

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

НовоМикс 30 ФлексПен, 100 ЕД/мл, суспензия для подкожного введения.

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

2.1. Общее описание

Инсулин аспарт производится методом биотехнологии рекомбинантной ДНК с использованием штамма *Saccharomyces cerevisiae*.

2.2. Качественный и количественный состав

Действующее вещество: инсулин аспарт.

Каждый мл суспензии содержит 100 ЕД инсулина аспарт (растворимый инсулин аспарт*/кристаллы инсулина аспарт протамина* в соотношении 30/70) (эквивалентно 3,5 мг).

Каждая предварительно заполненная шприц-ручка содержит 3 мл (эквивалентно 300 ЕД инсулина аспарт).

Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: натрий (см. раздел 4.4.).

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Суспензия для подкожного введения.

Гомогенная суспензия белого цвета, не содержащая комочков. В образце могут появляться хлопья. При стоянии суспензия расслаивается, образуя белый осадок и бесцветную или почти бесцветную надосадочную жидкость.

При перемешивании содержимого шприц-ручки по методике, описанной в листке-вкладыше, должна образовываться однородная суспензия.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1. Показания к применению

Препарат НовоМикс 30 ФлексПен показан для лечения сахарного диабета (СД) у взрослых и детей в возрасте от 10 лет до 18 лет.

4.2. Режим дозирования и способ применения

Режим дозирования

Доза препарата НовоМикс 30 ФлексПен определяется врачом индивидуально в каждом конкретном случае, в соответствии с потребностями пациента. Для достижения оптимального показателя гликемии рекомендуется проводить контроль концентрации глюкозы в крови и коррекцию дозы препарата.

Пациентам с сахарным диабетом 2 типа (СД2) препарат НовоМикс 30 ФлексПен можно назначать как в виде монотерапии, так и в сочетании с пероральными гипогликемическими препаратами (ПГПП) и/или агонистами рецепторов глюкагоноподобного пептида-1 (ГПП-1).

Начало терапии

Для пациентов с СД2, которым впервые назначен инсулин, рекомендуемая начальная доза препарата НовоМикс 30 ФлексПен составляет 6 ЕД перед завтраком и 6 ЕД перед ужином. Также допускается введение 12 ЕД препарата НовоМикс 30 ФлексПен один раз в сутки вечером (перед ужином).

Перевод пациента с других препаратов инсулина

При переводе пациента с двухфазного человеческого инсулина на препарат НовоМикс 30 ФлексПен следует начинать с той же дозы и режима введения. Затем корректируют дозу в соответствии с индивидуальными потребностями пациента (см. приведенные ниже рекомендации по титрованию дозы препарата). Как и всегда при переводе пациента на новый тип инсулина, необходим строгий медицинский контроль в период перевода пациента и в первые недели применения нового препарата (см. раздел 4.4).

Интенсификация терапии

Повысить эффективность терапии препаратом НовоМикс 30 ФлексПен можно с помощью перехода с однократной суточной дозы на двукратную. Рекомендуется после достижения дозы 30 ЕД препарата переходить на применение препарата НовоМикс 30 ФлексПен два раза в сутки, разделив дозу на две равные части – утреннюю и вечернюю (перед завтраком

и ужином).

Переход на применение препарата НовоМикс 30 ФлексПен три раза в сутки возможен при помощи разделения утренней дозы на две равные части и введения этих двух частей утром и в обед (трехкратная суточная доза).

Коррекция дозы

Для коррекции дозы препарата НовоМикс 30 ФлексПен используется наименьшее значение концентрации глюкозы в крови натощак, полученное в течение последних трех дней.

Для оценки адекватности предыдущей дозы используют значение концентрации глюкозы в крови перед следующим приемом пищи.

Коррекцию дозы можно проводить один раз в неделю до достижения целевого значения HbA_{1c} .

Не следует увеличивать дозу препарата, если в этот период наблюдалась гипогликемия.

Коррекция дозы может быть необходима при усилении физической активности пациента, изменении его обычной диеты или наличии сопутствующего заболевания.

Для коррекции дозы препарата НовоМикс 30 ФлексПен рекомендуется применять приведенные ниже рекомендации по титрованию дозы:

Концентрация глюкозы крови перед приемом пищи		Корректировка дозы препарата НовоМикс 30 ФлексПен
< 4,4 ммоль/л	< 80 мг/дл	- 2 ЕД
4,4–6,1 ммоль/л	80–110 мг/дл	0 (не требуется)
6,2–7,8 ммоль/л	111–140 мг/дл	+ 2 ЕД
7,9–10 ммоль/л	141–180 мг/дл	+ 4 ЕД
> 10 ммоль/л	> 180 мг/дл	+ 6 ЕД

Применение препарата НовоМикс 30 ФлексПен в комбинации с агонистами рецепторов ГПП-1 может приводить к снижению потребности в инсулине. У пациентов с СД2 с HbA_{1c} менее 8 %, получающих препарат НовоМикс 30 ФлексПен, при добавлении агониста рецепторов ГПП-1 рекомендуется снижение дозы препарата НовоМикс 30 ФлексПен на 20 % для уменьшения риска развития гипогликемии. У пациентов с HbA_{1c} выше 8 % при

применении препарата НовоМикс 30 ФлексПен в комбинации с агонистом рецепторов ГПП-1 возможность снижения дозы препарата следует рассматривать индивидуально. Впоследствии дозу препарата также следует корректировать индивидуально.

У пациентов с сахарным диабетом 1 типа (СД1) индивидуальная потребность в инсулине обычно составляет от 0,5 до 1,0 ЕД/кг/сутки. Препарат НовоМикс 30 ФлексПен может полностью или частично соответствовать этой потребности.

Особые группы пациентов

Как всегда при применении препаратов инсулина, у пациентов особых групп следует более тщательно контролировать концентрацию глюкозы в крови и корректировать дозу инсулина аспарт индивидуально.

