



NovoMix[®] 30 Penfill[®]

NOVO NORDISK FARMACÊUTICA DO BRASIL LTDA.

CARPULE 3 ML

SUSPENSÃO INJETÁVEL

100 UI/ML



NovoMix® 30 Penfill® insulina asparte

IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

NovoMix® 30 Penfill®
insulina asparte
(30% insulina asparte solúvel e 70% insulina asparte protaminada)

APRESENTAÇÕES

Suspensão injetável - 100 U/mL de insulina asparte

Embalagem contendo 5 carpules, denominados Penfill®, cada um com 3 mL de suspensão, para utilização em um sistema de aplicação.

VIA SUBCUTÂNEA

USO ADULTO E PEDIÁTRICO ACIMA DE 10 ANOS

COMPOSIÇÃO

Cada mL da suspensão injetável contém 100 U de insulina asparte (30% de insulina asparte solúvel e 70% de insulina asparte protaminada) equivalente a 3,5 mg, produzida por tecnologia de DNA recombinante em *Saccharomyces cerevisiae*.

Excipientes: glicerol, fenol, metacresol, cloreto de zinco, fosfato de sódio dibásico di-hidratado, cloreto de sódio, sulfato de protamina, hidróxido de sódio (para ajuste de pH), ácido clorídrico (para ajuste de pH) e água para injetáveis.

Um carpule contém 3 mL de suspensão equivalente a 300 U de insulina asparte.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

NovoMix® 30 é indicado para o tratamento do diabetes *mellitus*.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Em um estudo de 3 meses em pacientes com diabetes tipo 1 e tipo 2 comparando NovoMix® 30 com administração de insulina humana bifásica 30 antes do café-da-manhã e jantar, NovoMix® 30 resultou em glicemia pós-prandial significativamente mais baixa após ambas as refeições (café-da-manhã e jantar)¹.

Uma meta-análise incluindo nove estudos em pacientes com diabetes tipo 1 e tipo 2 mostrou que, comparada à insulina humana bifásica 30, a administração do NovoMix® 30 antes do café-da-manhã e jantar resultou em controle da glicemia pós-prandial significativamente melhor (incremento da glicemia prandial média durante o café-da-manhã, almoço e jantar). Enquanto a glicemia em jejum foi mais alta em pacientes tratados com NovoMix® 30, o controle glicêmico geral medido pela hemoglobina glicada foi semelhante^{2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9}.

Em um estudo, 341 pacientes com diabetes tipo 2 foram randomizados para o tratamento somente com NovoMix® 30 como monoterapia ou em combinação com metformina, ou metformina juntamente com sulfonilureia. A variável de eficácia primária, HbA_{1c} após 16 semanas de tratamento, não foi diferente entre pacientes tratados com NovoMix® 30 em combinação com metformina e pacientes tratados com metformina mais sulfonilureia. Neste estudo, 57 % dos pacientes apresentavam um valor basal de HbA_{1c} acima de 9 %. Nestes pacientes, o tratamento com NovoMix® 30 em combinação com metformina resultou em significativa redução da HbA_{1c} em comparação à metformina combinada à sulfonilureia¹⁰.

Em um estudo, pacientes com diabetes tipo 2, insuficientemente controlados com agentes hipoglicemiantes orais isoladamente, foram randomizados para tratamento com NovoMix® 30 duas vezes ao dia (117 pacientes) ou insulina glargina uma vez ao dia (116 pacientes). Após 28 semanas de tratamento seguindo a orientação posológica, a redução média na HbA_{1c} foi de 2,8% com NovoMix® 30 (média do valor basal = 9,7%).

Com NovoMix® 30, 66% e 42% dos pacientes alcançaram níveis de HbA_{1c} abaixo de 7% e 6,5%, respectivamente, e a média da glicemia de jejum plasmática foi reduzida em cerca de 126 mg/dL (de 252 mg/dL do valor basal para 128 mg/dL)¹¹.

População pediátrica: Um estudo clínico de 16 semanas comparando o controle glicêmico pós-prandial com NovoMix® 30 com insulina humana/insulina humana bifásica 30 junto à refeição, e insulina NPH na hora de dormir, foi realizado com 167 indivíduos com idades entre 10 e 18 anos. A HbA_{1c} média permaneceu semelhante ao valor basal durante o estudo em ambos os grupos tratados, e não houve diferença na taxa de hipoglicemia com NovoMix® 30 ou insulina humana bifásica 30¹².

Em uma população menor (54 indivíduos) e mais jovem (idade variando de 6-12 anos), tratada em um estudo duplo-cego, cruzado (12 semanas em cada tratamento) a taxa de episódios de hipoglicemia e aumento da glicemia pós-prandial foi significativamente menor com NovoMix® 30 em comparação com insulina humana bifásica 30. A HbA_{1c} final foi menor no grupo tratado com insulina humana bifásica 30 quando comparado com NovoMix® 30¹³.

Referências

1. Estudo ANA/DCD/038: An open-labelled, randomised, parallel group, multicentre, multinational efficacy and safety comparison of biphasic insulin aspart 30 (BIAsp 30) and biphasic human insulin 30/70 (BHI 30) as meal related insulin in a twice daily regimen in type 1 and type 2 diabetic subjects.

2. Estudo BIAsp-1353: An open-labelled, randomised, parallel group, multicentre, efficacy and safety comparison of NN-X14Mix30 (BIAsp30) and biphasic human insulin 30/70 (BHI30) in a twice daily regimen in type 2 diabetic subjects.
3. Estudo BIAsp-1394: A multi-national, multi-centre, randomised, open-labelled, parallel trial comparing efficacy and safety of NovoMix® 30 FlexPen® and Mixtard® 30 twice daily injections in subjects with type 2 diabetes.
4. Estudo BIAsp-1536: A multi-centre, randomised, parallel, open labelled study to compare the efficacy and safety profile of biphasic insulin aspart 30 (biasp 30) and biphasic human insulin 30/70 (bhi 30) in chinese type 1 and 2 diabetes.
5. Estudo BIAsp-1234: A multicentre, randomised, double-blind, cross-over comparison of the long-term glycaemic control in a twice daily regimen of biphasic insulin aspart 30 (BIAsp 30) and biphasic human insulin 30 (BHI 30) in patients with type 2 diabetes.
6. Estudo BIAsp-1466: A double-blind, randomised, crossover study to investigate the difference in frequency of episodes of hypoglycaemia during treatment with biphasic Insulin Aspart 30 (NovoMix® 30) compared to biphasic human insulin 30 (Mixtard® 30) in patients with well controlled, type 2 diabetes.
7. Estudo BIAsp-1088: A multicenter, randomized, parallel-group comparison of the efficacy and safety of treatment with once-daily biphasic insulin aspart 30 in combination with metformin to human insulin nph with metformin, and biphasic human insulin 70/30 with metformin in patients with type 2 diabetes.
8. Estudo BIAsp-3002: A double blind, randomised, parallel group comparison of biphasic insulin aspart 30 and biphasic human insulin 30/70 as meal related insulin in a twice daily regimen in type 1 and type 2 diabetic patients.
9. Estudo BIAsp-3006: A double blind, randomised, parallel group comparison of biphasic insulin aspart 30 and biphasic human insulin 30/70 as meal related insulin in a twice daily regimen in Type 1 and Type 2 diabetic subjects.
10. Estudo BIAsp-1241: Comparison of treatment with metformin plus sulphonylurea, metformin plus biphasic insulin aspart 30 and biphasic insulin aspart 30 alone. A multi-centre, randomised, open-labelled, three armed parallel group trial in subjects with type 2 diabetes.
11. Estudo BIAsp-2163: NovoLog® Mix 70/30 (biphasic insulin aspart 70/30) bid vs. Lantus (insulin glargine) hs: A Multicenter, Randomized, Open-Label, Parallel Group Study in Subjects with type 2 Diabetes Inadequately Treated with OAD therapy.
12. Estudo: BIAsp-1240: Meal-related Biphasic Insulin Aspart 30 Therapy Versus Meal-related Human Insulin Therapy Including Biphasic Human Insulin 30/70 in Young Diabetic Subjects with Type 1 Diabetes Mellitus. A Multi-Centre, Randomised, Open-labelled, Parallel Group, Safety and Efficacy Study.
13. Estudo BIAsp-1073: A multicentre, randomised, double-blind, cross-over, safety and efficacy comparison of biphasic insulin aspart 30 and biphasic human insulin 30 in children with type 1 diabetes mellitus.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Propriedades farmacodinâmicas:

NovoMix® 30 é uma suspensão bifásica de insulina asparte solúvel (insulina análoga de ação rápida) e insulina asparte protaminada (insulina análoga de ação intermediária). Insulina asparte é equipotente à insulina humana considerando-se a base molar.

