебувати під наглядом лікаря щодо розвитку ознак застійної серцевої недостатності, збільшення маси тіла та виникнення набряків. У разі будь-якого погіршення функції серця лікування піоглітазоном слід припинити.

Уникнення помилок при застосуванні лікарського засобу.

Пацієнт повинен бути проінструктований про необхідність перевірки етикетки на інсуліні перед кожним введенням для того, щоб не сплутати НовоМікс® 30 ФлексПен® з іншими препаратами інсуліну.

Антитіла до інсуліну.

Призначення інсуліну може призвести до утворення антитіл до інсуліну. Дуже рідко присутність таких антитіл до інсуліну може потребувати корекції дози інсуліну для запобігання до гіпер- або гіпоглікемії.

НовоМікс® 30 ФлексПен® містить менше ніж 1 ммоль натрію (23 мг), тому лікарський засіб можна вважати таким, що не містить натрію.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Клінічний досвід застосування препарату НовоМікс® 30 ФлексПен® у період вагітності обмежений.

Досліджень застосування препарату НовоМікс® 30 ФлексПен® за участю вагітних жінок не проводилося. Однак у двох рандомізованих клінічних дослідженнях (157 та 14 вагітних жінок, які одержували інсулін аспарт за базально-болюсною схемою лікування) не було виявлено побічної дії інсуліну аспарт на перебіг вагітності, на плід або новонародженого у порівнянні з розчинним людським інсуліном.

Рекомендується посилити контроль за лікуванням вагітних жінок, хворих на цукровий діабет, протягом усього періоду вагітності, а також при підозрі на вагітність. Потреба в інсуліні звичайно знижується у першому триместрі вагітності та істотно зростає у другому та третьому триместрах. Після пологів потреба в інсуліні швидко повертається до вихідного рівня.

Обмежень щодо лікування цукрового діабету інсуліном у період годування груддю також немає, оскільки лікування матері не становить будь-якого ризику для дитини. Однак може виникнути необхідність корекції дози препарату НовоМікс® 30 ФлексПен®.

Фертильність

Дослідження репродуктивної токсичності на тваринах із застосуванням людського інсуліну не виявили будь-якого негативного впливу на фертильність.

Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими

механізмами.

Реакція хворого та його здатність концентрувати увагу можуть бути порушені при гіпоглікемії, що може стати фактором ризику у ситуаціях, коли ця здатність набуває особливого значення (наприклад при керуванні автомобілем або роботі з іншими механізмами).

Хворим слід рекомендувати вживати заходів з профілактики гіпоглікемії перед тим, як сідати за кермо або працювати з іншими механізмами.

Це особливо важливо для хворих, в яких ослаблені чи відсутні симптоми-провісники гіпоглікемії або епізоди гіпоглікемії виникають часто. За таких обставин варто зважити доцільність керування автомобілем або роботи з іншими механізмами.

Спосіб застосування та дози.

Дозування інсуліну НовоМікс® 30 ФлексПен® індивідуальне і визначається лікарем відповідно до потреб хворого.

Для досягнення оптимального контролю глікемії рекомендується моніторинг глюкози крові та корекція дози інсуліну.

Хворим на цукровий діабет 2-го типу можна призначати НовоМікс® 30 ФлексПен® як у монотерапії, так і в комбінації з пероральними цукрознижувальними засобами (ПЦЗ) та/або з агоністами рецепторів ГПП-1.

Як почати застосування.

Пацієнти, які вперше застосовують інсулін: для хворих на цукровий діабет 2-го типу рекомендована початкова доза препарату НовоМіксâ 30 ФлексПен® становить 6 ОД перед сніданком і 6 ОД перед вечерею. Проте можна розпочинати введення препарату з дози 12 ОД перед вечерею.

При застосуванні препарату НовоМіксâ 30 ФлексПен® 1 раз на день, якщо доза досягає 30 ОД, рекомендовано розділити її на дві рівні ін’єкції перед сніданком та перед вечерею. Якщо при застосуванні НовоМіксâ 30 ФлексПен® у двох ін’єкціях спостерігаються повторні гіпоглікемічні епізоди протягом дня, ранкову дозу можна розділити – на дозу перед сніданком і обідом (введення тричі на добу).

Переведення з інших препаратів інсуліну.