Пожилые пациенты (≥ 65 лет)

Препарат НовоМикс 30 ФлексПен может применяться у пожилых пациентов, однако, опыт его применения в комбинации с ППГП у пациентов старше 75 лет ограничен.

Пациенты с нарушением функции печени и почек

У пациентов с нарушением функции печени или почек потребность в инсулине может быть снижена.

Дети

Препарат НовоМикс 30 ФлексПен можно применять для лечения детей в возрасте от 10 лет до 18 лет в тех случаях, когда предпочтительно применение предварительно смешанного инсулина. Существуют ограниченные клинические данные для детей в возрасте 6–9 лет (см. раздел 5.1).

Данные по применению препарата НовоМикс 30 ФлексПен у детей младше 6 лет отсутствуют.

Способ применения

Препарат НовоМикс 30 ФлексПен предназначен только для подкожного введения. Нельзя вводить препарат НовоМикс 30 ФлексПен внутривенно, так как это может привести к тяжелой гипогликемии. Следует также избегать внутримышечного введения препарата НовоМикс 30 ФлексПен. Нельзя применять препарат НовоМикс 30 ФлексПен для продолжительных подкожных инсулиновых инфузий (ППИИ) в инсулиновых помпах.

Препарат НовоМикс 30 ФлексПен следует вводить подкожно в область бедра или передней брюшной стенки. При желании препарат можно вводить в область плеча или ягодицы.

Следует постоянно менять места инъекций в пределах анатомической области, чтобы уменьшить риск развития липодистрофии и амилоидоза кожи (см. разделы 4.4 и 4.8).

Как и при применении любых других препаратов инсулина, продолжительность действия препарата НовоМикс 30 ФлексПен зависит от дозы, места введения, интенсивности кровотока, температуры и уровня физической активности.

По сравнению с двухфазным человеческим инсулином, препарат НовоМикс 30 ФлексПен начинает действовать более быстро, поэтому его следует вводить непосредственно перед приемом пищи. При необходимости можно вводить препарат НовоМикс 30 ФлексПен вскоре после приема пищи.

Инструкция для пациентов по применению препарата НовоМикс 30 ФлексПен размещена в разделе 6.6.

4.3. Противопоказания

Гиперчувствительность к инсулину аспарт или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1.

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

Длительные поездки

Перед длительной поездкой, связанной со сменой часовых поясов, пациент должен проконсультироваться со своим лечащим врачом, поскольку смена часового пояса означает, что пациент должен принимать пищу и вводить инсулин в другое время.

Гипергликемия

Недостаточная доза препарата или прекращение лечения, особенно при СД1, может приводить к развитию гипергликемии или диабетического кетоацидоза. Как правило, первые симптомы гипергликемии появляются постепенно, в течение нескольких часов или дней. К этим симптомам относятся жажда, учащенное мочеиспускание, тошнота, рвота, сонливость, покраснение и сухость кожи, сухость во рту, потеря аппетита, а также запах ацетона в выдыхаемом воздухе. При СД1 без соответствующего лечения гипергликемия приводит к развитию диабетического кетоацидоза – состоянию, которое является потенциально летальным.

Гипогликемия

Пропуск приема пищи или незапланированная интенсивная физическая нагрузка

могут привести к гипогликемии.

Гипогликемия может развиваться, если введена слишком высокая по отношению к потребности пациента доза инсулина. В случае развития гипогликемии или подозрения на гипогликемию нельзя делать инъекцию препарата НовоМикс 30 ФлексПен. После стабилизации концентрации глюкозы в крови пациента следует рассмотреть возможность коррекции дозы препарата. (см. разделы 4.2, 4.8 и 4.9).

Препарат НовоМикс 30 ФлексПен по сравнению с двухфазным человеческим инсулином

По сравнению с двухфазным человеческим инсулином препарат НовоМикс 30 ФлексПен оказывает более выраженное гипогликемическое действие, вплоть до 6 часов после введения. В связи с этим, в отдельных случаях может потребоваться коррекция дозы инсулина и/или характера питания.

Интенсифицированная инсулиноterapia

После компенсации углеводного обмена, например, при интенсифицированной инсулинотерапии, у пациентов могут измениться типичные для них симптомы-предвестники гипогликемии, о чем пациенты должны быть проинформированы. Обычные симптомы-предвестники могут исчезать при длительном течении СД.

Строгий контроль концентрации глюкозы

Более строгий контроль гликемии у пациентов может увеличивать риск развития гипогликемии, поэтому увеличение дозы препарата НовоМикс 30 ФлексПен необходимо осуществлять под строгим медицинским контролем, как указано в разделе 4.2.

Введение препарата НовоМикс 30 ФлексПен

Поскольку препарат НовоМикс 30 ФлексПен следует применять в непосредственной связи с приемом пищи, следует учитывать высокую скорость наступления эффекта препарата при лечении пациентов, имеющих сопутствующие заболевания или принимающих лекарственные средства, замедляющие всасывание пищи.

Сопутствующие заболевания

Сопутствующие заболевания, особенно инфекционные и сопровождающиеся лихорадкой, обычно повышают потребность организма в инсулине. Коррекция дозы препарата может также потребоваться при наличии у пациента сопутствующих

заболеваний почек, печени, нарушении функции надпочечников, гипопиза или щитовидной железы.

Перевод с других препаратов инсулина

При переводе пациента на другие типы инсулина ранние симптомы-предвестники гипогликемии могут изменяться или становиться менее выраженными по сравнению с наблюдавшимися при применении предыдущего типа инсулина.