Mecanismo de Ação:

O efeito hipoglicemiante da insulina asparte ocorre quando esta facilita a entrada de glicose na célula após a sua ligação aos receptores de insulina nos músculos e células adiposas e simultaneamente inibindo a produção de glicose do fígado.

NovoMix® 30 é uma insulina bifásica que contém 30 % de insulina asparte solúvel. Esta apresenta um rápido início de ação permitindo, assim, que seja administrada mais perto de uma refeição (dentro de zero a dez minutos de uma refeição) quando comparado à insulina humana solúvel. A fase cristalizada (70%) consiste em insulina asparte protaminada, que apresenta um perfil de atividade semelhante ao da insulina humana NPH. Quando NovoMix® 30 é injetado (via subcutânea), o início de ação ocorrerá dentro de 10 a 20 minutos após a aplicação. O efeito máximo é obtido entre 1 e 4 horas após a injeção. A duração da ação é de até 24 horas (Figura 1).

Taxa de infusão
de glicose

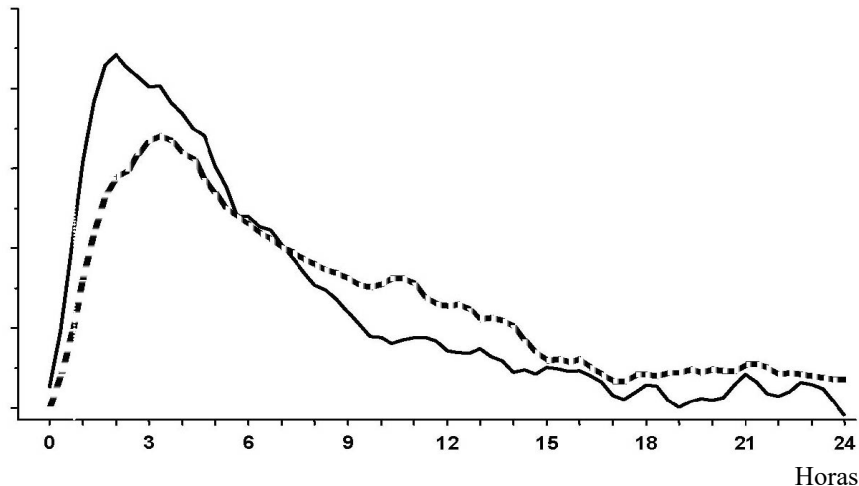


Figura 1: Perfil de atividade de NovoMix® 30 (—) e insulina humana bifásica 30 (---) em pacientes saudáveis

Em pacientes com diabetes tipo 2, uma meta-análise mostrou um risco reduzido de episódios hipoglicêmicos noturnos em geral, e de hipoglicemia grave com NovoMix® 30 comparados à insulina humana bifásica 30. O risco de episódios hipoglicêmicos durante o dia em geral foi mais alto em pacientes tratados com NovoMix® 30.

População Especial:

Idosos: as propriedades farmacodinâmicas do NovoMix® 30 não foram investigadas em idosos. Entretanto, um estudo de farmacocinética e farmacodinâmica duplo-cego cruzado, randomizado comparando insulina asparte com insulina humana solúvel foi realizado em pacientes idosos com diabetes tipo 2 (19 pacientes com idade entre 65-83 anos, média de 70 anos). As diferenças relativas nas propriedades farmacodinâmicas (GIR_{max} , $AUC_{GIR, 0-120 \text{ min}}$) entre a insulina asparte e insulina humana solúvel nos idosos foram semelhantes àquelas observadas em pacientes saudáveis e em pacientes mais jovens com diabetes.

Gravidez: NovoMix® 30 não foi investigado em mulheres grávidas. Entretanto, um estudo clínico comparando segurança e eficácia da insulina asparte vs. insulina humana solúvel no tratamento de mulheres grávidas com diabetes tipo 1 (322 gravidezes expostas (insulina asparte: 157; insulina humana solúvel: 165)) não indicou qualquer efeito adverso da insulina asparte na gravidez ou na saúde do feto/recém-nascido.

Além disso, dados do estudo clínico incluindo 27 mulheres com diabetes gestacional randomizadas para o tratamento com insulina asparte vs. insulina humana solúvel (insulina asparte: 14; insulina humana solúvel: 13) apresentaram perfis de segurança semelhantes entre os tratamentos.

Propriedades farmacocinéticas:

Absorção, distribuição e eliminação

Na insulina asparte, a substituição do aminoácido prolina pelo ácido aspártico na posição B28 reduz a tendência à formação de hexâmeros observada na insulina humana. A insulina asparte na fase solúvel de NovoMix® 30 compreende 30 % da insulina total, que é absorvida mais rapidamente a partir da camada subcutânea do que o componente solúvel da insulina humana bifásica. Os 70 % restantes da insulina estão na forma de insulina asparte protaminada, que apresenta um perfil de absorção prolongado semelhante ao da insulina humana NPH.

A concentração sérica máxima de insulina é, em média, 50 % maior com NovoMix® 30 do que com a insulina humana bifásica 30. O tempo para a concentração máxima é, em média, metade daquele para a insulina humana bifásica 30. Em voluntários saudáveis, uma concentração sérica máxima média de $140 \pm 32 \text{ pmol/L}$ foi obtida em cerca de 60 minutos após uma dose subcutânea de $0,20 \text{ U/kg}$ de peso corporal. A meia-vida média ($t_{1/2}$) de NovoMix® 30, refletindo a taxa de absorção da fração ligada à protamina, foi de aproximadamente 8-9 horas. Os níveis séricos da insulina retornaram aos valores basais 15-18 horas após uma dose subcutânea. Em pacientes com diabetes tipo 2, a concentração máxima foi alcançada em cerca de 95 minutos após a administração da dose e concentrações bem acima de zero foram medidas pelo menos 14 horas após a dose.

População pediátrica

A farmacocinética de NovoMix® 30 não foi investigada em crianças ou adolescentes. No entanto, as propriedades farmacocinéticas e farmacodinâmicas da insulina asparte solúvel foram investigadas em crianças (6-12 anos) e adolescentes (13-17 anos) com diabetes tipo 1. A insulina asparte foi rapidamente absorvida em ambos os grupos etários, com t_{max} semelhante ao dos adultos. No entanto, a C_{max} diferiu entre os grupos etários, salientando a importância da titulação individual da insulina asparte.

População Especial

Idosos: As propriedades farmacocinéticas do NovoMix® 30 não foram investigadas em idosos. Entretanto, as diferenças relativas nas propriedades farmacocinéticas entre a insulina asparte e insulina humana solúvel em pacientes idosos (65-83 anos de idade, média de 70 anos de idade), com diabetes tipo 2 foram semelhantes àquelas observadas em pacientes saudáveis e em pacientes mais jovens com diabetes. Uma taxa de absorção reduzida foi observada em pacientes idosos, resultando em um t_{max} tardio (variação interquartil: 60-120 minutos), enquanto a C_{max} foi semelhante àquela observada em pacientes mais jovens com diabetes tipo 2 e levemente mais baixo em pacientes com diabetes tipo 1.

Insuficiência renal e hepática: a farmacocinética de NovoMix® 30 não foi investigada em pacientes com insuficiência renal ou hepática.



Dados de segurança pré-clínica

Dados não clínicos não revelaram riscos especiais para humanos com base em estudos convencionais da farmacologia de segurança, toxicidade de dose repetida, genotoxicidade e toxicidade para a reprodução.

Em testes *in vitro*, incluindo a ligação a receptores locais de insulina e IGF-1 e efeitos no crescimento celular, a insulina asparte comportou-se de uma maneira muito semelhante à insulina humana. Estudos também demonstram que a dissociação da ligação do receptor de insulina com a insulina asparte é equivalente à insulina humana.

4. CONTRAINDICAÇÕES

Hipersensibilidade à insulina asparte ou a qualquer um dos excipientes (vide seção “Composição”).