При переведенні пацієнтів з двофазних людських інсулінів на препарат НовоМіксâ 30 ФлексПен® слід починати застосування з тих самих доз та за такою ж схемою. Надалі проводити титрування дози відповідно до індивідуальних потреб пацієнтів (див. таблицю з підбору дози нижче).

Як і щодо всіх інсулінів, ретельний моніторинг рівня глюкози крові рекомендується проводити під час переведення та протягом перших тижнів після переведення. (див. розділ «Особливості застосування», підрозділ «Переведення з інших препаратів інсуліну»)

Як провести інтенсифікацію терапії.

Можна перейти з одноразового на дворазове введення на добу лікарського засобу НовоМіксâ 30 ФлексПен®.

При введенні 1 раз на добу зазвичай рекомендується перейти на дві ін'єкції на добу після досягнення дози 30 ОД, розділивши дозу порівну перед сніданком і вечерею (50:50).

При переході з дворазового введення на триразове: ранкову дозу можна розділити на дозу перед сніданком і обідом (введення тричі на добу).

Як проводити підбір доз.

- При підборі дози інсуліну НовоМіксâ 30 ФлексПен® слід орієнтуватися на найнижчі значення рівня глюкози натще за останні три доби.

- Завжди слід змінювати дозу, що вводиться перед їжею, відповідно до результатів попередніх вимірювань.

- Підбір дози можна проводити 1 раз на тиждень, поки не буде досягнутий цільовий рівень HbA_{1C}.

- Якщо за цей період були епізоди гіпоглікемії, дозу інсуліну не підвищувати.

- Корекція дози може бути необхідна для пацієнтів при підвищеному фізичному навантаженні, зміні звичайної дієти або протягом супутніх захворювань.

Підбираючи дози, рекомендується керуватися даними таблиці, наведеної нижче.

Показники рівня глюкози в крові перед прийомом їжі		Підбір дози препарату НовоМікс® 30 ФлексПен®
< 4,4 ммоль/л	< 80 мг/дл	- 2 ОД
4,4–6,1 ммоль/л	80–110 мг/дл	0
6,2–7,8 ммоль/л	111–140 мг/дл	2 ОД
7,9–10 ммоль/л	141–180 мг/дл	4 ОД
> 10 ммоль/л	> 180 мг/дл	6 ОД

У пацієнтів з цукровим діабетом 1-го типу індивідуальна добова потреба в інсуліні становить від 0,5 до 1,0 ОД/кг/добу. НовоМікс® 30 ФлексПен® може повністю або частково задовільнити цю потребу.

Пацієнтам з цукровим діабетом 2-го типу, які застосовують лікарський засіб НовоМікс® 30 ФлексПен® та мають HbA1c менше 8 % при додаванні агоністів рецепторів ГПП-1, рекомендовано зниження дози препарату на 20 % з метою зменшення ризику гіпоглікемії. Пацієнтам з HbA1c більше 8 % слід розглянути можливість зниження дози препарату. Після цього доза препарату має бути скоректована індивідуально.

Особливі популяції.

Як і у разі застосування інших препаратів інсуліну, для пацієнтів особливих популяцій слід посилити моніторинг глюкози та індивідуально відкоригувати дозу інсуліну аспарт.

Пацієнти літнього віку (≥ 65 років).

НовоМікс® 30 ФлексПен® можна застосовувати пацієнтам літнього віку; досвід його застосування в комбінації з ПЦЗ хворим віком від 75 років обмежений.

Порушення функції нирок та печінки.

Порушення функції нирок або печінки можуть зменшити потребу хворого в інсуліні.

Діти.

НовоМікс® 30 ФлексПен® можна застосовувати підліткам та дітям віком від 10 років, якщо надається перевага застосуванню двофазних інсулінів. Дані клінічних досліджень щодо застосування препарату дітям 6–9 років обмежені (див. розділ «*Фармакодинаміка».)*

Дослідження за участю дітей віком до 6 років не проводили.

Спосіб застосування.

НовоМікс® 30 ФлексПен® призначений винятково для підшкірного введення.

НовоМікс® 30 ФлексПен® ні в якому разі не можна вводити внутрішньовенно, оскільки це може призвести до серйозної гіпоглікемії. Слід також уникати внутрішньом'язового введення. НовоМікс® 30 ФлексПен® не можна застосовувати в інфузійних насосах.