Перевод пациента на другой тип инсулина или препарат инсулина другого производителя необходимо осуществлять под строгим медицинским контролем. При изменении концентрации, производителя, типа и вида (человеческий инсулин, аналог человеческого инсулина) препаратов инсулина и/или способа производства может потребоваться изменение дозы. Пациентам, переходящим с других препаратов инсулина на лечение препаратом НовоМикс 30 ФлексПен, может потребоваться увеличение частоты инъекций или изменение дозы по сравнению с дозами ранее применявшихся препаратов инсулина. При необходимости коррекции дозы, она может быть произведена уже при первом введении препарата или в течение первых недель или месяцев лечения (см. раздел 4.2).

Реакции в месте введения

Как и при лечении другими препаратами инсулина, могут развиваться реакции в месте введения, что проявляется болью, покраснением, крапивницей, воспалением, гематомами, припухлостью и зудом. Регулярная смена места инъекции в одной и той же анатомической области уменьшает риск развития этих реакций. Реакции обычно разрешаются в течение от нескольких дней до нескольких недель. В редких случаях реакции в месте введения требуют прекращения лечения препаратом НовоМикс 30 ФлексПен.

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей

Пациенты должны быть проинформированы о необходимости постоянно менять места инъекций в пределах одной анатомической области, чтобы снизить риск развития липодистрофии и амилоидоза кожи. Существует потенциальный риск замедления абсорбции инсулина и ухудшения гликемического контроля, если инъекция инсулина проводится в область липодистрофии или амилоидоза. Были получены сообщения о развитии гипогликемии при внезапном изменении места инъекции с пораженной области на инъекцию в нормальную ткань. После изменения места инъекции

рекомендуется контроль концентрации глюкозы крови и при необходимости проведение коррекции дозы гипогликемических препаратов.

Совместное применение с препаратами тиазолидиндиона

Сообщалось о случаях развития хронической сердечной недостаточности при лечении пациентов тиазолидиндионами в комбинации с препаратами инсулина, особенно при наличии у таких пациентов факторов риска развития хронической сердечной недостаточности. Следует учитывать данный факт при назначении пациентам комбинированной терапии тиазолидиндионами и препаратами инсулина. При назначении такой комбинированной терапии необходимо проводить медицинские обследования пациентов на предмет выявления у них признаков и симптомов хронической сердечной недостаточности, увеличения массы тела и наличия отеков. В случае ухудшения у пациентов симптоматики сердечной недостаточности лечение тиазолидиндионами необходимо прекратить.

Предотвращение ошибок при применении препаратов инсулина

Следует проинструктировать пациента о необходимости перед каждой инъекцией проверять маркировку на этикетке во избежание случайного перепутывания препарата НовоМикс 30 и другого инсулина.

Антитела к инсулину

При применении инсулина возможно образование антител. В редких случаях при образовании антител может потребоваться коррекция дозы инсулина для предотвращения случаев гипергликемии или гипогликемии.

Контроль применения препарата

Для улучшения контроля применения биологического лекарственного препарата следует четко фиксировать название и номер серии примененного препарата.

Вспомогательные вещества

Препарат НовоМикс 30 ФлексПен содержит менее 1 ммоль (23 мг) натрия на дозу, то есть, по сути, не содержит натрия.

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Имеется ряд лекарственных средств, которые влияют на метаболизм глюкозы.

Потребность в инсулине могут уменьшать:

ПГПП, агонисты рецепторов ГПП-1, ингибиторы моноаминоксидазы (МАО), неселективные бета-адреноблокаторы, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (АПФ), салицилаты, анаболические стероиды и сульфонамиды.

Потребность в инсулине могут увеличивать:

Пероральные гормональные контрацептивные средства, тиазидные диуретики, глюкокортикостероиды, тиреоидные гормоны, симпатомиметики, соматропин и даназол.

Бета-адреноблокаторы могут маскировать симптомы гипогликемии.

Октреотид/ланреотид могут как повышать, так и снижать потребность организма в инсулине.

Алкоголь может как усиливать, так и уменьшать гипогликемический эффект инсулина.

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Беременность

Клинический опыт применения препарата НовоМикс 30 ФлексПен при беременности ограничен.

Исследования по применению препарата НовоМикс 30 ФлексПен у беременных женщин не проводились. Тем не менее, данные двух рандомизированных контролируемых клинических исследований (соответственно, 157 и 14 беременных, получавших инсулин аспарт в базис-болюсном режиме терапии) не выявили никакого неблагоприятного воздействия инсулина аспарт на течение беременности или здоровье плода/новорожденного по сравнению с растворимым человеческим инсулином. Кроме того, в клиническом рандомизированном исследовании с участием 27 женщин с гестационным сахарным диабетом, получавших инсулин аспарт и растворимый человеческий инсулин (инсулин аспарт получали 14 женщин, человеческий инсулин – 13) были продемонстрированы сходные профили безопасности для обоих типов инсулина.

В период возможного наступления беременности и в течение всего ее срока необходимо вести тщательное наблюдение за состоянием пациенток с СД и контролировать концентрацию глюкозы в крови. Потребность в инсулине, как правило, снижается в I

триместре и постепенно повышается во II и III триместрах беременности. Вскоре после родов потребность в инсулине быстро возвращается к уровню, который был до беременности.

Лактация

В период кормления грудью препарат НовоМикс 30 ФлексПен может применяться без ограничений. Введение инсулина кормящей матери не представляет угрозы для ребенка. Однако может возникнуть необходимость в коррекции дозы препарата НовоМикс 30 ФлексПен.

4.7. Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами

При гипогликемии способность пациентов к концентрации внимания и скорость реакции могут нарушаться. Это может представлять опасность в тех ситуациях, когда эти способности особенно необходимы (например, при управлении транспортными средствами или работе с механизмами).

Пациентам необходимо рекомендовать предпринимать меры для предупреждения развития гипогликемии при управлении транспортными средствами или работе с механизмами. Это особенно важно для пациентов с отсутствием или снижением выраженности симптомов-предвестников гипогликемии или с частыми эпизодами гипогликемии. В этих случаях следует рассмотреть целесообразность управления транспортным средством или выполнения подобных работ.

