

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

NovoMix® 30 Penfill® 100 Einheiten/ml
Injektionssuspension in einer Patrone
NovoMix® 30 FlexPen® 100 Einheiten/ml
Injektionssuspension in einem Fertigpen

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 ml der Suspension enthält 100 Einheiten lösliches Insulin aspart*/Insulin aspart*-Protamin-Kristalle im Verhältnis von 30/70 (entspricht 3,5 mg).

* Insulin aspart wird durch rekombinante DNS-Technologie gentechnisch in *Saccharomyces cerevisiae* hergestellt.

NovoMix® 30 Penfill® 100 Einheiten/ml Injektionssuspension in einer Patrone:
1 Patrone enthält 3 ml entsprechend 300 Einheiten.

NovoMix® 30 FlexPen® 100 Einheiten/ml Injektionssuspension in einem Fertigpen:
1 Fertigpen enthält 3 ml entsprechend 300 Einheiten.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Injektionssuspension.

Die Suspension ist trübe, weiß und wässrig.

4. KLINISCHE ANGABEN**4.1 Anwendungsgebiete**

NovoMix® 30 wird angewendet zur Behandlung von Diabetes mellitus bei Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern ab dem Alter von 10 Jahren.

4.2 Dosierung und Art der AnwendungDosierung

Der Wirkstoffgehalt von Insulinanaloga, einschließlich Insulin aspart, wird in Einheiten ausgedrückt, wohingegen der Wirkstoffgehalt von Humaninsulin in Internationalen Einheiten ausgedrückt wird.

Die Dosierung von NovoMix® 30 wird individuell gemäß dem Bedarf des Patienten bestimmt. Eine Überwachung des Blutzuckerspiegels und eine Anpassung der Insulindosierung werden empfohlen, um eine optimale Einstellung des Blutzuckers zu erreichen.

NovoMix® 30 kann bei Patienten mit Typ 2 Diabetes als Monotherapie gegeben werden. NovoMix® 30 kann ebenfalls in Kombination mit oralen Antidiabetika gegeben werden, wenn die Kontrolle des Blutzuckers mit diesen oralen Antidiabetika allein unzureichend ist. Für Patienten mit Typ 2 Diabetes ist die empfohlene Anfangsdosis von NovoMix® 30 6 Einheiten zum Frühstück und 6 Einheiten zur Abendmahlzeit. Ebenso kann mit NovoMix® 30 einmal täglich mit 12 Einheiten zur Abendmahlzeit begonnen werden. Wenn NovoMix® 30 einmal täglich verabreicht wird, wird generell empfohlen, auf eine zweimal tägliche Verabreichung umzustellen, wenn eine tägliche Dosis von 30 Einheiten oder mehr erforderlich ist, indem die Dosis in zwei gleiche Dosen zum Frühstück und zur Abendmahlzeit aufgeteilt wird. Falls eine zweimal tägliche Verabreichung von NovoMix® 30 wiederholte Hypoglykämien am Tag zur Folge hat, kann die Dosis am Morgen in eine morgendliche Dosis und eine zur Mittagszeit aufgeteilt werden (dreimal tägliche Verabreichung).

Blutzuckerwerte vor den Mahlzeiten		NovoMix® 30 Dosisanpassung
< 4,4 mmol/l	< 80 mg/dl	- 2 Einheiten
4,4–6,1 mmol/l	80–110 mg/dl	0
6,2–7,8 mmol/l	111–140 mg/dl	+ 2 Einheiten
7,9–10 mmol/l	141–180 mg/dl	+ 4 Einheiten
> 10 mmol/l	> 180 mg/dl	+ 6 Einheiten

forderlich ist, indem die Dosis in zwei gleichen Dosen zum Frühstück und zur Abendmahlzeit aufgeteilt wird. Falls eine zweimal tägliche Verabreichung von NovoMix® 30 wiederholte Hypoglykämien am Tag zur Folge hat, kann die Dosis am Morgen in eine morgendliche Dosis und eine zur Mittagszeit aufgeteilt werden (dreimal tägliche Verabreichung).

Die folgende Richtlinie zur Titrierung wird für eine Dosisanpassung empfohlen:

Siehe Tabelle oben

Der niedrigste der Blutzuckerwerte vor den Mahlzeiten der drei vorangegangenen Tage sollte verwendet werden. Die Dosis sollte nicht erhöht werden, falls eine Hypoglykämie während dieser Tage aufgetreten ist. Die Dosisanpassungen können einmal pro Woche vorgenommen werden, bis der HbA_{1c}-Zielwert erreicht ist. Die Blutzuckerwerte vor der Mahlzeit sollten zu Grunde gelegt werden, um zu beurteilen, ob die Dosis zur vorangegangenen Mahlzeit adäquat war.

Bei Patienten mit Typ 1 Diabetes liegt der individuelle Insulinbedarf in der Regel zwischen 0,5 und 1,0 Einheiten/kg/Tag. NovoMix® 30 kann diesen Bedarf ganz oder teilweise decken.

Bei erhöhter körperlicher Aktivität, einer Änderung der Ernährungsgewohnheiten oder Begleiterkrankungen kann eine Anpassung der Dosierung notwendig sein.