НовоМікс® 30 ФлексПен® зазвичай слід вводити шляхом підшкірної ін'єкції у ділянку стегна або передньої черевної стінки. Якщо зручно, можна також вводити у ділянку сідниць або дельтоподібного м'яза плеча.

Місця ін'єкцій слід змінювати навіть у межах однієї ділянки тіла для зниження ризику розвитку ліподистрофії та амілоїдозу шкіри.

Подібно до інших препаратів інсуліну, тривалість дії може змінюватися залежно від дози, місця ін'єкції, швидкості кровотоку, температури і рівня фізичної активності пацієнта.

Оскільки дія препарату НовоМікс® 30 ФлексПен® настає швидше порівняно з двофазним людським інсуліном 30, його слід вводити безпосередньо перед прийомом їжі. При необхідності НовоМікс® 30 ФлексПен® можна вводити і через короткий проміжок часу після їди.

Інструкції із застосування препарату НовоМікс® 30 ФлексПен®.

Перш ніж використовувати шприц-ручку ФлексПен®, необхідно уважно прочитати цю інструкцію.

Якщо Ви не дотримуєтесь інструкції, Ви можете ввести замало або забагато інсуліну, що може призвести до різкого підвищення або зниження рівня глюкози в крові.

ФлексПен® — це інсулінова попередньо заповнена шприц-ручка з селектором дози, який дає змогу виставити дозу від 1 до 60 одиниць інсуліну з кроком 1 одиниця. НовоМікс® 30 ФлексПен® використовується з голками НовоФайн® або НовоТвіст® довжиною до 8 мм. Завжди майте при собі запасну шприц-ручку на випадок пошкодження або втрати препарату НовоМікс® 30 ФлексПен®.

Догляд за шприц-ручкою.

▶ Поводитися зі шприц-ручкою ФлексПен® необхідно обережно. Якщо вона падала, пошкоджена або була деформована, існує ризик витікання інсуліну. Це може бути причиною неправильного дозування, що може призвести до підвищення або зниження рівня цукру в крові.

▶ Поверхню шприц-ручки ФлексПен® можна почистити, протираючи її ватою, змоченою етиловим спиртом. Не слід занурювати шприц-ручку у спирт, мити та змащувати її. Це може пошкодити механізм шприц-ручки.

▶ **Не слід заповнювати повторно шприц-ручку ФлексПен®.**

Ресуспендування інсуліну.

Перевірте назву та колір на етикетці, щоб впевнитися, що в шприц-ручці міститься необхідний тип інсуліну. Це особливо важливо, якщо Ви застосовуєте більше одного типу інсуліну. Інший тип інсуліну може різко підвищити або знизити рівень цукру в крові.

Застосовування нової шприц-ручки

Рис. А.
Перед використанням інсулін має бути кімнатної температури.
Це полегшує ресуспендування.
Зніміть ковпачок зі шприц-ручки.

Рис. В.
Перед першою ін'єкцією новою шприц-ручкою необхідно ресуспендувати інсулін: Прокатати НовоМікс® 30 ФлексПен® між долонями 10 разів, при цьому важливо, щоб картридж залишався **у горизонтальному положенні**.

Рис. C.
Після цього не менше 10 разів слід перевернути картридж догори та вниз між двома положеннями так, щоб **скляна кулька в ньому переміщалася** від одного кінця картриджа до іншого. Повторювати ці дії, поки рідина всередині нього не стане однорідно білою і каламутною.

Проведення наступної ін'єкції
Слід перевертати шприц-ручку догори і вниз між двома положеннями не менше 10 разів, поки рідина не стане однорідною білою і каламутною.
Перед кожною ін'єкцією необхідно переконатися в тому, що інсулін ресуспендовано. Це може знизити ризик різкого підвищення або зниження рівня цукру в крові. Після ресуспендування одразу ж виконати такі дії для проведення ін'єкції:

Впевнитися в тому, що в картриджі залишилося як мінімум **12 одиниць інсуліну**, що дасть можливість ресуспендувати вміст. Якщо в картриджі залишилося менше 12 одиниць, слід використати новий НовоМікс® 30 ФлексПен®. 12 одиниць відзначено на шкалі кількості інсуліну, що залишився (див. великий рисунок на початку інструкції із застосування препарату НовоМікс® 30 ФлексПен®).

Не використовуйте шприц-ручку, якщо **ресуспендований** інсулін не є **однорідно білим та каламутним**.

Приєднання голки.