4.8. Нежелательные реакции

Резюме профиля безопасности

Нежелательные реакции (НР), наблюдаемые у пациентов, применяющих препарат НовоМикс 30, обусловлены, в основном, фармакологическим эффектом инсулина.

Наиболее часто встречающейся НР при применении инсулина является гипогликемия. Частота возникновения гипогликемии изменяется в зависимости от популяции пациентов, режима дозирования препарата и контроля гликемии, см. подраздел «Описание отдельных нежелательных реакций».

На начальной стадии инсулинотерапии могут возникать нарушения рефракции, отеки и реакции в местах введения препарата (включающие боль, покраснение, крапивницу, воспаление, гематомы, припухлость и зуд в месте инъекции). Эти симптомы обычно

носят временный характер. Быстрое улучшение контроля гликемии может приводить к состоянию острой болевой нейропатии, которая обычно является обратимой. Интенсификация инсулинотерапии с резким улучшением контроля углеводного обмена может привести к временному ухудшению состояния диабетической ретинопатии, в то же время длительное улучшение контроля гликемии снижает риск прогрессирования диабетической ретинопатии.

Табличное резюме нежелательных реакций

Перечисленные ниже НР основаны на данных, полученных в ходе клинических исследований (КИ), и распределены по группам согласно частоте развития в соответствии с MedDRA и системами органов. Частота развития НР определена как: очень часто ($\geq 1/10$); часто ($\geq 1/100$ до $< 1/10$); нечасто ($\geq 1/1,000$ до $< 1/100$); редко ($\geq 1/10,000$ до $< 1/1,000$); очень редко ($< 1/10,000$); неизвестно (невозможно оценить на основании имеющихся данных).

Нарушения со стороны иммунной системы	Нечасто - крапивница, кожная сыпь, высыпания на коже
	Очень редко - анафилактические реакции*
Нарушения метаболизма и питания	Очень часто - гипогликемия*
Нарушения со стороны нервной системы	Редко - периферическая нейропатия (острая болевая нейропатия)
Нарушения со стороны органа зрения	Нечасто - нарушения рефракции
	Нечасто - диабетическая ретинопатия
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей	Нечасто - липодистрофия*
	Неизвестно - амилоидоз кожи* [†]
Общие нарушения и реакции в месте введения	Нечасто - отеки
	Нечасто - реакции в местах введения

*см. подраздел «Описание отдельных нежелательных реакций»

[†] НР из пострегистрационных источников.

Описание отдельных нежелательных реакций

Анафилактические реакции

Отмечены очень редкие реакции генерализованной гиперчувствительности (в том числе генерализованная кожная сыпь, зуд, потливость, желудочно-кишечные расстройства, ангионевротический отек, затруднение дыхания, учащенное сердцебиение и снижение артериального давления), которые являются потенциально опасными для жизни.

Гипогликемия

Гипогликемия является наиболее частой НР. Она может развиваться, если доза инсулина слишком высока по отношению к потребности в инсулине. Тяжелая гипогликемия может приводить к потере сознания и/или судорогам, временному или необратимому нарушению функции головного мозга вплоть до летального исхода. Симптомы гипогликемии, как правило, развиваются внезапно. Они могут включать холодный пот, бледность кожных покровов, повышенную утомляемость, нервозность или тремор, чувство тревоги, необычную усталость или слабость, нарушение ориентации, снижение концентрации внимания, сонливость, выраженное чувство голода, нарушение зрения, головную боль, тошноту и учащенное сердцебиение.

Клинические исследования показали, что частота развития гипогликемии варьирует в зависимости от популяции пациентов, режима дозирования и уровня контроля гликемии. В ходе КИ не выявлено разницы в общей частоте наступления эпизодов гипогликемии между пациентами, получающими терапию инсулином аспарт, и пациентами, использующими препараты человеческого инсулина.

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей

Липодистрофия (в том числе липогипертрофия, липоатрофия) и амилоидоз кожи могут возникать в месте инъекции и замедлять местное всасывание инсулина. Соблюдение правил смены места инъекции в пределах одной анатомической области может помочь уменьшить риск развития или предотвратить данные реакции (см. раздел 4.4).

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации лекарственного препарата с целью обеспечения непрерывного мониторинга соотношения «польза – риск» лекарственного препарата. Медицинским работникам рекомендуется сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях

лекарственного препарата через национальные системы сообщения о нежелательных реакциях государств – членов Евразийского экономического союза.

Российская Федерация

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения

Адрес: 109012, г. Москва, Славянская площадь, д. 4, стр. 1

Тел.: +7 (800) 550-99-03

e-mail: pharm@roszdravnadzor.gov.ru

<https://www.roszdravnadzor.gov.ru/>

Республика Казахстан

РГП на ПХВ «Национальный центр экспертизы лекарственных средств и медицинских изделий» Комитет медицинского и фармацевтического контроля Министерства здравоохранения Республики Казахстан

Адрес: 010000, Республика Казахстан, г. Астана, район Байконур, ул. А. Иманова, д. 13

Тел.: +7 (7172) 23-51-35

e-mail: farm@dari.kz

<https://www.ndda.kz>

Республика Армения

«Научный центр экспертизы лекарств и медицинских технологий им. академика Э. Габриеляна»

Адрес: 0051, г. Ереван, пр. Комитаса, д. 49/5 АОЗТ

Отдел фармаконадзора, тел.: +374 10 230896, +374 10 231682, +374 60 830073

4.9. Передозировка

Симптомы

Определенной дозы, необходимой для передозировки инсулина, не установлено, однако гипогликемия может развиваться постепенно, если вводятся слишком высокие дозы инсулина по отношению к потребности пациента. Симптомы гипогликемии приведены в разделе 4.8.