Spezielle Populationen**Ältere Patienten (≥ als 65 Jahre)**

NovoMix® 30 kann bei älteren Patienten angewendet werden, allerdings sind die Erfahrungen mit der Anwendung von NovoMix® 30 in Kombination mit oralen Antidiabetika bei Patienten, die älter als 75 Jahre sind, begrenzt.

Bei älteren Patienten muss die Überwachung des Blutzuckers intensiviert und die Dosis von Insulin aspart an den individuellen Bedarf angepasst werden.

Nieren- oder Leberfunktionsstörungen

Nieren- und Leberfunktionsstörungen können den Insulinbedarf des Patienten verringern. Bei Patienten mit Nieren- oder Leberfunktionsstörungen muss die Überwachung des Blutzuckers intensiviert und die Dosis von Insulin aspart individuell angepasst werden.

Kinder und Jugendliche

NovoMix® 30 kann bei Jugendlichen und Kindern ab dem Alter von 10 Jahren angewendet werden, wenn eine Insulinmischung bevorzugt wird. Die klinische Erfahrung mit

NovoMix® 30 bei Kindern im Alter von 6–9 Jahren ist begrenzt (siehe Abschnitt 5.1). Es liegen keine Daten für NovoMix® 30 bei Kindern unter 6 Jahren vor.

Umstellung von anderen Insulinprodukten

Wenn ein Patient von biphasischem Humaninsulin auf NovoMix® 30 umgestellt wird, sollte mit derselben Dosis und demselben Dosierungsschema begonnen werden. Dann muss entsprechend des individuellen Bedarfs titriert werden (siehe Richtlinie zur Titrierung in der oben aufgeführten Tabelle).

Eine engmaschige Kontrolle des Blutzuckers während der Umstellung und in den ersten Wochen danach wird empfohlen (siehe Abschnitt 4.4).

Art der Anwendung

NovoMix® 30 ist eine biphasische Suspension des Insulinanalogons Insulin aspart. Die Suspension enthält schnell wirkendes und intermediär wirkendes Insulin aspart im Verhältnis 30/70.

NovoMix® 30 ist **nur** zur subkutanen Anwendung geeignet.

NovoMix® 30 wird subkutan durch eine Injektion in den Oberschenkel oder die Bauchdecke injiziert. In den Oberarm oder den Gesäßbereich kann ebenfalls injiziert werden. Die Injektionsstellen sollten innerhalb derselben Körperregion gewechselt werden, um das Risiko einer Lipodystrophie zu reduzieren. Der Einfluss der verschiedenen Injektionsstellen auf die Resorption von NovoMix® 30 wurde nicht untersucht. Die Wirkdauer variiert abhängig von Dosis, Injektionsstelle, Durchblutung, Temperatur und Ausmaß der körperlichen Betätigung.

Die Wirkung von NovoMix® 30 setzt schneller als bei biphasischem Humaninsulin ein. NovoMix® 30 sollte im Allgemeinen unmittelbar vor einer Mahlzeit verabreicht werden. Falls notwendig, kann NovoMix® 30 kurz nach einer Mahlzeit verabreicht werden.

Verabreichung mit einem Insulininjektionsgerät

NovoMix® 30 Penfill® ist zur Anwendung mit Novo Nordisk Insulininjektionsgeräten und NovoFine® oder NovoTwist® Nadeln vorgesehen.

NovoMix® 30 Penfill® enthält eine Gebrauchsinformation mit detaillierten Anwendungshinweisen, die unbedingt befolgt werden müssen.

Verabreichung mit einem FlexPen®

NovoMix® 30 FlexPen® ist ein Fertigpen, der zur Anwendung mit NovoFine® oder

NovoTwist® Nadeln vorgesehen ist. FlexPen® gibt 1–60 Einheiten in Schritten von 1 Einheit ab.

NovoMix® 30 FlexPen® ist farbkodiert und enthält eine Gebrauchsinformation mit detaillierten Anwendungshinweisen, die unbedingt befolgt werden müssen.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile (siehe Abschnitt 6.1).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

NovoMix® 30 darf nicht intravenös angewendet werden, da dies zu schweren Hypoglykämien führen kann. Eine intramuskuläre Anwendung sollte vermieden werden. NovoMix® 30 darf nicht in Insulinpumpen verwendet werden.

Bevor der Patient in andere Zeitzone reist, muss er sich mit seinem Arzt beraten, da dies bedeuten kann, dass er das Insulin und die Mahlzeiten zu anderen Uhrzeiten anwenden bzw. einnehmen muss.

Hyperglykämie

Eine unzureichende Dosierung oder die Unterbrechung der Therapie kann, insbesondere bei Typ 1 Diabetes, zu Hyperglykämie und diabetischer Ketoazidose führen. Die ersten Symptome einer Hyperglykämie treten in der Regel allmählich oder über Stunden bzw. Tage auf. Dazu gehören Durst, verstärkter Harndrang, Übelkeit, Erbrechen, Müdigkeit, gerötete trockene Haut, Mundtrockenheit, Appetitlosigkeit und nach Aceton riechender Atem. Bei Typ 1 Diabetes können unbehandelte Hyperglykämien zu diabetischer Ketoazidose führen, die lebensbedrohlich sein kann.