Este medicamento é contraindicado para menores de 10 anos.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Viagens

Antes de viajar para locais com diferentes fusos horários, o paciente deve procurar auxílio médico, já que o paciente pode ter que usar a insulina e fazer as refeições em horários diferentes.

Hiperglicemia

O uso de doses inadequadas ou a interrupção do tratamento, especialmente no diabetes tipo 1, pode levar a hiperglicemia e cetoacidose diabética. Usualmente, os primeiros sintomas de hiperglicemia ocorrem gradualmente, durante um período de horas ou dias. Os sintomas incluem sede, micção aumentada, náusea, vômito, sonolência, pele seca e rubor, boca seca, perda do apetite e hálito com odor cetônico. No diabetes tipo 1, os eventos hiperglicêmicos não tratados podem eventualmente levar à cetoacidose diabética, situação esta potencialmente letal.

Hipoglicemia

A omissão de uma refeição ou exercício físico extenuante não planejado pode levar à hipoglicemia. Hipoglicemia pode ocorrer se a dose de insulina for muito alta em relação à necessidade de insulina (vide seções “9. Reações adversas” e “10. Superdose”).

Comparado com a insulina humana bifásica, NovoMix® 30 pode apresentar um efeito hipoglicemiante mais acentuado até 6 horas após a injeção. Isto poderá ter que ser compensado individualmente através do ajuste da dose de insulina e/ou ingestão alimentar.

Os pacientes cujo controle da glicemia está melhor estabelecido, por exemplo, pela intensificação da terapia com insulina, podem experimentar uma mudança nos seus sintomas habituais de aviso da hipoglicemia e devem ser advertidos adequadamente. Os sintomas de alerta podem desaparecer em pacientes com diabetes há muito tempo.

Um controle mais rigoroso dos níveis de glicose pode aumentar o potencial para episódios de hipoglicemia e, por isso, requer uma atenção especial durante a intensificação da dose (vide seção “8. Posologia e modo de usar”).

Doenças concomitantes

Como NovoMix® 30 deve ser administrado imediatamente após a refeição, o rápido início de ação deve, portanto, ser considerado em pacientes com doenças concomitantes ou em tratamento com outros medicamentos quando se espera uma absorção demorada do alimento.

As doenças concomitantes, especialmente infecções e condições febris, geralmente aumentam as necessidades de insulina do paciente. Doenças concomitantes nos rins, fígado ou que afetam as glândulas suprarrenais, hipófise ou tireoide podem requerer alteração da dose de insulina.

Transferência de uma outra insulina

Quando os pacientes são transferidos entre diferentes tipos de insulina, os primeiros sintomas de alerta da hipoglicemia podem ser diferentes ou menos pronunciados que aqueles sentidos com a insulina anterior.

A transferência de um paciente para um outro tipo ou marca de insulina deve ser feita sob estrita supervisão médica. Mudanças na concentração, marca (fabricante), tipo, origem (insulina humana, insulina análoga) e/ou método de fabricação podem resultar na necessidade de uma mudança de dose. Pacientes transferidos para NovoMix® 30 de outro tipo de insulina podem requerer uma quantidade maior de injeções diárias ou uma alteração na dose em relação à posologia de suas insulinas habituais. Se for necessário um ajuste posológico, este pode ser feito com a primeira dose ou durante as primeiras semanas ou meses (vide seção “8. Posologia e modo de usar”).

Reações no local de administração

Como acontece com qualquer terapia com insulina, podem ocorrer reações no local da injeção que incluem dor, rubor, urticária, inflamação, equimose, edema e prurido. O rodízio contínuo do local de injeção dentro de uma determinada área reduz o risco de desenvolvimento destas reações. As reações geralmente desaparecem em alguns dias ou semanas. Em raras ocasiões, as reações no local da injeção podem requerer a descontinuação de NovoMix® 30.

Afecções dos tecidos cutâneos e subcutâneos

Os pacientes devem ser orientados a realizar a rotação contínua do local da injeção para reduzir o risco de desenvolver lipodistrofia e amiloidose cutânea. Existe um risco potencial de absorção retardada de insulina e pior controle glicêmico após injeções de insulina nos locais com essas reações. Foi relatado que uma mudança repentina no local da injeção para uma área não afetada resulta em hipoglicemia. O monitoramento da glicemia é recomendado após a alteração no local de injeção de uma área afetada para uma não afetada, e o ajuste de dose de medicamentos antidiabéticos pode ser considerado.

Combinação de tiazolidinedionas e insulinas

Casos de insuficiência cardíaca congestiva foram relatados quando tiazolidinedionas foram usadas em combinação com insulina, especialmente em pacientes com fatores de risco para o desenvolvimento da insuficiência cardíaca congestiva. Deve-se ter isto em mente se o tratamento com combinação de tiazolidinediona e insulinas for considerado. Se a combinação for utilizada, os pacientes devem ser observados quanto a sinais e sintomas de insuficiência cardíaca congestiva, ganho de peso e edema. Tiazolidinedionas devem ser descontinuadas se ocorrer piora dos sintomas cardíacos.

Evitando erros de medicação e troca acidental entre insulinas

Os pacientes devem ser instruídos a sempre conferir o rótulo da insulina antes de cada injeção para evitar a troca acidental entre NovoMix® 30 e outras insulinas.

Anticorpos anti-insulina

A administração de insulina pode causar o aparecimento de anticorpos anti-insulina. Em casos raros, a presença destes anticorpos pode gerar a necessidade de ajuste de dose com o objetivo de prevenir o aparecimento de hiperglicemia ou hipoglicemia.

Efeitos sobre a capacidade de dirigir ou operar máquinas

As habilidades do paciente para concentrar-se e reagir podem ser prejudicadas como resultado da hipoglicemia. Isto pode constituir um risco em situações nas quais estas habilidades sejam de especial importância (por exemplo, dirigindo um carro ou operando máquinas).

Os pacientes devem ser aconselhados a tomar precauções para evitar a hipoglicemia enquanto dirigem ou operam máquinas. Isto é particularmente importante para aqueles pacientes que apresentam sinais de alerta da hipoglicemia reduzidos ou ausentes, ou apresentam episódios frequentes de hipoglicemia. A habilidade de dirigir ou operar máquinas deve ser considerada nestas circunstâncias.

Gravidez e lactação

Gravidez:

Categoria de risco na gravidez: C

A experiência clínica com NovoMix® 30 na gravidez é limitada.

NovoMix® 30 não foi investigado em mulheres grávidas. Entretanto, dados de dois estudos clínicos controlados randomizados (157 e 14 gravidezes expostas à insulina asparte, respectivamente, em regime basal-*bolus*) não indicam qualquer efeito adverso da insulina asparte na gravidez ou na saúde do feto/recém-nascido quando comparada à insulina humana solúvel (vide seção “3. Características farmacológicas”).

Em geral, recomenda-se monitoramento e controle intensificado da glicemia de mulheres grávidas com diabetes ao longo da gravidez, ou quando houver intenção de engravidar. As necessidades de insulina diminuem geralmente no primeiro trimestre e, posteriormente, aumentam durante o segundo e o terceiro trimestres. Após o parto, as necessidades de insulina normalmente retornam rapidamente aos valores pré-gravidez.

Lactação:

Não há restrições ao tratamento com NovoMix® 30 durante a lactação. O tratamento de mães lactantes com insulina não representa nenhum risco ao bebê. Entretanto, a dose de NovoMix® 30 pode precisar de ajuste.

Se você está grávida não pare de usar sua insulina e procure orientação médica ou do cirurgião-dentista.

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.

Este medicamento pode causar doping.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Vários medicamentos são conhecidos por interagir com o metabolismo da glicose.

As seguintes substâncias podem reduzir as necessidades de insulina do paciente:

- Antidiabéticos orais (ADO);
- Agonistas do receptor de GLP-1;
- Inibidores da monoaminoxidase (IMAO);
- Agentes betabloqueadores;
- Inibidores da enzima conversora de angiotensina (ECA);
- Salicilatos;
- Esteroides anabolizantes;
- Sulfonamidas.

As seguintes substâncias podem aumentar as necessidades de insulina do paciente:

- Contraceptivos orais;
- Tiazidas;
- Glicocorticoides;
- Hormônios da tireoide;
- Simpatomiméticos;
- Hormônio do crescimento;
- Danazol.