Лечение

- Легкую гипогликемию пациент может устранить сам, приняв внутрь глюкозу или сахаросодержащие продукты питания. Поэтому пациентам с СД рекомендуется постоянно носить с собой сахаросодержащие продукты.

- В случае тяжелой гипогликемии, когда пациент находится без сознания, следует ввести от 0,5 мг до 1 мг глюкагона внутримышечно или подкожно (может вводить обученный человек), либо внутривенно раствор глюкозы (может вводить только медицинский работник). Также необходимо внутривенно ввести глюкозу в случае, если через 10–15 минут после введения глюкагона пациент не приходит в сознание. После восстановления сознания пациенту рекомендуется принять богатую углеводами пищу для профилактики рецидива гипогликемии.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: препараты для лечения сахарного диабета; инсулины и их аналоги; инсулины средней продолжительности действия или длительного действия и их аналоги в комбинации с инсулинами короткого действия для инъекционного введения.

Код АТХ: А10АD05.

Механизм действия и фармакодинамические эффекты

Препарат НовоМикс 30 ФлексПен представляет собой двухфазную суспензию, состоящую из смеси аналогов инсулина: растворимого инсулина аспарт (30 % аналога инсулина короткого действия) и кристаллов инсулина аспарт протамина (70 % аналога инсулина средней продолжительности действия).

Инсулин аспарт является эквипотенциальным растворимому человеческому инсулину на основании показателей молярности.

Снижение концентрации глюкозы в крови происходит за счет повышения ее внутриклеточного транспорта после связывания инсулина аспарт с инсулиновыми рецепторами мышечных и жировых тканей и одновременного торможения продукции глюкозы печенью.

После подкожного введения препарата НовоМикс 30 ФлексПен эффект развивается в течение 10–20 минут. Максимальный эффект наблюдается в пределах от 1 до 4 часов после инъекции. Продолжительность действия препарата достигает 24 часа.

Клиническая эффективность и безопасность

В трехмесячном сравнительном КИ с участием пациентов с СД1 и СД2, которые получали препарат НовоМикс 30 ФлексПен и двухфазный человеческий инсулин 30 два раза в сутки перед завтраком и ужином, было показано, что препарат НовоМикс 30 ФлексПен сильнее снижает постпрандиальную концентрацию глюкозы крови (после завтрака и ужина).

Мета-анализ данных, полученных в ходе девяти КИ с участием пациентов с СД1 и СД2, показал, что препарат НовоМикс 30 ФлексПен при введении перед завтраком и ужином обеспечивает лучший контроль постпрандиальной концентрации глюкозы крови (среднее увеличение прандиальной концентрации глюкозы после завтрака, обеда и ужина), по сравнению с человеческим двухфазным инсулином 30. Хотя концентрация глюкозы натощак у пациентов, использующих препарат НовоМикс 30 ФлексПен, была выше, в целом препарат НовоМикс 30 ФлексПен оказывает такое же воздействие на концентрацию гликированного гемоглобина (HbA_{1c}), как и двухфазный человеческий инсулин 30.

В КИ с участием 341 пациента с СД2, пациенты были рандомизированы в группы лечения только препаратом НовоМикс 30 ФлексПен, препаратом НовоМикс 30 ФлексПен в комбинации с метформином и метформином в комбинации с производным сульфонилмочевины. Концентрация HbA_{1c} после 16-ти недель лечения не отличалась у пациентов, получавших препарат НовоМикс 30 ФлексПен в комбинации с метформином и у пациентов, получавших метформин в комбинации с производным сульфонилмочевины. В данном исследовании у 57 % пациентов базовая концентрация HbA_{1c} была выше 9 %; у этих пациентов терапия препаратом НовоМикс 30 ФлексПен в комбинации с метформином привела к более значительному снижению концентрации HbA_{1c} , чем у пациентов, получавших метформин в комбинации с производным сульфонилмочевины.

В другом исследовании пациенты с СД2 с неудовлетворительным контролем гликемии, принимавшие ПГГП, были рандомизированы в нижеследующие группы: получавшие препарат НовоМикс 30 дважды в день (117 пациентов) и получавшие инсулин гларгин один раз в день (116 пациентов). По прошествии 28 недель применения препаратов среднее уменьшение концентрации HbA_{1c} в группе препарата НовоМикс 30 ФлексПен составило 2,8 % (начальное среднее значение равнялось 9,7 %). У 66 % и 42 % пациентов, применявших препарат НовоМикс 30 ФлексПен, в конце исследования значения HbA_{1c} были ниже 7 % и 6,5 %, соответственно. Среднее значение глюкозы

плазмы натошак снизилось примерно на 7 ммоль/л (с 14,0 ммоль/л в начале исследования до 7,1 ммоль/л).

Результаты мета-анализа данных, полученных при проведении КИ с участием пациентов с СД2, продемонстрировали снижение общего числа эпизодов ночной гипогликемии и тяжелой гипогликемии при применении препарата НовоМикс 30 ФлексПен, по сравнению с двухфазным человеческим инсулином 30. При этом общий риск возникновения дневной гипогликемии у пациентов, получавших препарат НовоМикс 30 ФлексПен, был выше.

Дети

Было проведено 16-недельное КИ, в котором сравнивалось содержание глюкозы в крови после еды на фоне введения препарата НовоМикс 30 (до еды), человеческого инсулина/ двухфазного человеческого инсулина 30 (до еды) и изофан-инсулина (вводимого перед сном). В исследовании участвовало 167 пациентов в возрасте от 10 до 18 лет. Средние значения HbA_{1c} в обеих группах оставались близкими к начальным значениям на протяжении всего исследования. Также при применении препарата НовоМикс 30 ФлексПен или двухфазного человеческого инсулина 30 не наблюдалось различий в частоте возникновения гипогликемии.