Hypoglykämie

Das Auslassen einer Mahlzeit oder nicht geplante körperliche Anstrengung können eine Hypoglykämie verursachen.

Eine Hypoglykämie kann auftreten, wenn die Insulindosis in Relation zum Insulinbedarf zu hoch ist. Im Fall einer Hypoglykämie oder falls das Auftreten einer Hypoglykämie befürchtet wird, darf NovoMix® nicht injiziert werden. Nach der Stabilisierung des Blutzuckers des Patienten sollte eine Anpassung der Dosis in Erwägung gezogen werden (siehe Abschnitte 4.2, 4.8 und 4.9).

Im Vergleich mit biphasischem Humaninsulin kann NovoMix® 30 bis zu 6 Stunden nach der Injektion eine stärker ausgeprägte Blutzucker senkende Wirkung haben. Eventuell muss dies beim einzelnen Patienten durch eine Anpassung der Insulindosis und/oder eine Nahrungsaufnahme kompensiert werden.

Patienten, deren Blutzuckerspiegel sich beispielsweise durch eine intensivierte Insulintherapie sehr stark verbessert hat, müssen darauf aufmerksam gemacht werden, dass sie Hypoglykämie-Warnsymptome verändert wahrnehmen können. Bei Patienten mit schon lange bestehendem Diabetes verschwinden möglicherweise die üblichen Warnsymptome.

Eine strengere Kontrolle der Blutzuckerwerte kann die Wahrscheinlichkeit von Hypoglykämien erhöhen und erfordert deshalb besondere Aufmerksamkeit während der Intensivierung der Dosis, wie in Abschnitt 4.2 dargestellt.

Da NovoMix® 30 in unmittelbarer Verbindung mit einer Mahlzeit verabreicht werden sollte, ist der rasche Wirkeintritt bei Patienten mit Begleiterkrankungen oder anderen Therapien, die eine verzögerte Absorption der Nahrung erwarten lassen, zu beachten.

Begleiterkrankungen, insbesondere Infektionen und fiebrige Zustände, erhöhen in der Regel den Insulinbedarf des Patienten. Begleiterkrankungen der Nieren, Leber oder mit Einfluss auf Nebennieren, Hirnanhang- oder Schilddrüse können eine Anpassung der Insulindosis erforderlich machen.

Wenn Patienten auf einen anderen Insulintyp umgestellt werden, können die frühen Warnsymptome einer Hypoglykämie verändert oder weniger ausgeprägt wahrgenommen werden als bei ihrem vorhergehenden Insulin.

Umstellung von anderen Insulinprodukten

Die Umstellung eines Patienten auf einen anderen Insulintyp oder eine andere Insulinmarke muss unter strenger medizinischer Überwachung erfolgen. Veränderungen der Stärke, der Insulinmarke (Hersteller), des Insulintyps, des Ursprungs (tierisches Insulin, humanes Insulin oder Insulinanalogon) und/oder des Herstellungsverfahrens (rekombinante DNS gegenüber Insulin tierischen Ursprungs) können eine Veränderung der Dosierung notwendig machen. Patienten, die von einem anderen Insulintyp auf NovoMix® 30 umgestellt werden, benötigen möglicherweise eine erhöhte Zahl täglicher Injektionen oder eine gegenüber ihren üblichen Insulinarzneimitteln veränderte Dosierung. Wenn eine Anpassung der Dosierung notwendig ist, kann diese bei der ersten Dosis oder innerhalb der ersten Wochen oder Monate erforderlich sein.

Reaktionen an der Injektionsstelle

Wie bei jeder Insulintherapie können Reaktionen an der Injektionsstelle auftreten, wie z. B. Schmerzen, Rötung, Nesselsucht, Entzündungen, Blutergüsse, Schwellungen und Juckreiz. Das kontinuierliche Wechseln der Injektionsstelle innerhalb eines bestimmten Bereiches reduziert das Risiko, diese Reaktionen zu entwickeln. Die Reaktionen klingen gewöhnlich innerhalb weniger Tage oder Wochen wieder ab. In seltenen Fällen können Reaktionen an der Injektionsstelle das Absetzen von NovoMix® 30 erfordern.

Kombination von NovoMix® mit Pioglitazon

Es gibt Spontanmeldungen von Herzinsuffizienz, wenn Pioglitazon in Kombination mit Insulin insbesondere Patienten mit Risikofaktoren für die Entwicklung von Herzinsuffizienz verabreicht wurde. Dies sollte beachtet werden, falls eine Behandlung mit der Kombination von Pioglitazon und NovoMix® erwogen wird. Falls die Kombination angewendet wird, sollten die Patienten hinsichtlich Anzeichen und Symptomen

von Herzinsuffizienz, Gewichtszunahme und Ödemen beobachtet werden. Pioglitazon muss beim Auftreten jeder Verschlechterung kardialer Symptome abgesetzt werden.