Agentes betabloqueadores podem mascarar os sintomas da hipoglicemia.

Octreotida e lanreotida podem reduzir ou aumentar as necessidades de insulina.

O álcool pode intensificar ou reduzir o efeito hipoglicemiante da insulina.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

NovoMix® 30 Penfill® que não está sendo utilizado deve ser conservado em refrigerador (2 °C e 8 °C), longe do congelador. Não congelar.

NovoMix® 30 Penfill® que está sendo utilizado ou carregado como reserva pode ser mantido em temperatura ambiente (entre 15 °C e 30 °C) por até 4 semanas. Não refrigerar.

Mantenha NovoMix® 30 Penfill® na embalagem original para protegê-lo da luz.

Após aberto, válido por 4 semanas, sendo armazenado entre 15 °C e 30 °C.

NovoMix® 30 deve ser protegido do calor excessivo e da luz solar.



Este medicamento tem validade de 24 meses.

Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.

Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.

NovoMix[®] 30 é uma suspensão branca.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

Transporte:

O transporte do medicamento deverá ser realizado através de uma embalagem que proporcione proteção térmica e evite alteração brusca de temperatura, incidência de luz direta e vibração excessiva. No caso de viagens aéreas, não despachar o produto dentro das malas. O compartimento de bagagem dos aviões atinge temperaturas muito baixas, podendo congelar o medicamento.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

NovoMix[®] 30 apresenta um início de ação mais rápido do que a insulina humana bifásica e deve geralmente ser usado imediatamente antes da refeição. Quando necessário, NovoMix[®] 30 pode ser aplicado logo após a refeição.

A troca de outras preparações de insulina para o NovoMix[®] 30 pode necessitar de ajuste de dose e de horário para administração. Assim como com todas as insulinas, o monitoramento cuidadoso da glicose é recomendado durante a transição e nas primeiras semanas seguintes.

Administração

NovoMix[®] 30 é somente para administração subcutânea. NovoMix[®] 30 não deve ser administrado pela via intravenosa, pois isto pode resultar em hipoglicemia grave. Administração intramuscular deve ser evitada. NovoMix[®] 30 não deve ser usado em bombas de infusão de insulina.

NovoMix[®] 30 é administrado através de injeção subcutânea na coxa ou na parede do abdome. Se conveniente, as regiões glútea ou deltoide podem ser utilizadas. Os locais de aplicação devem ser sempre alternados dentro da mesma região para reduzir o risco de lipodistrofia e amiloidose cutânea (vide seções “5. Advertências e Precauções” e “9. Reações Adversas”). A influência de diferentes locais de aplicação na absorção de NovoMix[®] 30 não foi investigada. Como ocorre com todas as insulinas, a duração da ação irá variar de acordo com a dose, local da injeção, fluxo sanguíneo, temperatura e nível de atividade física. NovoMix[®] 30 nunca deve ser administrado por via intravenosa.

Populações especiais

Insuficiência renal ou hepática: problemas renais ou hepáticos podem reduzir as necessidades de insulina do paciente. Como com todas as insulinas, em pacientes com insuficiência renal ou hepática, o monitoramento da glicose deve ser intensificado e a dose de insulina asparte deve ser ajustada individualmente.

População Pediátrica: NovoMix[®] 30 pode ser usado em crianças e adolescentes com idade de 10 anos ou mais quando a insulina bifásica for preferível. Para crianças entre 6 e 9 anos existem dados limitados de estudos clínicos (vide seção “2. Resultados de eficácia”). Não foram realizados estudos clínicos em crianças menores de 6 anos de idade.

Idosos: NovoMix[®] 30 pode ser usado por pacientes idosos, entretanto há dados limitados com o uso de NovoMix[®] 30 em combinação com antidiabéticos orais em pacientes com mais de 75 anos de idade. Como com todas as insulinas, em pacientes idosos, o monitoramento da glicose deve ser intensificado e a dose de insulina asparte deve ser ajustada individualmente.

Incompatibilidades

Na ausência de estudos de compatibilidade, este medicamento não deve ser misturado com outros produtos medicinais.

Precauções especiais de manuseio e descarte

NovoMix[®] 30 Penfill[®] foi desenvolvido para ser usado com os sistemas de aplicação de insulina da Novo Nordisk e agulhas descartáveis NovoFine[®]. As instruções detalhadas que acompanham o carpule e o sistema de aplicação devem ser seguidas.

NovoMix[®] 30 Penfill[®] e as agulhas não devem ser compartilhados. O carpule não deve ser preenchido novamente.

Após retirar NovoMix[®] 30 Penfill[®] do refrigerador, recomenda-se deixá-lo atingir a temperatura ambiente antes de ressuspender a insulina, de acordo com as instruções para a primeira utilização. A necessidade de ressuspender a suspensão de NovoMix[®] 30 imediatamente antes do uso deve ser salientada para o paciente. NovoMix[®] 30 não deve ser utilizado se, após a ressuspensão, o líquido não se apresentar uniformemente branco e leitoso. O carpule contém uma esfera de vidro para facilitar a ressuspensão.

NovoMix[®] 30 que foi congelado não deve ser utilizado.

O paciente deve ser orientado a descartar a agulha após cada aplicação.

Descarte:

O descarte de agulhas deve ser realizado através de embalagens coletoras resistentes, como latas e plásticos, para eliminar o risco de acidentes e contaminação. Os medicamentos usados, vencidos ou fora de uso e as embalagens coletoras contendo as agulhas, devem ser descartados em Postos de Coleta localizados em Farmácias, Drogarias, Postos de Saúde ou Hospitais, que possuem coletores apropriados. O cartucho e a bula, que não possuem contato direto com o medicamento, podem ser descartados no lixo reciclável.

Instruções de Uso

Ressuspensão da insulina:

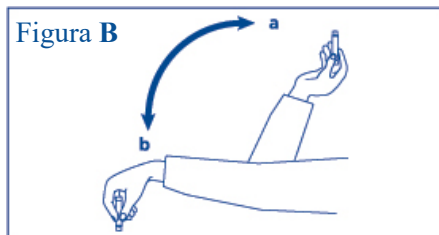
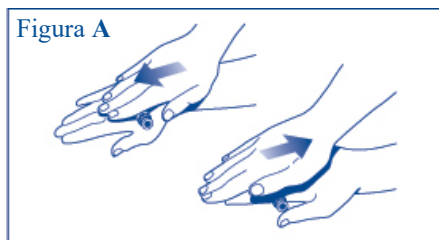
Confira se há no mínimo 12 unidades de insulina restantes no carpule para permitir a ressuspensão. Se houver menos de 12 unidades, use um carpule novo.

Sempre que usar um carpule novo (antes de colocar o carpule dentro do sistema de aplicação):

- Deixe a insulina atingir a temperatura ambiente antes do uso. Isso facilita a ressuspensão.
- Role o carpule entre as palmas das mãos 10 vezes. É importante que o carpule seja mantido na horizontal (veja a figura A).
- Mova o carpule para cima e para baixo entre as posições “a” e “b” (veja a figura B) 10 vezes de forma que a esfera de vidro se desloque de uma extremidade do carpule para a outra.
- Repita a rolagem e o procedimento de movimentação (veja as figuras A e B) até que o líquido apresente um aspecto uniformemente branco e leitoso. Não use a insulina se após a ressuspensão o líquido não apresentar aspecto uniformemente branco e leitoso.
- Complete as outras etapas de aplicação imediatamente.

Para cada injeção seguinte:

- Mova o sistema de aplicação, com o carpule dentro, para cima e para baixo entre as posições “a” e “b” (veja a figura B), pelo menos 10 vezes até que o líquido apresente um aspecto uniformemente branco e leitoso. Complete as outras etapas de aplicação imediatamente. Não use a insulina se ela não estiver uniformemente branca e leitosa após a ressuspensão.



Como injetar esta insulina:

- Injete a insulina sob a pele. Use a técnica de injeção aconselhada pelo seu médico ou enfermeiro, e descrita no manual do seu sistema de aplicação.
- Mantenha a agulha sob a pele durante pelo menos 6 segundos. Mantenha o botão de aplicação totalmente pressionado até que a agulha tenha sido retirada da pele. Isto garantirá a aplicação correta e evitará a entrada de sangue na agulha e no carpule de insulina.
- Após cada injeção, não se esqueça de retirar e descartar a agulha e guarde NovoMix® 30 sem a agulha rosqueada. Caso contrário, o líquido poderá vaziar e gerar doses imprecisas.