Также было проведено двойное слепое перекрестное исследование в популяции пациентов в возрасте от 6 до 12 лет (всего 54 пациента, по 12 недель на каждый вид лечения). Частота возникновения гипогликемии и повышение содержания глюкозы после приема пищи в группе пациентов, применявших препарат НовоМикс 30 ФлексПен, были достоверно ниже по сравнению со значениями в группе пациентов, применявших двухфазный человеческий инсулин 30. Значения HbA_{1c} в конце исследования в группе применения двухфазного человеческого инсулина 30 были значительно ниже, чем в группе пациентов, применявших препарат НовоМикс 30 ФлексПен.

Пациенты пожилого возраста

Фармакодинамика препарата НовоМикс 30 ФлексПен у пациентов пожилого и старческого возраста не исследовалась. Однако в рандомизированном двойном слепом перекрестном исследовании, проведенном с участием 19 пациентов с СД2 в возрасте 65–83 лет (средний возраст – 70 лет), сравнивали фармакодинамику и фармакокинетику инсулина аспарт и растворимого человеческого инсулина.

Относительные различия значений показателей фармакодинамики (максимальной скорости инфузии глюкозы – GIR_{max} и площади под кривой скорости ее инфузии в течение 120 минут после введения препаратов инсулина – $AUC_{GIR, 0-120 \text{ min}}$) между инсулином аспарт и человеческим инсулином у пожилых пациентов были схожи с таковыми у здоровых добровольцев и у более молодых пациентов с СД.

5.2. Фармакокинетические свойства

Абсорбция

В инсулине аспарт замещение аминокислоты пролин в позиции В28 на аспарагиновую кислоту уменьшает тенденцию молекул к образованию гексамеров в растворимой фракции препарата НовоМикс 30 ФлексПен, которая наблюдается в растворимом человеческом инсулине. В связи с этим инсулин аспарт (30 %) абсорбируется из подкожной жировой клетчатки быстрее, чем растворимый инсулин, содержащийся в двухфазном человеческом инсулине. Остальные 70 % приходятся на долю кристаллической формы протамин-инсулина аспарт, скорость всасывания которого такая же, как у человеческого НПХ инсулина.

Максимальная концентрация инсулина в сыворотке крови после введения препарата НовоМикс 30 ФлексПен на 50 % выше, чем у двухфазного человеческого инсулина 30, а время ее достижения вдвое короче по сравнению с двухфазным человеческим инсулином 30.

Распределение

У здоровых добровольцев после подкожного введения препарата НовоМикс 30 из расчета 0,20 ЕД/кг массы тела максимальная концентрация инсулина аспарт в сыворотке крови достигалась через 60 минут и составляла 140 ± 32 пмоль/л.

У пациентов с СД2 максимальная концентрация достигалась через 95 минут после введения и оставалась выше исходной не менее 14 часов.

Элиминация

Длительность периода полувыведения ($t_{1/2}$) препарата НовоМикс 30, которая отражает скорость всасывания связанной с протамином фракции, составляла 8–9 часов. Уровень инсулина в сыворотке крови возвращался к исходному через 15–18 часов после подкожного введения препарата.

Пациенты пожилого возраста

Изучение фармакокинетики препарата НовоМикс 30 у пациентов пожилого и старческого возраста не проводилось. Однако относительные различия значений показателей фармакокинетики между инсулином аспарт и человеческим растворимым инсулином у пожилых пациентов с СД2 (в возрасте 65–83 лет, средний возраст – 70 лет) были схожи с таковыми у здоровых добровольцев и у более молодых пациентов с СД. У пожилых пациентов наблюдалось уменьшение скорости абсорбции, что приводило к замедлению $t_{\max}$ (82 минуты (межквартильный размах: 60–120 минут)), тогда как средняя максимальная концентрация $C_{\max}$ была схожа с таковой, наблюдаемой у более молодых пациентов с СД2, и немного меньше, чем у пациентов с СД1.

Пациенты с почечной и печеночной недостаточностью

Изучение фармакокинетики препарата НовоМикс 30 ФлексПен у пациентов с нарушением функции почек и печени не проводилось. Тем не менее, при увеличении дозы препарата у пациентов с различной степенью нарушения функции почек и печени не отмечено изменения в фармакокинетике растворимого инсулина аспарт.

Дети

Фармакокинетические свойства препарата НовоМикс 30 ФлексПен у детей не изучались. Однако фармакокинетические и фармакодинамические свойства растворимого инсулина аспарт изучались у детей в возрасте от 6 до 12 лет и от 13 до 17 лет с СД1. У пациентов обеих возрастных групп инсулин аспарт характеризовался быстрой абсорбцией и значениями $t_{\max}$, схожими с таковыми у взрослых. Однако значения $C_{\max}$ в двух возрастных группах были различными, что указывает на важность индивидуального подбора доз инсулина аспарт.

5.3. Данные доклинической безопасности

В ходе доклинических исследований не было выявлено какой-либо опасности для людей, исходя из данных общепринятых исследований фармакологической безопасности, токсичности повторного применения, генотоксичности и репродуктивной токсичности.

В тестах *in vitro*, включавших в себя связывание с инсулиновыми и ИФР-1 рецепторами и влияние на рост клеток, было показано, что свойства инсулина аспарт аналогичны свойствам человеческого инсулина. Результаты исследований также показали, что

диссоциация связывания инсулина аспарт с инсулиновыми рецепторами эквивалентна таковой для человеческого инсулина.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Цинк (в виде цинка хлорида)

Глицерол

Метакрезол

Фенол

Динатрия гидрофосфата дигидрат

Натрия хлорид

Протамина сульфат

Хлороводородная кислота (для коррекции pH)

Натрия гидроксид (для коррекции pH)

Вода для инъекций

6.2. Несовместимость

Поскольку исследования совместимости не проводились, препарат НовоМикс 30 ФлексПен не должен смешиваться с другими препаратами.