Insulin-Antikörper

Die Anwendung von Insulin kann die Bildung von Insulin-Antikörpern verursachen. In seltenen Fällen kann das Vorhandensein solcher Insulin-Antikörper eine Anpassung der Insulindosis zur Korrektur der Entwicklung von Hyper- oder Hypoglykämien erforderlich machen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Der Glucosestoffwechsel wird von einigen Arzneimitteln beeinflusst.

Die folgenden Substanzen können den Insulinbedarf des Patienten senken:

Orale Antidiabetika, Monoaminoxidasehemmer (MAO-Hemmer), Betarezeptorenblocker, Angiotensin-Converting-Enzym (ACE)-Hemmer, Salicylate, anabole Steroide und Sulfonamide.

Die folgenden Substanzen können den Insulinbedarf des Patienten erhöhen:

Orale Kontrazeptiva, Thiazide, Glucocorticoide, Schilddrüsenhormone, Sympathomimetika, Wachstumshormon und Danazol.

Betarezeptorenblocker können die Symptome einer Hypoglykämie verschleiern.

Octreotid/Lanreotid kann den Insulinbedarf sowohl senken als auch erhöhen.

Alkohol kann die Blutzucker senkende Wirkung von Insulin verstärken oder verringern.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Die klinische Erfahrung mit NovoMix® 30 während einer Schwangerschaft ist gering.

Fortpflanzungsstudien beim Tier zeigten keine Unterschiede zwischen Insulin aspart und Humaninsulin hinsichtlich Embryotoxizität und Teratogenität.

Im Allgemeinen wird empfohlen, schwangere Frauen mit Diabetes während der gesamten Schwangerschaft und Frauen mit Diabetes, die eine Schwangerschaft planen, intensiv zu überwachen und den Blutzuckerspiegel engmaschiger zu kontrollieren. Im ersten Trimenon fällt gewöhnlich der Insulinbedarf, steigt aber anschließend im Verlauf des zweiten und dritten Trimenons wieder an. Nach der Entbindung stellt sich der Insulinbedarf schnell wieder auf Werte wie vor der Schwangerschaft ein.

Stillzeit

Während der Stillzeit kann NovoMix® 30 uneingeschränkt zur Therapie eingesetzt werden. Die Insulinbehandlung einer stillenden Mutter stellt kein Risiko für das Kind dar. Die Dosierung von NovoMix® 30 muss jedoch eventuell angepasst werden.

Fertilität

Tierexperimentelle Studien zur Reproduktion haben keine Unterschiede zwischen Insulin

aspart und Humaninsulin in Bezug auf die Fertilität gezeigt.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Eine Hypoglykämie kann die Konzentrations- und Reaktionsfähigkeit des Patienten herabsetzen. Dies kann in Situationen, in denen diese Fähigkeiten von besonderer Bedeutung sind (z.B. beim Fahren eines Autos oder beim Bedienen von Maschinen), ein Risiko darstellen.

Patienten sollte geraten werden, Vorsichtsmaßnahmen zur Vermeidung von Hypoglykämien beim Führen von Fahrzeugen oder beim Bedienen von Maschinen zu treffen. Dies ist bei Patienten mit häufigen Hypoglykämie-Episoden oder verringerter oder fehlender Wahrnehmung von Hypoglykämie-Warnsymptomen besonders wichtig. In diesen Fällen sollte überlegt werden, ob das Führen eines Fahrzeugs oder das Bedienen von Maschinen ratsam ist.

4.8 Nebenwirkungen

a. Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Unerwünschte Arzneimittelwirkungen, die bei mit NovoMix® behandelten Patienten beobachtet werden, sind in erster Linie auf die pharmakologische Wirkung von Insulin aspart zurückzuführen.

Die während der Behandlung am häufigsten gemeldete Nebenwirkung ist Hypoglykämie. Die Häufigkeit von Hypoglykämien variiert in Abhängigkeit von der Patientenpopulation, dem verordneten Dosierungsschema und dem Niveau der Blutzuckerkontrolle, siehe unter Abschnitt c.

Zu Beginn einer Insulintherapie können Refraktionsanomalien, Ödeme und Reaktionen an der Injektionsstelle (Schmerzen, Rötung, Nesselsucht, Blutergüsse, Entzündungen, Schwellung und Juckreiz an der Injektionsstelle) auftreten. Diese Symptome sind normalerweise vorübergehender Natur. Eine rasche Besserung der Blutzuckerkontrolle kann mit akuter schmerzhafter Neuropathie verbunden sein, die normalerweise reversibel ist. Eine Intensivierung der Insulintherapie mit einer abrupten Verbesserung der glykämischen Kontrolle kann mit einer Verschlechterung der diabetischen Retinopathie verbunden sein, während eine langfristige Verbesserung der glykämischen Kontrolle das Risiko des Fortschreitens einer diabetischen Retinopathie verringert.