Рис. D.
Візьміть нову голку та відірвіть паперову етикетку з неї.
Щільно нагвинтіть голку на шприц-ручку НовоМікс® 30 ФлексПен®.

Рис. E.
Зніміть великий зовнішній ковпачок голки. Не викидайте його.
Рис. F.
Зніміть внутрішній ковпачок голки та викиньте його.
Ніколи не пробуйте одягнути знову знятий внутрішній ковпачок голки, тому що можна поранитися голкою.

Завжди використовуйте нову голку для кожної ін'єкції. Це зменшить ризик контамінації, інфікування, витікання інсуліну, блокування голки та неточного дозування.

Не згинайте та не пошкоджуйте голку перед використанням.

Перевірка руху інсуліну.
При користуванні шприц-ручкою у картриджі може накопичуватися невеликий об'єм повітря. Щоб запобігти ін'єкції повітря та забезпечити введення потрібної дози інсуліну, слід дотримуватися такої послідовності дій:

Рис. G.
Виставте селектором дози 2 одиниці.
Рис. H.
Утримуючи НовоМікс® 30 ФлексПен® вертикально голкою догори, постукайте обережно пальцем по картриджу кілька разів, щоб пухирці повітря зібралися у верхній частині картриджа.

Рис. I.
Утримуючи шприц-ручку вертикально голкою догори, натисніть пускову кнопку. При цьому селектор дози повернеться до нульової позначки.
На кінчику голки має з'явитися крапля інсуліну. Якщо цього не відбудеться, замініть голку і повторіть цю процедуру не більше 6 разів.
Якщо крапля інсуліну все ж таки не з’являється, це вказує на те, що шприц-ручку зіпсовано та слід використати нову шприц-ручку.

Перед проведенням ін’єкції завжди необхідно переконатися, що крапля з’явилася на кінчику голки. Це підтвердить, що інсулін поступає через голку. Якщо крапля не з’явилася, Ви не зможете зовсім ввести інсулін, навіть якщо селектор дози буде рухатися. Це вказує на те, що голка заблокована або пошкоджена.

Завжди перевіряйте потрапляння інсуліну через голку перед ін’єкцією. Якщо Ви цього не зробите, Ви можете ввести замало інсуліну або зовсім його не ввести. Це може призвести до підвищення рівня цукру в крові.

Виставлення дози.

Переконатися, що селектор дози встановлено на «0».

Рис. J.
Виставте необхідну для введення дозу.

Виставлена доза може бути відкоригована у бік збільшення або зменшення обертанням селектора дози у відповідному напрямку, поки необхідна доза не буде відповідати покажчику дози. При обертанні селектора слід стежити за тим, щоб випадково не надавити на пускову кнопку, тому що це призведе до витікання інсуліну.
Неможливо виставити дозу, яка перевищує кількість одиниць, що залишилася у картриджі.

Завжди використовуйте селектор дози та покажчик, щоб побачити, скільки одиниць Ви набрали перед ін’єкцією інсуліну.

Не рахуйте клацання шприц-ручки для вибору дози інсуліну. Якщо Ви вибрали та ввели неправильну дозу інсуліну, то рівень цукру в крові може збільшитися або знизитися. Не використовуйте шкалу кількості інсуліну, що залишився, бо вона показує лише приблизно, скільки інсуліну залишилося у Вашій шприц-ручці.

Введення інсуліну.

Ввести голку під шкіру. Дотримуватися техніки виконання ін’єкції, якої навчив лікар або медсестра.

Рис. K.
Введіть дозу, натискаючи до краю пускову кнопку, поки «0» не буде збігатися з покажчиком дози. Під час виконання ін’єкції натискайте лише пускову кнопку.
Обертання селектора дози не призведе до введення інсуліну.

Рис. L.
Утримуйте **пускову кнопку повністю натиснутою** та утримуйте голку під шкірою **не менше 6 секунд**.
Це забезпечує введення повної дози препарату.
Витягніть голку з-під шкіри та відпустіть пускову кнопку.
Завжди переконайтесь в тому, що покажчик дози повернувся до «0» після ін’єкції. Якщо покажчик дози зупинився до того, як повернувся до «0», повна доза не була введена, що може вплинути на підвищення рівня цукру в крові.

Рис. M.
Закрийте голку великим зовнішнім ковпачком, не торкаючись.
Коли голка буде повністю накрита великим зовнішнім ковпачком, обережно притисніть ковпачок, а потім відкрутіть голку.
Обережно утилізуйте голку і надіньте ковпачок на шприц-ручку.