Não preencha os carpules novamente.

NovoMix® 30 Penfill® foi desenvolvido para ser usado com os sistemas de aplicação de insulina da Novo Nordisk e agulhas descartáveis NovoFine®.

Se você for tratado com NovoMix® 30 Penfill® e outra insulina em carpule, você deve usar um sistema de aplicação para cada tipo de insulina.

Como medida de precaução, sempre leve um carpule Penfill® de reserva, para o caso de perda ou dano do carpule.

Posologia

NovoMix® 30 é uma suspensão bifásica de insulina análoga, insulina asparte. A suspensão contém insulina asparte de ação rápida e intermediária na proporção 30/70.

A dosagem de NovoMix® 30 é individual e determinada de acordo com as necessidades do paciente. Monitoramento da glicemia e ajustes na dose de insulina são recomendados para atingir o controle glicêmico.

Diabetes tipo 2

Em pacientes com diabetes tipo 2, NovoMix® 30 pode ser administrado em monoterapia ou em combinação com medicamentos antidiabéticos orais e/ou agonistas do receptor de GLP-1. Para pacientes com diabetes tipo 2, a recomendação de dose inicial de NovoMix® 30 é 6 U no café da

manhã e 6 U no jantar (refeição da noite). NovoMix® 30 também pode ser iniciado uma vez ao dia com 12 U no jantar (refeição da noite). Quando NovoMix® 30 é usado uma vez ao dia, geralmente, recomenda-se mudar para duas vezes ao dia quando atingir 30 U, dividindo a dose em partes iguais no café da manhã e no jantar. Se o regime de duas vezes ao dia com NovoMix® 30 resultar em episódios recorrentes de hipoglicemia diurna, a dose da manhã pode ser dividida em manhã e almoço (regime de três doses).

Em pacientes com diabetes tipo 2, uma redução de 20% da dose é recomendada para pacientes com HbA_{1c} inferior a 8% quando um agonista do receptor de GLP-1 é adicionado ao NovoMix® 30, para minimizar o risco de hipoglicemia. Para pacientes com HbA_{1c} superior a 8%, uma redução da dose deve ser considerada. Posteriormente, a dosagem deve ser ajustada individualmente.

O seguinte guia de titulação é recomendado para o ajuste da dose:

Glicemia de jejum		Ajuste de dose de NovoMix® 30
< 4,4 mmol/L	< 80 mg/dL	- 2U
4,4 – 6,1 mmol/L	80 – 110 mg/dL	0
6,2 – 7,8 mmol/L	111 – 140 mg/dL	+ 2 U
7,9 – 10 mmol/L	141 – 180 mg/dL	+ 4 U
> 10 mmol/L	> 180 mg/dL	+ 6 U

A menor glicemia de jejum dos três dias anteriores deve ser usada. A dose não deve ser aumentada se ocorrer hipoglicemia nestes três dias. O ajuste de dose pode ser feito uma vez por semana até que o alvo de HbA_{1c} seja atingido. A glicemia de jejum deve ser utilizada para avaliar a adequação da dose anterior.

Diabetes tipo 1

Em pacientes com diabetes tipo 1, a necessidade individual de insulina é de geralmente entre 0,5 e 1,0 U/kg/dia, e esta necessidade pode ser parcial ou totalmente suprida por NovoMix® 30. A necessidade diária pode ser maior em pacientes com resistência à insulina (por exemplo, devido à obesidade), e menor em pacientes com produção residual de insulina endógena.

Transferência de outra insulina

Ao transferir o tratamento de pacientes usando insulina humana bifásica para NovoMix® 30, comece com o mesmo regime de dose. Então, ajuste a dose de acordo com as necessidades individuais (vide orientações de titulação na tabela acima). Assim como para todas as insulinas, é recomendado o monitoramento frequente da glicemia durante a transferência e nas primeiras semanas seguintes.

9. REAÇÕES ADVERSAS

As reações adversas listadas nesta seção são esperadas para o medicamento.

a. Resumo do Perfil de Segurança

As reações adversas ao medicamento, observadas em pacientes usando NovoMix® 30, são principalmente devido ao efeito farmacológico da insulina.

Hipoglicemia é a reação adversa mais frequentemente relatada. As frequências de hipoglicemia variam de acordo com a população de pacientes, regimes de dose e nível de controle glicêmico, vide seção “d” abaixo.

No início do tratamento com insulina, anomalias de refração, edema e reações no local da injeção (dor, rubor, urticária, inflamação, equimose, edema e prurido no local da injeção) podem ocorrer. Estas reações são, geralmente, transitórias. Rápida melhora do controle glicêmico pode estar associada com neuropatia dolorosa aguda, que é, geralmente, reversível. A intensificação da terapia com insulina com melhora repentina do controle glicêmico pode estar associada com a piora temporária da retinopatia diabética, enquanto que o controle glicêmico melhorado a longo prazo diminui o risco de progressão da retinopatia diabética.

b. Lista de Reações Adversas de estudos clínicos

As frequências das reações adversas listadas a seguir são baseadas em estudos clínicos e estão classificadas de acordo com a frequência e o sistema do organismo do MedDRA. As categorias de frequências são definidas de acordo com a seguinte convenção: muito comum (≥1/10), comum (≥1/100 e <1/10), incomum (≥1/1.000 e <1/100), rara (≥1/10.000 e <1/1.000), muito rara (<1/10.000), não determinada (não pode ser estimada com base nos dados disponíveis).

Distúrbios do sistema imune	Incomum: urticária, eritema, erupções cutâneas
	Muito rara: reações anafiláticas*
Distúrbios do metabolismo e nutrição	Muito comum: hipoglicemia*
Distúrbios do sistema nervoso	Rara: neuropatia periférica (neuropatia dolorosa)
Distúrbios da visão	Incomum: distúrbios de refração
	Incomum: retinopatia diabética
Distúrbios da pele e do tecido subcutâneo	Incomum: lipodistrofia*
Distúrbios gerais e reações do local de administração	Incomum: reações no local de administração
	Incomum: edema

*Vide seção d – “Descrição das principais reações adversas”

c. Reações adversas de pós-comercialização

As reações adversas listadas a seguir são baseadas em dados de pós-comercialização e são classificadas de acordo com a Classe de Sistemas de Órgãos MedDRA.



Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos

Desconhecido - Amiloidose cutânea*

*Vide seção d – “Descrição das principais reações adversas”

d. Descrição das principais reações adversas

- Reações anafiláticas

A ocorrência de reações de hipersensibilidade generalizada (incluindo eritema de pele generalizado, prurido, sudorese, transtorno gastrointestinal, edema angioneurótico, dificuldade de respiração, palpitação e redução na pressão sanguínea) é muito rara, mas pode ser potencialmente fatal.

- Hipoglicemia

A reação adversa mais frequentemente relatada é a hipoglicemia. Ela pode ocorrer se a dose de insulina for muito alta em relação à necessidade. A hipoglicemia grave pode levar à inconsciência e/ou convulsões e pode resultar em dano temporário ou permanente da função cerebral ou até a morte. Geralmente, os sintomas de hipoglicemia ocorrem repentinamente. Eles incluem suor frio, pele fria e pálida, fadiga, nervosismo ou tremor, ansiedade, cansaço e fraqueza incomuns, confusão, dificuldade de concentração, sonolência, fome excessiva, alterações na visão, cefaleia, náusea e palpitações.

Em estudos clínicos, a frequência de hipoglicemia variou de acordo com a população de pacientes, regimes de dose e nível de controle glicêmico. Durante os estudos clínicos, as taxas de hipoglicemia não diferiram entre pacientes tratados com insulina aspartate comparado com a insulina humana.

- Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos

Lipodistrofia (incluindo lipohipertrofia e lipoatrofia) e amiloidose cutânea podem ocorrer no local da injeção e retardar a absorção local de insulina. A rotação contínua do local de injeção dentro de uma determinada área pode ajudar a reduzir ou prevenir estas reações (vide seção “5. Advertências e Precauções”).