b. Tabellarisch aufgelistete Nebenwirkungen

Die unten dargestellten Nebenwirkungen basieren auf Daten aus klinischen Studien und sind gemäß MedDRA nach Häufigkeit und Systemorganklassen aufgeführt. Die Häufigkeiten sind nach der folgenden Konvention definiert: Sehr häufig ($\geq 1/10$); Häufig ($\geq 1/100$ bis $< 1/10$); Gelegentlich ($\geq 1/1.000$ bis $< 1/100$); Selten ($\geq 1/10.000$ bis $< 1/1.000$); Sehr selten ($< 1/10.000$); nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Siehe Tabelle oben

Erkrankungen des Immunsystems	Gelegentlich – Urtikaria, Exanthem, Hautausschlag
	Sehr selten – Anaphylaktische Reaktionen*
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Sehr häufig – Hypoglykämie*
Erkrankungen des Nervensystems	Selten – Periphere Neuropathie (schmerzhafte Neuropathie)
Augenerkrankungen	Gelegentlich – Refraktionsanomalien
	Gelegentlich – Diabetische Retinopathie
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Gelegentlich – Lipodystrophie*
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Gelegentlich – Ödem
	Gelegentlich – Reaktionen an der Injektionsstelle

* siehe Abschnitt c.

c. Beschreibung der markierten Nebenwirkungen

Anaphylaktische Reaktionen:

Das Auftreten generalisierter Überempfindlichkeitsreaktionen (einschließlich generalisierter Hautausschlag, Jucken, Schwitzen, gastrointestinales Störungen, angioneurotischem Ödem, Atembeschwerden, Herzklopfen und niedriger Blutdruck) ist sehr selten, kann aber lebensbedrohlich sein.

Hypoglykämie:

Die am häufigsten gemeldete Nebenwirkung ist Hypoglykämie. Sie kann auftreten, wenn die Insulindosis in Relation zum Insulinbedarf zu hoch ist. Schwere Hypoglykämien können zu Bewusstlosigkeit und/oder Krampfanfällen führen und mit einer vorübergehenden oder dauerhaften Störung der Gehirnfunktion oder sogar dem Tod enden. Die Symptome einer Hypoglykämie treten in der Regel plötzlich auf. Die Symptome können sein kalter Schweiß, kalte blasse Haut, Ermattung, Nervosität oder Zittern, Angstgefühle, ungewöhnliche Müdigkeit oder Schwäche, Verwirrung, Konzentrationsschwierigkeiten, Benommenheit, Heißhunger, Sehstörungen, Kopfschmerzen, Übelkeit und Herzklopfen.

In klinischen Studien variiert die Häufigkeit von Hypoglykämien in Abhängigkeit von der Patientenpopulation, dem verordneten Dosierungsschema und dem Niveau der Blutzuckerkontrolle. Während klinischer Studien gab es keine Unterschiede in der Gesamtrate von Hypoglykämien bei Patienten mit Insulin aspart verglichen mit der bei Patienten, die Humaninsulin erhielten.

Lipodystrophie:

Lipodystrophie (einschließlich Lipohypertrophie, Lipatrophie) kann an der Injektionsstelle auftreten. Das kontinuierliche Wechseln der Injektionsstelle innerhalb eines bestimmten Injektionsbereiches reduziert das Risiko, diese Reaktionen zu entwickeln.

d. Kinder und Jugendliche

Basierend auf den Erfahrungen nach Markteinführung und aus klinischen Studien weisen Häufigkeit, Art und Schwere der beobachteten Nebenwirkungen bei Kindern und Jugendlichen nicht auf einen Unterschied zu den breiteren Erfahrungen in der Gesamtbevölkerung hin.

e. Andere spezielle Populationen

Basierend auf den Erfahrungen nach Markteinführung und aus klinischen Studien wei-

sen Häufigkeit, Art und Schwere der beobachteten Nebenwirkungen bei älteren Patienten und Patienten mit eingeschränkter Nieren- oder Leberfunktion nicht auf einen Unterschied zu den breiteren Erfahrungen in der Gesamtbevölkerung hin.

f. Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn, Website: www.bfarm.de anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Für Insulin kann keine spezifische Überdosierung angegeben werden, jedoch kann sich stufenweise eine Hypoglykämie entwickeln, wenn, verglichen mit dem Bedarf des Patienten, zu hohe Dosen verabreicht werden:

- Leichte Hypoglykämien können durch orale Verabreichung von Glucose bzw. zuckerhaltigen Lebensmitteln behandelt werden. Ein Diabetiker sollte deshalb immer zuckerhaltige Lebensmittel bei sich haben.
- Schwere Hypoglykämien mit Bewusstlosigkeit werden mit intramuskulärer bzw. subkutaner Injektion von Glucagon (0,5 bis 1 mg) behandelt, die von einer geübten Person gegeben wird, oder der intravenösen Gabe von Glucose durch einen Arzt. Spricht der Patient nicht innerhalb von 10 bis 15 Minuten auf Glucagon an, ist Glucose i.v. zu geben. Sobald der Patient wieder bei Bewusstsein ist, empfiehlt sich die Verabreichung von Kohlenhydraten, um einen Rückfall zu vermeiden.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antidiabetika. Insuline und Analoga zur Injektion, intermediär oder lang wirkend kombiniert mit schnell wirkend. ATC-Code: A10AD05.