Видаляти голку після кожної ін’єкції та зберігати НовоМікс® 30 ФлексПен® без приєднаної голки. Це зменшить ризик контамінації, інфікування, витікання інсуліну, блокування голки та неточності дозування.

Додаткова важлива інформація

Медичні працівники, родичі та інші особи, які надають допомогу хворому, мають бути дуже обережними з використаними голками, щоб знизити ризик випадкового уколу голкою та перехресного інфікування.
Використану шприц-ручку утилізувати без голки.
Ніколи не давайте Вашу шприц-ручку або голку іншим людям. Це може призвести до перехресного інфікування.
Ніколи не давайте Вашу шприц-ручку іншим людям. Ваш препарат може бути небезпечний для їхнього здоров’я.
Зберігайте Вашу шприц-ручку та голки в місцях, недоступних для інших, особливо для дітей.

Діти.

НовоМікс® 30 ФлексПен® можна застосовувати підліткам і дітям віком від 10 років, якщо надається перевага застосуванню двофазних інсулінів. Дані клінічних досліджень щодо застосування препарату дітям 6–9 років обмежені (див. розділ «Фармакодинаміка».)

Дослідження за участю дітей віком до 6 років не проводили.

Передозування.

Хоча для інсуліну специфічне поняття передозування не сформульоване, однак після його введення може розвинутися гіпоглікемія у вигляді послідовних стадій, якщо застосовували

занадто високі порівняно з потребами пацієнта дози.

· Легку гіпоглікемію можна лікувати прийомом внутрішньо глюкози або солодких продуктів. Тому хворим на цукровий діабет рекомендують постійно мати при собі продукти, що містять цукор.

· У разі тяжкої гіпоглікемії, коли хворий знаходиться у непритомному стані, особи, які пройшли відповідний інструктаж, мають ввести йому глюкагон підшкірно або внутрішньом’язово (від 0,5 до 1,0 мг) або медичний працівник має ввести хворому глюкозу внутрішньовенно. Глюкозу потрібно ввести внутрішньовенно, якщо хворий не реагує на введення глюкагону протягом 10–15 хвилин.

Після того, як хворий опритомніє, йому слід прийняти внутрішньо вуглеводи для запобігання рецидиву.

Побічні реакції.

Побічні реакції, що спостерігаються у хворих, які одержують НовоМікс® 30 ФлексПен®, здебільшого є проявами фармакологічної дії інсуліну. Частота виникнення гіпоглікемії варіює в різних групах хворих, при різних режимах дозування та рівнях контролю глікемії, як описано нижче.

На початку застосування інсуліну можуть виникати порушення рефракції, набряки та реакції у місці ін’єкції (біль, почервоніння, кропив'янка, запалення, синці, набряк та свербіж у місці ін'єкції); зазвичай ці реакції транзиторні. Швидке поліпшення контролю рівня глюкози в крові може спричинити оборотний стан гострої больової нейропатії.

Різке поліпшення контролю глікемії внаслідок інтенсифікації інсулінотерапії може супроводжуватися тимчасовим загостренням діабетичної ретинопатії, тоді як тривалий добре налагоджений контроль глікемії зменшує ризик прогресування діабетичної ретинопатії.

За даними клінічних досліджень нижче наведено побічні реакції, класифіковані за частотою та класами систем органів згідно з MedDRA. За частотою реакції розподілені на такі, що виникають дуже часто (≥ 1/10); часто (≥ 1/100,< 1/10); нечасто (≥ 1/1000, < 1/100); рідко (≥ 1/10000, < 1/1000); дуже рідко (< 1/10000); з невідомою частотою (не можна визначити на основі наявних даних).

Порушення з боку імунної системи.

Кропив’янка, висипання, еритема – нечасто.

Анафілактичні реакції* – дуже рідко.

Порушення з боку харчування та обміну речовин.

Гіпоглікемія* – дуже часто.

Порушення з боку нервової системи.

Периферичні нейропатії (болючі нейропатії) – нечасто.

Порушення з боку органів зору.

Порушення рефракції – нечасто.

Діабетична ретинопатія – нечасто.

Порушення з боку шкіри та підшкірної клітковини.

Ліподистрофія* – нечасто. Частота невідома - амілоїдоз шкіри*†.