6.3. Срок годности (срок хранения)

Перед вскрытием: 2 года.

Используемая или переносимая в качестве запасной шприц-ручка: хранить не более 4 недель при температуре ниже 30 °C.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

Перед вскрытием: хранить в холодильнике (2–8 °C), но не рядом с морозильной камерой. Не замораживать.

Используемая или переносимая в качестве запасной шприц-ручка: хранить при температуре ниже 30 °C. Не хранить в холодильнике. Не замораживать.

Для защиты от света хранить ФлексПен с надетым колпачком.

НовоМикс 30 ФлексПен следует предохранять от воздействия избыточного тепла и света.

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

По 3 мл препарата в картриджи из стекла I гидролитического класса, укупоренные пробками из бромбутиловой резины/полиизопрена с одной стороны и поршнями из бромбутиловой резины с другой стороны. В картридж помещен стеклянный шарик, облегчающий перемешивание суспензии.

Картридж запаян в пластиковую мультидозовую одноразовую шприц-ручку для многократных инъекций.

По 5 мультидозовых одноразовых шприц-ручек вместе с листком-вкладышем в картонную пачку.

6.6. Особые меры предосторожности при уничтожении использованного лекарственного препарата или отходов, полученных после применения лекарственного препарата, и другие манипуляции с препаратом

НовоМикс 30 ФлексПен и иглы предназначены только для индивидуального использования. Не допускается повторное заполнение картриджа шприц-ручки.

НовоМикс 30 ФлексПен нельзя применять, если он после перемешивания не становится однородно белым и мутным.

Следует подчеркнуть пациенту необходимость перемешивания суспензии НовоМикс 30 ФлексПен непосредственно перед использованием.

Нельзя применять НовоМикс 30 ФлексПен, если он был заморожен.

Пациенты должны быть предупреждены о необходимости выбрасывать иглу после каждой инъекции.

Инструкция для пациентов по применению препарата НовоМикс 30 ФлексПен.

Внимательно прочитайте эту инструкцию перед применением НовоМикс 30 ФлексПен. Если Вы не будете соблюдать указания инструкции, Вы можете ввести недостаточную или слишком большую дозу инсулина, что может привести к слишком высокому или слишком низкому уровню сахара в крови.

ФлексПен – это предварительно заполненная инсулиновая шприц-ручка с дозатором.

- ▶ Вы можете выбирать дозы от 1 до 60 единиц с шагом в 1 единицу.
- ▶ Шприц-ручка ФлексПен разработана для использования с одноразовыми иглами НовоФайн длиной до 8 мм.

- В качестве меры предосторожности, всегда носите с собой запасную систему для введения инсулина на случай утери или повреждения Вашей шприц-ручки ФлексПен.



Уход за шприц-ручкой

- Шприц-ручка ФлексПен требует осторожного обращения. В случае падения, если шприц-ручка повреждена или раздавлена, существует риск вытекания инсулина. Это может стать причиной введения неправильной дозы, что может привести к слишком высокому или слишком низкому уровню сахара в крови.
- Поверхность шприц-ручки ФлексПен можно очищать ватным тампоном, смоченным в спирте. Не погружайте шприц-ручку в жидкость, не мойте и не смазывайте ее, так как это может повредить механизм.
- Не допускается повторное заполнение шприц-ручки ФлексПен.

Перемешивание инсулина

А

Проверьте название и цвет этикетки шприц-ручки, чтобы убедиться, что в ней содержится правильный тип инсулина. Это особенно важно в том случае, если Вы применяете более одного типа инсулина. Если Вы ошибочно введете другой тип инсулина, уровень сахара в крови может стать слишком высоким или слишком низким.

Каждый раз перед использованием новой шприц-ручки

Перед применением инсулина для облегчения перемешивания дайте препарату нагреться до комнатной температуры.

Снимите колпачок со шприц-ручки.



В

Перед первой инъекцией новой шприц-ручкой ФлексПен Вы должны перемешать инсулин:

Покачайте шприц-ручку между ладонями 10 раз – важно, чтобы она находилась в **горизонтальном положении** (параллельно полу).

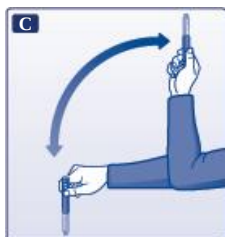


С

Затем переместите шприц-ручку вверх и вниз 10 раз между двумя позициями, как показано на рисунке **С**, чтобы **стеклянный шарик** двигался от одного конца картриджа к другому.

Повторяйте перекачивания и перемещения шприц-ручки, указанные в пунктах **В** и **С**, до тех пор, пока содержимое картриджа не станет равномерно белым и мутным.

► Всегда перед каждой инъекцией убедитесь, что Вы перемешали инсулин. Это уменьшит риск слишком высокого или слишком низкого уровня сахара в крови. После перемешивания инсулина сразу сделайте инъекцию.



⚠ Всегда проверяйте, чтобы в картридже оставалось как минимум **12 единиц инсулина** для обеспечения перемешивания. Если осталось менее 12 единиц – используйте новый НовоМикс 30 ФлексПен. 12 единиц отмечены на шкале остатка. Смотрите большой рисунок в верхней части данной инструкции.

⚠ Не используйте шприц-ручку, если **после перемешивания** инсулин выглядит иначе, чем **однородно белая и мутная жидкость**.

Присоединение иглы

D

Возьмите новую иглу и удалите защитную наклейку.

Аккуратно и плотно навинтите иглу на НовоМикс 30 ФлексПен.



E

Снимите большой наружный колпачок иглы, но не выбрасывайте его.



F

Снимите и выбросьте внутренний колпачок иглы.

Никогда не пытайтесь надеть внутренний колпачок обратно на иглу. Вы можете уколаться.