NovoMix® 30 ist eine biphasische Suspension von 30 % löslichem Insulin aspart

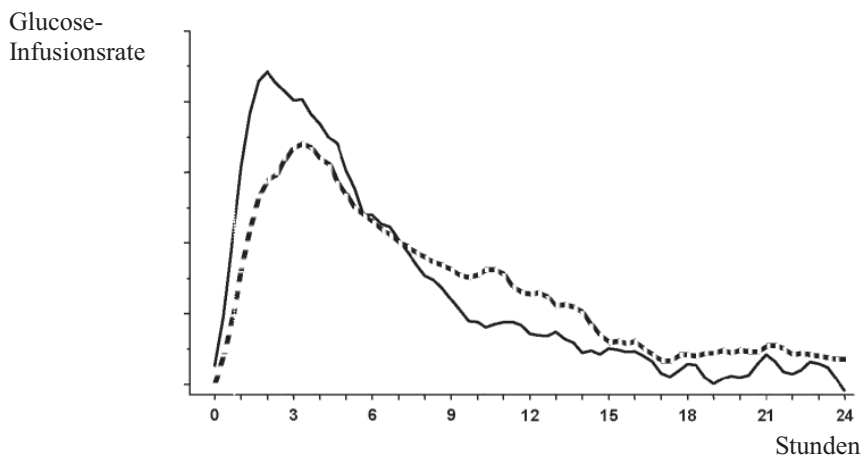


Abb. 1: Wirkprofil von NovoMix® 30 (—) und biphasischem Humaninsulin 30 (---) bei gesunden Probanden

(schnell wirkendes Humaninsulin-Analogon) und 70 % Insulin aspart-Protamin-Kristallen (intermediär wirkendes Humaninsulin-Analogon).

Wirkmechanismus und pharmakodynamische Wirkungen

Die Blutzucker senkende Wirkung von Insulin aspart beruht auf der Fähigkeit des Moleküls, die Aufnahme von Glucose durch Bindung an Insulinrezeptoren von Muskel- und Fettzellen zu erhöhen. Gleichzeitig wird die Ausschüttung von Glucose aus der Leber inhibiert.

NovoMix® 30 ist ein biphasisches Insulin, das 30 % lösliches Insulin aspart enthält. Dies hat einen schnellen Wirkeintritt und ermöglicht daher im Vergleich zu löslichem Humaninsulin eine kurzzeitige Gabe vor oder nach einer Mahlzeit (innerhalb von null bis zehn Minuten vor oder nach der Mahlzeit). Die kristalline Phase (70 %) besteht aus Insulin aspart-Protamin-Kristallen und hat ein Wirkprofil, das dem des humanen NPH-Insulins ähnlich ist.

Wird NovoMix® 30 subkutan verabreicht, tritt die Wirkung innerhalb von 10 bis 20 Minuten nach der Injektion ein. Das Wirkmaximum ist 1 bis 4 Stunden nach der Injektion erreicht. Die Wirkdauer beträgt bis zu 24 Stunden (Abb. 1).

Siehe Abbildung 1

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

In einer dreimonatigen Studie bei Typ 1 und Typ 2 Diabetikern waren die Werte des glykosylierten Hämoglobins nach NovoMix® 30 ebenso gut wie die Werte nach Behandlung mit biphasischem Humaninsulin 30. Insulin aspart ist auf molarer Basis äquivalent zu Humaninsulin. Verglichen mit biphasischem Humaninsulin 30 führte die Verabreichung von NovoMix® 30 vor dem Frühstück und vor dem Abendessen zu niedrigeren postprandialen Blutzuckerwerten nach beiden Mahlzeiten (Frühstück und Abendessen).

Eine Metaanalyse von neun Studien mit Patienten mit Typ 1 und Typ 2 Diabetes zeigte, dass der Nüchtern-Blutzucker von Patienten, die mit NovoMix® 30 behandelt wurden, höher war, als der von Patienten,

die mit biphasischem Humaninsulin 30 behandelt wurden.

In einer Studie wurden 341 Patienten mit Typ 2 Diabetes zu einer Behandlung mit NovoMix® 30 randomisiert, entweder allein oder in Kombination mit Metformin, oder zu Metformin in Kombination mit Sulfonylharnstoffen. Der primäre Wirksamkeitsparameter – HbA_{1c} nach 16 Behandlungswochen – unterschied sich nicht bei den Patienten mit NovoMix® 30 in Kombination mit Metformin und Patienten mit Metformin in Kombination mit Sulfonylharnstoffen. In dieser Studie hatten 57 % der Patienten einen HbA_{1c}-Ausgangswert über 9 %; bei diesen Patienten resultierte die Behandlung mit NovoMix® 30 in Kombination mit Metformin in einem signifikant niedrigeren HbA_{1c} als bei Metformin in Kombination mit Sulfonylharnstoffen.