Em casos de eventos adversos, notifique ao Sistema de Notificação de Eventos Adversos a Medicamentos - Vigimed, disponível em <http://portal.anvisa.gov.br/vigimed>, ou para a Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal.

10. SUPERDOSE

Uma superdose específica para insulina não pode ser definida, entretanto, a hipoglicemia pode se desenvolver em vários estágios se doses muito altas em relação à necessidade do paciente forem administradas:

- Episódios hipoglicêmicos leves podem ser tratados por administração oral de produtos açucarados ou glicose. Portanto, é recomendado que o paciente com diabetes sempre carregue produtos contendo açúcar;
- Episódios hipoglicêmicos graves, nos quais o paciente fica inconsciente, podem ser tratados com glucagon (0,5 a 1 mg) administrado via intramuscular ou via subcutânea por uma pessoa habilitada, ou com glicose administrada via intravenosa por um profissional de saúde.

Glicose também deve ser administrada por via intravenosa se o paciente não responder ao glucagon dentro de 10 a 15 minutos. Ao recuperar a consciência, recomenda-se a administração oral de carboidratos para prevenir a reincidência.

Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.

DIZERES LEGAIS

Registro MS 1.1766.0017

Farmacêutico responsável

Luciane M. H. Fernandes CRF/PR n°6002

Fabricado por:

Novo Nordisk A/S
Bagsvaerd, Dinamarca

Registrado por:

Novo Nordisk Farmacêutica do Brasil Ltda.
Rua Prof. Francisco Ribeiro, 683
Araucária/PR
CNPJ: 82.277.955/0001-55

Importado por:

Novo Nordisk Farmacêutica do Brasil Ltda.
Rua Francisco Muñoz Madrid, 625
São José dos Pinhais/PR
(vide cartucho)

Ou

Fabricado por:

Novo Nordisk Produção Farmacêutica do Brasil Ltda.
Montes Claros/MG

Registrado e comercializado por:

Novo Nordisk Farmacêutica do Brasil Ltda.
Rua Professor Francisco Ribeiro, 683



Araucária/PR
CNPJ: 82.277.955/0001-55
Indústria Brasileira
(vide cartucho)

SAC: 0800 0144488

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

Esta bula foi aprovada pela Anvisa em 09/10/2020.



NovoMix[®], Penfill[®] e NovoFine[®] são marcas registradas de propriedade da Novo Nordisk A/S, Dinamarca.

© 2020
Novo Nordisk A/S



NovoMix[®] 30 FlexPen[®]

NOVO NORDISK FARMACÊUTICA DO BRASIL LTDA.

SISTEMA DE APLICAÇÃO 3 ML

SUSPENSÃO INJETÁVEL

100 UI/ML

NovoMix® 30 FlexPen® insulina asparte

IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

NovoMix® 30 FlexPen®
insulina asparte
(30% insulina asparte solúvel e 70% insulina asparte protaminada)

APRESENTAÇÕES

Suspensão injetável - 100 U/mL de insulina asparte

Embalagem contendo 5 sistemas de aplicação preenchidos NovoMix® 30 FlexPen®, cada um com 3 mL de suspensão.

VIA SUBCUTÂNEA

USO ADULTO E PEDIÁTRICO ACIMA DE 10 ANOS

COMPOSIÇÃO

Cada mL da suspensão injetável contém 100 U de insulina asparte (30% de insulina asparte solúvel e 70% de insulina asparte protaminada) equivalente a 3,5 mg, produzida por tecnologia de DNA recombinante em *Saccharomyces cerevisiae*.

Excipientes: glicerol, fenol, metacresol, cloreto de zinco, fosfato de sódio dibásico di-hidratado, cloreto de sódio, sulfato de protamina, hidróxido de sódio (para ajuste de pH), ácido clorídrico (para ajuste de pH) e água para injetáveis.

Um sistema de aplicação pré-preenchido contém 3 mL de suspensão equivalente a 300 U de insulina asparte.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

NovoMix® 30 é indicado para o tratamento do diabetes *mellitus*.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Em um estudo de 3 meses em pacientes com diabetes tipo 1 e tipo 2 comparando NovoMix® 30 com administração de insulina humana bifásica 30 antes do café-da-manhã e jantar, NovoMix® 30 resultou em glicemia pós-prandial significativamente mais baixa após ambas as refeições (café-da-manhã e jantar)¹.

Uma meta-análise incluindo nove estudos em pacientes com diabetes tipo 1 e tipo 2 mostrou que, comparada à insulina humana bifásica 30, a administração do NovoMix® 30 antes do café-da-manhã e jantar resultou em controle da glicemia pós-prandial significativamente melhor (incremento da glicemia prandial média durante o café-da-manhã, almoço e jantar). Enquanto a glicemia em jejum foi mais alta em pacientes tratados com NovoMix® 30, o controle glicêmico geral medido pela hemoglobina glicada foi semelhante^{2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9}.

Em um estudo, 341 pacientes com diabetes tipo 2 foram randomizados para o tratamento somente com NovoMix® 30 como monoterapia ou em combinação com metformina, ou metformina juntamente com sulfonilureia. A variável de eficácia primária, HbA_{1c} após 16 semanas de tratamento, não foi diferente entre pacientes tratados com NovoMix® 30 em combinação com metformina e pacientes tratados com metformina mais sulfonilureia. Neste estudo, 57 % dos pacientes apresentavam um valor basal de HbA_{1c} acima de 9 %. Nestes pacientes o tratamento com NovoMix® 30 em combinação com metformina resultou em significativa redução da HbA_{1c} em comparação à metformina combinada à sulfonilureia¹⁰.

Em um estudo, pacientes com diabetes tipo 2, insuficientemente controlados com agentes hipoglicemiantes orais isoladamente, foram randomizados para tratamento com NovoMix® 30 duas vezes ao dia (117 pacientes) ou insulina glargina uma vez ao dia (116 pacientes). Após 28 semanas de tratamento seguindo a orientação posológica, a redução média na HbA_{1c} foi de 2,8% com NovoMix® 30 (média do valor basal = 9,7%).

Com NovoMix® 30, 66% e 42% dos pacientes alcançaram níveis de HbA_{1c} abaixo de 7% e 6,5%, respectivamente, e a média da glicemia de jejum plasmática foi reduzida em cerca de 126 mg/dL (de 252 mg/dL do valor basal para 128 mg/dL)¹¹.

População pediátrica: Um estudo clínico de 16 semanas comparando o controle glicêmico pós-prandial com NovoMix® 30 com insulina humana/insulina humana bifásica 30 junto à refeição, e insulina NPH na hora de dormir, foi realizado com 167 indivíduos com idades entre 10 e 18 anos. A HbA_{1c} média permaneceu semelhante ao valor basal durante o estudo em ambos os grupos tratados, e não houve diferença na taxa de hipoglicemia com NovoMix® 30 ou insulina humana bifásica 30¹².

Em uma população menor (54 indivíduos) e mais jovem (idade variando de 6-12 anos), tratada em um estudo duplo-cego, cruzado (12 semanas em cada tratamento) a taxa de episódios de hipoglicemia e aumento da glicemia pós-prandial foi significativamente menor com NovoMix® 30 em comparação com insulina humana bifásica 30. A HbA_{1c} final foi menor no grupo tratado com insulina humana bifásica 30 quando comparado com NovoMix® 30¹³.

Referências

1. Estudo ANA/DCD/038: An open-labelled, randomised, parallel group, multicentre, multinational efficacy and safety comparison of biphasic insulin aspart 30 (BIAsp 30) and biphasic human insulin 30/70 (BHI 30) as meal related insulin in a twice daily regimen in type 1 and type 2 diabetic subjects.