⚠ Для каждой инъекции всегда используйте новую иглу. Это уменьшает риск загрязнения, инфицирования, вытекания инсулина, закупорки игл и введения неправильной дозы препарата.

⚠ Будьте осторожны, не погните и не повредите иглу перед использованием.

Проверка поступления инсулина

Даже при правильном использовании шприц-ручки, перед каждой инъекцией в картридже может скапливаться небольшое количество воздуха. Во избежание попадания пузырька воздуха и обеспечения введения правильной дозы препарата:

G

Наберите 2 ЕД препарата поворотом селектора дозы.



Н

Держа шприц-ручку ФлексПен иглой вверх, несколько раз слегка постучите по картриджу кончиком пальца, чтобы пузырьки воздуха переместились в верхнюю часть картриджа.



И

Удерживая шприц-ручку иглой вверх, нажмите пусковую кнопку до упора. Селектор дозы возвратится к «0».

На конце иглы должна появиться капля инсулина. Если этого не произошло, замените иглу и повторите процедуру, но не более 6 раз.

Если капля инсулина на конце иглы так и не появилась, это указывает на то, что шприц-ручка неисправна. Используйте новую шприц-ручку.



 Перед каждой инъекцией убедитесь в том, что на конце иглы появилась капля инсулина. Это гарантирует поступление инсулина. Если капля инсулина не появилась, доза не будет введена, даже если селектор дозы будет двигаться. Это может указывать на то, что игла закупорена или повреждена.

 Перед каждой инъекцией проверяйте поступление инсулина. Если Вы не будете проверять поступление инсулина, Вы можете ввести недостаточную дозу инсулина или не ввести его совсем, что может привести к слишком высокому уровню сахара в крови.

Установка дозы

Убедитесь, что селектор дозы установлен в положение «0»

J

Поворотом селектора дозы наберите количество единиц, необходимое Вам для инъекции.

Доза может регулироваться вращением селектора дозы в любом направлении, до тех пор, пока правильная доза не будет установлена напротив указателя дозы. При вращении селектора дозы соблюдайте осторожность, чтобы случайно не нажать на пусковую кнопку во избежание выброса дозы инсулина.

Невозможно установить дозу, превышающую количество единиц, оставшихся в картридже.



 Перед инъекцией всегда проверяйте, какое количество единиц инсулина Вы набрали по селектору дозы и указателю дозы.

 Не считайте щелчки шприц-ручки. Если Вы установите и введете неправильную дозу, уровень сахара в крови может стать слишком высоким или слишком низким. Шкала остатка инсулина показывает приблизительное количество оставшегося в шприц-ручке инсулина, поэтому ее нельзя использовать для отмеривания дозы инсулина.

Введение инсулина

Введите иглу под кожу. Используйте технику инъекции, рекомендованную врачом или медицинской сестрой.

K

Чтобы сделать инъекцию, нажмите пусковую кнопку до упора, пока напротив указателя дозы не появится «0». Будьте внимательны: при введении препарата следует нажимать только на пусковую кнопку.

При повороте селектора дозы инсулин не будет введен.



L

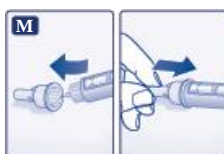
- После инъекции оставляйте иглу под кожей **не менее 6 секунд**, удерживая **пусковую кнопку полностью нажатой**. Это обеспечит введение полной дозы инсулина.
- Извлеките иглу из-под кожи и отпустите пусковую кнопку.
- Убедитесь в том, что после инъекции селектор дозы вернулся к «0». Если селектор дозы остановился до того, как показал «0», полная доза инсулина не была введена, что может привести к слишком высокому уровню сахара в крови.



M

Направьте иглу в большой наружный колпачок иглы, не трогая колпачок. Когда игла войдет внутрь, полностью наденьте колпачок и отвинтите иглу.

Выбросьте иглу, соблюдая меры предосторожности, и наденьте колпачок на шприц-ручку ФлексПен.



⚠ Удаляйте иглу после каждой инъекции и храните НовоМикс 30 ФлексПен с отсоединенной иглой. Это уменьшает риск загрязнения, инфицирования, вытекания инсулина, закупорки игл и введения неправильной дозы препарата.

Важная информация

⚠ Лица, осуществляющие уход за пациентом, должны обращаться с использованными иглами с особой осторожностью, чтобы уменьшить риск случайных уколов и перекрестного инфицирования.

⚠ Выбрасывайте использованную шприц-ручку ФлексПен с отсоединенной иглой.

⚠ Никогда не передавайте свою шприц-ручку и иглы к ней другим лицам. Это может привести к перекрестному инфицированию.

⚠ Никогда не передавайте свою шприц-ручку другим лицам. Ваш препарат может нанести вред их здоровью.

⚠ Всегда храните шприц-ручку и иглы в недоступном для всех, и в особенности для детей, месте.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Дания

Ново Нордиск А/С

Ново Алле, ДК-2880 Багсваерд

Тел.: +45 4444 8888

Факс: +45 4443 9400

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация

ООО «Ново Нордиск»

123112, г. Москва, вн. тер. г. муниципальный округ Пресненский, наб. Пресненская,
д. 10

Тел.: (495) 956-11-32, 8 (800) 250 21 17;

e-mail: eaeu-safety@novonordisk.com

Республика Казахстан, Республика Армения

ТОО «Ново Нордиск Казахстан»,

050022, г. Алматы, Бостандыкский район, Проспект Абая, д. 42, Бизнес центр
«BAYKONYR», 7 этаж
Тел: +7 (727) 330 77 88
e-mail: eaeu-safety@novonordisk.com

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЕ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата первой регистрации:

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

Общая характеристика лекарственного препарата НовоМикс 30 ФлексПен доступна на информационном портале Евразийского экономического союза в информационно-коммуникационной сети «Интернет» <https://www.eaeunion.org/>