In einer Studie wurden Patienten mit Typ 2 Diabetes, die mit oral wirksamen Blutzucker senkenden Substanzen allein unzureichend kontrolliert waren, zu einer Behandlung mit zweimal täglich NovoMix® 30 (117 Patienten) oder einmal täglich Insulin glargin (116 Patienten) randomisiert. Nach 28 Behandlungswochen entsprechend der Dosierungsrichtlinie, wie dargestellt in Abschnitt 4.2, betrug die mittlere Reduktion des HbA_{1c} 2,8 % mit NovoMix® 30 (mittlerer Ausgangswert = 9,7 %). Mit NovoMix® 30 erzielten 66 % bzw. 42 % der Patienten HbA_{1c}-Werte unterhalb von 7 % bzw. 6,5 %. Der mittlere Nüchtern-Blutzucker wurde um 7 mmol/l (von einem Ausgangswert von 14,0 mmol/l auf 7,1 mmol/l) reduziert.

Bei Patienten mit Typ 2 Diabetes unter NovoMix® 30 zeigte eine Metaanalyse ein vermindertes Risiko für nächtliche hypoglykämische Episoden insgesamt und für schwere Hypoglykämien verglichen mit biphasischem Humaninsulin 30. Tagsüber war das Risiko für hypoglykämische Episoden insgesamt bei Patienten, die mit NovoMix® 30 behandelt wurden, erhöht.

Kinder und Jugendliche

Eine Studie, in der postprandiale Blutzuckerwerte nach einer mahlzeitenbezogenen Gabe von NovoMix® 30 mit denen einer mahlzeitenbezogenen Gabe von Humaninsulin (HI)/BHI und NPH-Insulin zur Schlafenszeit verglichen wurden, wurde über

16 Wochen an 167 Patienten im Alter von 10 bis 18 Jahren durchgeführt. Der mittlere HbA_{1c}-Wert blieb während der Studie in beiden Behandlungsgruppen nahe dem Ausgangswert, und es gab keinen Unterschied in der Hypoglykämierate zwischen NovoMix® 30 oder biphasischem Humaninsulin 30.

In einer kleineren (54 Patienten) und jüngeren (6 bis 12 Jahre) Population, die in einer doppelblinden cross-over Studie (12 Wochen für jede Behandlung) behandelt wurde, waren die Häufigkeit der hypoglykämischen Episoden und der Anstieg des postprandialen Blutzuckers mit NovoMix® 30 signifikant geringer als mit biphasischem Humaninsulin 30. Der HbA_{1c}-Endwert war signifikant geringer in der mit biphasischem Humaninsulin 30 behandelten Gruppe als in der mit NovoMix® 30 behandelten Gruppe.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption, Verteilung und Elimination

Bei Insulin aspart wurde an der Position B28 die Aminosäure Prolin gegen Asparaginsäure ausgetauscht, wodurch die Neigung zur Bildung von Hexameren, wie sie bei löslichem Humaninsulin beobachtet wird, herabgesetzt ist. Das Insulin aspart in der löslichen Phase von NovoMix® 30 umfasst 30 % des Gesamtinsulins; dies wird schneller aus der Subkutanschicht resorbiert als der lösliche Insulinanteil von biphasischem Humaninsulin. Die verbleibenden 70 % liegen als Insulin aspart-Protamin-Kristalle vor; diese haben ein verlängertes, dem humanen NPH-Insulin ähnliches Resorptionsprofil.

Die maximale Insulinkonzentration im Serum ist, verglichen mit biphasischem Humaninsulin, bei NovoMix® 30 im Mittel um 50 % höher. Die Zeit bis zur maximalen Konzentration ist im Mittel halb so lang wie bei biphasischem Humaninsulin 30. Bei gesunden Probanden wurde eine mittlere maximale Plasmakonzentration von 140 ± 32 pmol/l etwa 60 Minuten nach einer subkutanen Dosis von 0,20 Einheiten/kg Körpergewicht erreicht. Die mittlere Halbwertszeit ($t_{1/2}$) von NovoMix® 30, die die Resorptionsrate der an Protamin gebundenen Fraktion widerspiegelt, betrug etwa 8 – 9 Stunden. Die Insulinkonzentration im Serum ging etwa 15 – 18 Stunden nach subkutaner Gabe auf den Ausgangswert zurück. Bei Typ 2 Diabetikern wurde die maximale Konzentration etwa 95 Minuten nach der Gabe erreicht, und Konzentrationen deutlich über Null wurden für nicht weniger als 14 Stunden nach der Gabe gemessen.

Spezielle Populationen

Die Pharmakokinetik von NovoMix® 30 wurde bei älteren Patienten oder Patienten mit eingeschränkter Nieren- oder Leberfunktion nicht untersucht.

Kinder und Jugendliche

Die Pharmakokinetik von NovoMix® 30 wurde an Kindern oder Jugendlichen nicht untersucht. Es wurden jedoch die pharmakokinetischen und pharmakodynamischen Eigenschaften von löslichem Insulin aspart an Kindern (6 – 12 Jahre) und Jugendlichen (13 – 17 Jahre) mit Typ 1 Diabetes untersucht. Insulin aspart wurde in beiden

Altersgruppen schnell resorbiert, wobei t_{\max} der bei Erwachsenen ähnelte. C_{\max} jedoch unterschied sich zwischen den Altersgruppen, was die Wichtigkeit einer individuellen Titration von Insulin aspart unterstreicht.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Basierend auf den konventionellen Studien zur Sicherheitspharmakologie, Toxizität bei wiederholter Gabe, Genotoxizität und Reproduktions- und Entwicklungstoxizität lassen die präklinischen Daten keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen.