2. Estudo BIAsp-1353: An open-labelled, randomised, parallel group, multicentre, efficacy and safety comparison of NN-X14Mix30/(BIAsp30) and biphasic human insulin 30/70 (BHI30) in a twice daily regimen in type 2 diabetic subjects.
3. Estudo BIAsp-1394: A multi-national, multi-centre, randomised, open-labelled, parallel trial comparing efficacy and safety of NovoMix® 30 FlexPen® and Mixtard® 30 twice daily injections in subjects with type 2 diabetes.
4. Estudo BIAsp-1536: A multi-centre, randomised, parallel, open labelled study to compare the efficacy and safety profile of biphasic insulin aspart 30 (biasp 30) and biphasic human insulin 30/70 (bhi 30) in chinese type 1 and 2 diabetes.
5. Estudo BIAsp-1234: A multicentre, randomised, double-blind, cross-over comparison of the long-term glycaemic control in a twice daily regimen of biphasic insulin aspart 30 (BIAsp 30) and biphasic human insulin 30 (BHI 30) in patients with type 2 diabetes.
6. Estudo BIAsp-1466: A double-blind, randomised, crossover study to investigate the difference in frequency of episodes of hypoglycaemia during treatment with biphasic Insulin Aspart 30 (NovoMix® 30) compared to biphasic human insulin 30 (Mixtard® 30) in patients with well controlled, type 2 diabetes.
7. Estudo BIAsp-1088: A multicenter, randomized, parallel-group comparison of the efficacy and safety of treatment with once-daily biphasic insulin aspart 30 in combination with metformin to human insulin nph with metformin, and biphasic human insulin 70/30 with metformin in patients with type 2 diabetes.
8. Estudo BIAsp-3002: A double blind, randomised, parallel group comparison of biphasic insulin aspart 30 and biphasic human insulin 30/70 as meal related insulin in a twice daily regimen in type 1 and type 2 diabetic patients.
9. Estudo BIAsp-3006: A double blind, randomised, parallel group comparison of biphasic insulin aspart 30 and biphasic human insulin 30/70 as meal related insulin in a twice daily regimen in Type 1 and Type 2 diabetic subjects.
10. Estudo BIAsp-1241: Comparison of treatment with metformin plus sulphonylurea, metformin plus biphasic insulin aspart 30 and biphasic insulin aspart 30 alone. A multi-centre, randomised, open-labelled, three armed parallel group trial in subjects with type 2 diabetes.
11. Estudo BIAsp-2163: NovoLog® Mix 70/30 (biphasic insulin aspart 70/30) bid vs. Lantus (insulin glargine) hs: A Multicenter, Randomized, Open-Label, Parallel Group Study in Subjects with type 2 Diabetes Inadequately Treated with OAD therapy.
12. Estudo: BIAsp-1240: Meal-related Biphasic Insulin Aspart 30 Therapy Versus Meal-related Human Insulin Therapy Including Biphasic Human Insulin 30/70 in Young Diabetic Subjects with Type 1 Diabetes Mellitus. A Multi-Centre, Randomised, Open-labelled, Parallel Group, Safety and Efficacy Study.
13. Estudo BIAsp-1073: A multicentre, randomised, double-blind, cross-over, safety and efficacy comparison of biphasic insulin aspart 30 and biphasic human insulin 30 in children with type 1 diabetes mellitus.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Propriedades farmacodinâmicas:

NovoMix® 30 é uma suspensão bifásica de insulina asparte solúvel (insulina análoga de ação rápida) e insulina asparte protaminada (insulina análoga de ação intermediária). Insulina asparte é equipotente à insulina humana considerando-se a base molar.

Mecanismo de Ação:

O efeito hipoglicemiante da insulina asparte ocorre quando esta facilita a entrada de glicose na célula após a sua ligação aos receptores de insulina nos músculos e células adiposas e simultaneamente inibindo a produção de glicose do fígado.

NovoMix® 30 é uma insulina bifásica que contém 30 % de insulina asparte solúvel. Esta apresenta um rápido início de ação permitindo, assim, que seja administrada mais perto de uma refeição (dentro de zero a dez minutos de uma refeição) quando comparado à insulina humana solúvel. A fase cristalizada (70%) consiste em insulina asparte protaminada, que apresenta um perfil de atividade semelhante ao da insulina humana NPH.

Quando NovoMix® 30 é injetado (via subcutânea), o início de ação ocorrerá dentro de 10 a 20 minutos após a aplicação. O efeito máximo é obtido entre 1 e 4 horas após a injeção. A duração da ação é de até 24 horas (Figura 1).

Taxa de infusão de glicose

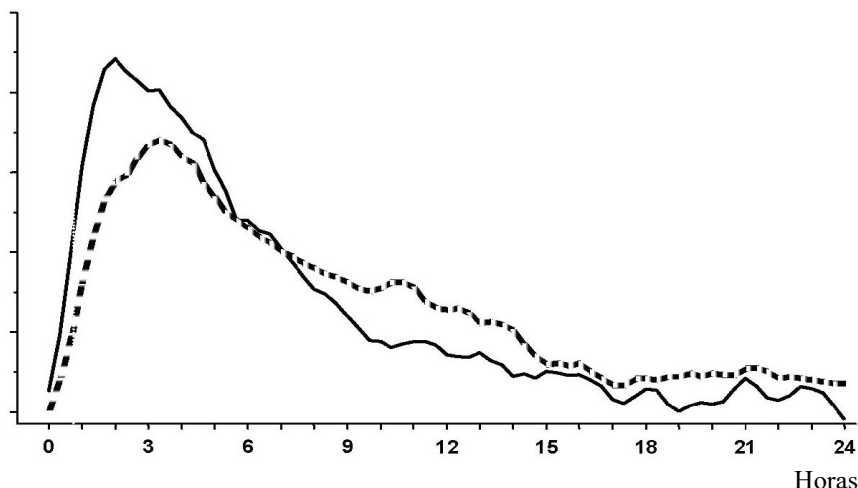


Figura 1: Perfil de atividade de NovoMix® 30 (---) e insulina humana bifásica 30 (—) em pacientes saudáveis

Em pacientes com diabetes tipo 2, uma meta-análise mostrou um risco reduzido de episódios hipoglicêmicos noturnos em geral, e de hipoglicemia grave com NovoMix® 30 comparados à insulina humana bifásica 30. O risco de episódios hipoglicêmicos durante o dia em geral foi mais alto em pacientes tratados com NovoMix® 30.

População Especial:

Idosos: as propriedades farmacodinâmicas do NovoMix® 30 não foram investigadas em idosos. Entretanto, um estudo de farmacocinética e farmacodinâmica duplo-cego cruzado, randomizado comparando insulina asparte com insulina humana solúvel foi realizado em pacientes idosos com diabetes tipo 2 (19 pacientes com idade entre 65-83 anos, média de 70 anos). As diferenças relativas nas propriedades farmacodinâmicas (GIR_{max} , $AUC_{GIR, 0-120 \text{ min}}$) entre a insulina asparte e insulina humana solúvel nos idosos foram semelhantes àquelas observadas em pacientes saudáveis e em pacientes mais jovens com diabetes.

Gravidez: NovoMix® 30 não foi investigado em mulheres grávidas. Entretanto, um estudo clínico comparando segurança e eficácia da insulina asparte vs. insulina humana solúvel no tratamento de mulheres grávidas com diabetes tipo 1 (322 grávidas expostas (insulina asparte: 157; insulina humana solúvel: 165)) não indicou qualquer efeito adverso da insulina asparte na gravidez ou na saúde do feto/recém-nascido.

Além disso, dados de um estudo clínico incluindo 27 mulheres com diabetes gestacional, randomizadas para o tratamento com insulina asparte vs. insulina humana solúvel (insulina asparte: 14; insulina humana solúvel: 13) apresentaram perfis de segurança semelhantes entre os tratamentos.

Propriedades farmacocinéticas:

Absorção, distribuição e eliminação

Na insulina asparte, a substituição do aminoácido prolina pelo ácido aspártico na posição B28 reduz a tendência à formação de hexâmeros observada na insulina humana. A insulina asparte na fase solúvel de NovoMix® 30 compreende 30 % da insulina total, que é absorvida mais rapidamente a partir da camada subcutânea do que o componente solúvel da insulina humana bifásica. Os 70 % restantes da insulina estão na forma de insulina asparte protaminada, que apresenta um perfil de absorção prolongado semelhante ao da insulina humana NPH.

A concentração sérica máxima de insulina é, em média, 50 % maior com NovoMix® 30 do que com a insulina humana bifásica 30. O tempo para a concentração máxima é, em média, metade daquele para a insulina humana bifásica 30. Em voluntários saudáveis, uma concentração sérica máxima média de $140 \pm 32 \text{ pmol/L}$ foi obtida cerca de 60 minutos após uma dose subcutânea de $0,20 \text{ U/kg}$ de peso corporal. A meia-vida média ($t_{1/2}$) de NovoMix® 30, refletindo a taxa de absorção da fração ligada à protamina, foi de aproximadamente 8-9 horas. Os níveis séricos da insulina retornaram aos valores basais 15-18 horas após uma dose subcutânea. Em pacientes com diabetes tipo 2, a concentração máxima foi alcançada cerca de 95 minutos após a administração da dose e concentrações bem acima de zero foram medidas pelo menos 14 horas após a dose.