Генералізовані порушення і реакції в місці ін'єкцій.

Реакції в місці ін'єкції – нечасто.

Набряк – нечасто.

*Див. розділ «Опис окремих побічних реакцій».

†Див. інформацію за даними постмаркетингових спостережень.

Опис окремих побічних реакцій

Анафілактичні реакції.

Симптоми генералізованої реакції гіперчутливості (включаючи генералізовані шкірні висипання, свербіж, пітливість, шлунково-кишкові розлади, ангіоневротичний набряк, утруднене дихання, прискорене серцебиття та зниження артеріального тиску) зустрічаються дуже рідко, але можуть бути потенційно небезпечними для життя.

Гіпоглікемія.

Гіпоглікемія є найбільш частим небажаним явищем; вона може виникати, коли доза значно перевищує потребу хворого в інсуліні. Тяжка гіпоглікемія може призвести до втрати свідомості та/або судом з подальшими тимчасовими або постійними порушеннями функції головного мозку і навіть до летального наслідку. Симптоми гіпоглікемії зазвичай виникають раптово. Вони можуть включати холодний піт, блідість, похолодніння шкіри, стомлюваність, знервованість або тремор, тривожність, незвичайне стомлювання або слабкість, сплутаність свідомості, утруднення концентрації уваги, сонливість, надмірний голод, порушення зору, головний біль, нудоту та прискорене серцебиття.

У клінічних дослідженнях частота гіпоглікемії була різною і залежала від популяції хворих, режиму дозування і рівня контролю глікемії.

У клінічних дослідженнях частота випадків тяжкої гіпоглікемії у хворих, які одержували інсулін аспарт, така сама, як і у хворих, які застосовували людський інсулін.

Порушення з боку шкіри та підшкірної клітковини.

Ліподистрофія (в тому числі ліпогіпертрофія, ліпоатрофія) амілоїдоз шкіри може розвиватися у місцях ін'єкції препарату та відстрочувати всмоктування інсуліну з місця ін'єкції.. Постійна зміна місця ін'єкції у межах певної ділянки може зменшити ризик або запобігти розвитку цієї реакції.

Діти.

За даними постмаркетингових спостережень та клінічних досліджень побічні реакції у дітей за частотою, типами та тяжкістю не відрізняються від таких у загальній популяції.

Інші особливі групи пацієнтів.

За даними постмаркетингових спостережень та клінічних досліджень побічні реакції у пацієнтів літнього віку та осіб із порушенням функції нирок або печінки за частотою, типами та тяжкістю не відрізняються від таких у загальній популяції.

Звітування про підозрювані побічні реакції

Після реєстрації лікарського засобу важливо повідомляти про підозрювані побічні реакції. Це дає змогу продовжувати моніторинг співвідношення користь/ризик лікарського засобу. Лікарям рекомендується повідомляти про підозрювані побічні реакції до місцевих органів фармаконагляду.

Термін придатності. 2 роки.

Умови зберігання.

Шприц-ручку з препаратом НовоМікс® 30 ФлексПен®, якою користуються, не слід зберігати у холодильнику. Шприц-ручку, якою користуються або носять при собі про запас, слід зберігати не більше 4 тижнів (при температурі не вище 30 °С).

Шприц-ручку з препаратом НовоМікс® 30 ФлексПен®, якою не користувались, слід зберігати в оригінальній упаковці при температурі 2 – 8 °С (у холодильнику).

Не заморожувати.

Для захисту від дії світла зберігати шприц-ручку з закритим ковпачком.

Зберігати у недоступному для дітей місці.

Ніколи не застосовувати інсулін після закінчення терміну придатності, вказаного на упаковці.

Упаковка.

Попередньо заповнена багатодозова одноразова шприц-ручка містить картридж ємністю 3 мл, виготовлений зі скла (тип 1) та закупорений з одного боку поршнем із бромбутилової гуми, а з іншого боку – пробкою з бромбутилової/поліізопренової гуми. Картридж вкладений в багатодозову одноразову шприц-ручку, зроблену з пластику. По 5 або по 1 шприц-ручці у картонній коробці.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник.

А/Т Ново Нордіск.

Ново Нордіск Продюксьон САС.

Місцезнаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності.

Ново Аллє, Багсваерд, 2880, Данія.

45, авеню д'Орлеан, 28000, Шартр, Франція.