In-vitro-Studien einschließlich der Rezeptorbindungskinetik an Insulin- und IGF-1-Rezeptoren und zu Auswirkungen auf das Zellwachstum zeigten, dass Insulin aspart diesbezüglich keine relevanten Unterschiede zu Humaninsulin aufweist. Die Dissoziation von Insulin aspart vom Insulinrezeptor war entsprechend der von Humaninsulin.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Glycerol
Phenol
Metacresol
Zinkchlorid
Natriummonohydrogenphosphat-Dihydrat
Natriumchlorid
Protaminsulfat
Salzsäure (zur Einstellung des pH-Wertes)
Natriumhydroxid (zur Einstellung des pH-Wertes)
Wasser für Injektionszwecke

6.2 Inkompatibilitäten

Da keine Kompatibilitätsstudien durchgeführt wurden, darf dieses Arzneimittel nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Vor dem ersten Öffnen: 2 Jahre.

Während des Gebrauchs oder bei Verwendung als Ersatz: Das Produkt darf maximal 4 Wochen gelagert werden.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Vor dem ersten Öffnen: Im Kühlschrank lagern (2°C – 8°C). Vom Kühlelement fernhalten. Nicht einfrieren.

Während des Gebrauchs oder bei Verwendung als Ersatz: Unter 30°C lagern. Nicht im Kühlschrank lagern. Nicht einfrieren.

NovoMix® 30 Penfill®

Die Patrone im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

NovoMix® 30 FlexPen®

Lassen Sie die Penkappe auf dem FlexPen® aufgesetzt, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

NovoMix® 30 Penfill®

3 ml Suspension in einer Patrone (Typ-I-Glas) mit einem Kolben (Brombutyl) und einem Gummiverschluss (Brombutyl-Poly-

isopren). Die Patrone enthält eine Glaskugel, um die Resuspendierung zu erleichtern.

Packungsgrößen mit 5 oder 10 Patronen. Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

NovoMix® 30 FlexPen®

3 ml Suspension in einer Patrone (Typ-I-Glas) mit einem Kolben (Brombutyl) und einem Gummiverschluss (Brombutyl-Polyisopren), die in einem vorgefüllten Fertigpen (Mehrdosen-Einwegspritze, Plastik) aus Polypropylen enthalten ist. Die Patrone enthält eine Glaskugel, um die Resuspendierung zu erleichtern.

Packungsgrößen mit 1 (mit oder ohne Nadeln), 5 (ohne Nadeln) und 10 (ohne Nadeln) Fertigpens. Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

NovoMix® 30 Penfill®

Nadeln und NovoMix® 30 Penfill® dürfen nicht mit Anderen geteilt werden. Die Patrone darf nicht wieder aufgefüllt werden.

Es wird empfohlen, nachdem NovoMix® 30 Penfill® aus dem Kühlschrank entnommen wurde, die Temperatur des Insulins auf Raumtemperatur ansteigen zu lassen, bevor es gemäß der Bedienungsanleitung für die erste Verwendung resuspendiert wird.

NovoMix® 30 FlexPen®

Nadeln und NovoMix® 30 FlexPen® dürfen nicht mit Anderen geteilt werden. Die Patrone darf nicht wieder aufgefüllt werden.

Es wird empfohlen, nachdem NovoMix® 30 FlexPen® aus dem Kühlschrank entnommen wurde, die Temperatur des Insulins auf Raumtemperatur ansteigen zu lassen, bevor es gemäß der Bedienungsanleitung für die erste Verwendung resuspendiert wird.

Verwenden Sie dieses Arzneimittel nicht, wenn Sie feststellen, dass die resuspendierte Flüssigkeit nicht gleichmäßig weiß, trübe und wässrig ist.

Der Patient ist gezielt auf die Notwendigkeit hinzuweisen, die NovoMix® 30 Suspension unmittelbar vor Gebrauch zu resuspendieren.

NovoMix® 30 darf nicht mehr verwendet werden, wenn es gefroren war.

Der Patient sollte darauf hingewiesen werden, die Nadel nach jeder Injektion zu entsorgen.

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Novo Nordisk A/S
Novo Allé
DK-2880 Bagsværd
Dänemark

8. ZULASSUNGSNUMMERN

NovoMix® 30 Penfill®

EU/1/00/142/004
EU/1/00/142/005

NovoMix® 30 FlexPen®

EU/1/00/142/009
EU/1/00/142/010
EU/1/00/142/023
EU/1/00/142/024
EU/1/00/142/025

9. DATUM DER ZULASSUNG/ VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Zulassung: 1. August 2000
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 2. Juli 2010

10. STAND DER INFORMATION

01/2016

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf der Website der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu> verfügbar.

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55
60329 Frankfurt