População pediátrica

A farmacocinética de NovoMix® 30 não foi investigada em crianças ou adolescentes. No entanto, as propriedades farmacocinéticas e farmacodinâmicas da insulina asparte solúvel foram investigadas em crianças (6-12 anos) e adolescentes (13-17 anos) com diabetes tipo 1. A insulina asparte foi rapidamente absorvida em ambos os grupos etários, com t_{max} semelhante ao dos adultos. No entanto, a C_{max} diferiu entre os grupos etários, salientando a importância da titulação individual da insulina asparte.

População Especial

Idosos: As propriedades farmacocinéticas do NovoMix® 30 não foram investigadas em idosos. Entretanto, as diferenças relativas nas propriedades farmacocinéticas entre a insulina asparte e insulina humana solúvel em pacientes idosos (65-83 anos de idade, média de 70 anos de idade) com diabetes tipo 2 foram semelhantes àquelas observadas em pacientes saudáveis e em pacientes mais jovens com diabetes. Uma taxa de absorção reduzida foi observada em pacientes idosos, resultando em um t_{max} tardio (82 (variação interquartil: 60-120) minutos), enquanto a C_{max} foi semelhante àquela observada em pacientes mais jovens com diabetes tipo 2 e levemente mais baixa em pacientes com diabetes tipo 1.

Insuficiência renal e hepática: a farmacocinética de NovoMix® 30 não foi investigada em pacientes com insuficiência renal ou hepática.

Dados de segurança pré-clínica

Dados não-clínicos não revelaram riscos especiais para humanos com base em estudos convencionais da farmacologia de segurança, toxicidade de dose repetida, genotoxicidade e toxicidade para a reprodução.

Em testes *in vitro*, incluindo a ligação a receptores locais de insulina e IGF-1 e efeitos no crescimento celular, a insulina asparte comportou-se de uma maneira muito semelhante à insulina humana. Estudos também demonstram que a dissociação da ligação do receptor de insulina com a insulina asparte é equivalente à insulina humana.

4. CONTRAINDICAÇÕES

Hipersensibilidade à insulina asparte ou a qualquer um dos excipientes (vide seção “Composição”).

Este medicamento é contraindicado para menores de 10 anos.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Viagens

Antes de viajar para locais com diferentes fusos horários, o paciente deve procurar auxílio médico, já que o paciente pode ter que usar a insulina e fazer as refeições em horários diferentes.

Hiperglicemia

O uso de doses inadequadas ou a interrupção do tratamento, especialmente no diabetes tipo 1, pode levar a hiperglicemia e cetoacidose diabética. Usualmente, os primeiros sintomas de hiperglicemia ocorrem gradualmente, durante um período de horas ou dias. Os sintomas incluem sede, micção aumentada, náusea, vômito, sonolência, pele seca e rubor, boca seca, perda do apetite e hálito com odor cetônico. No diabetes tipo 1, os eventos hiperglicêmicos não tratados podem eventualmente levar à cetoacidose diabética, situação esta potencialmente letal.

Hipoglicemia

A omissão de uma refeição ou exercício físico extenuante não planejado pode levar à hipoglicemia. Hipoglicemia pode ocorrer se a dose de insulina for muito alta em relação à necessidade de insulina (vide seções “9. Reações adversas” e “10. Superdose”).

Comparado com a insulina humana bifásica, NovoMix® 30 pode apresentar um efeito hipoglicemiante mais acentuado até 6 horas após a injeção. Isto poderá ter que ser compensado individualmente através do ajuste da dose de insulina e/ou ingestão alimentar.

Os pacientes cujo controle da glicemia está melhor estabelecido, por exemplo, pela intensificação da terapia com insulina, podem experimentar uma mudança nos seus sintomas habituais de aviso da hipoglicemia e devem ser advertidos adequadamente. Os sintomas de alerta podem desaparecer em pacientes com diabetes há muito tempo.

Um controle mais rigoroso dos níveis de glicose pode aumentar o potencial para episódios de hipoglicemia e, por isso, requer uma atenção especial durante a intensificação da dose (vide seção “8. Posologia e modo de usar”).

Doenças concomitantes

Como NovoMix® 30 deve ser administrado imediatamente após a refeição, o rápido início de ação deve, portanto, ser considerado em pacientes com doenças concomitantes ou em tratamento com outros medicamentos quando se espera uma absorção demorada do alimento.

As doenças concomitantes, especialmente infecções e condições febris, geralmente aumentam as necessidades de insulina do paciente. Doenças concomitantes nos rins, fígado ou que afetam as glândulas suprarrenais, hipófise ou tireoide podem requerer alteração da dose de insulina.

Transferência de uma outra insulina

Quando os pacientes são transferidos entre diferentes tipos de insulina, os primeiros sintomas de alerta da hipoglicemia podem ser diferentes ou menos pronunciados que os sentidos com a insulina anterior.

A transferência de um paciente para um outro tipo ou marca de insulina deve ser feita sob estrita supervisão médica. Mudanças na concentração, marca (fabricante), tipo, origem (insulina humana, insulina análoga) e/ou método de fabricação podem resultar na necessidade de uma mudança de dose. Pacientes transferidos para NovoMix® 30 de outro tipo de insulina podem requerer uma quantidade maior de injeções diárias ou uma alteração na dose em relação à posologia de suas insulinas habituais. Se for necessário um ajuste posológico, este pode ser feito com a primeira dose ou durante as primeiras semanas ou meses (vide seção “8. Posologia e modo de usar”).

Reações no local de administração

Como acontece com qualquer terapia com insulina, podem ocorrer reações no local da injeção que incluem dor, rubor, urticária, inflamação, equimose, edema e prurido. O rodízio contínuo do local de injeção dentro de uma determinada área reduz o risco de desenvolvimento destas reações. As reações geralmente desaparecem em alguns dias ou semanas. Em raras ocasiões, as reações no local da injeção podem requerer a descontinuação de NovoMix® 30.

Afecções dos tecidos cutâneos e subcutâneos

Os pacientes devem ser orientados a realizar a rotação contínua do local da injeção para reduzir o risco de desenvolver lipodistrofia e amiloidose cutânea. Existe um risco potencial de absorção retardada de insulina e pior controle glicêmico após injeções de insulina nos locais com essas reações. Foi relatado que uma mudança repentina no local da injeção para uma área não afetada resulta em hipoglicemia. O monitoramento da glicemia é recomendado após a alteração no local de injeção de uma área afetada para uma não afetada, e o ajuste de dose de medicamentos antidiabéticos pode ser considerado.

Combinação de tiazolidinedionas e insulinas

Casos de insuficiência cardíaca congestiva foram relatados quando tiazolidinedionas foram usadas em combinação com insulina, especialmente em pacientes com fatores de risco para o desenvolvimento da insuficiência cardíaca congestiva. Deve-se ter isto em mente se o tratamento com combinação de tiazolidinediona e insulinas for considerado. Se a combinação for utilizada, os pacientes devem ser observados quanto a sinais e sintomas de insuficiência cardíaca congestiva, ganho de peso e edema. Tiazolidinedionas devem ser descontinuadas se ocorrer piora dos sintomas cardíacos.

Evitando erros de medicação e troca acidental entre insulinas

Os pacientes devem ser instruídos a sempre conferir o rótulo da insulina antes de cada injeção para evitar a troca acidental entre NovoMix® 30 e outras insulinas.

Anticorpos anti-insulina

A administração de insulina pode causar o aparecimento de anticorpos anti-insulina. Em casos raros, a presença destes anticorpos pode gerar a necessidade de ajuste de dose com o objetivo de prevenir o aparecimento de hiperglicemia ou hipoglicemia.

Efeitos sobre a capacidade de dirigir ou operar máquinas

As habilidades do paciente para concentrar-se e reagir podem ser prejudicadas como resultado da hipoglicemia. Isto pode constituir um risco em situações nas quais estas habilidades sejam de especial importância (por exemplo, dirigindo um carro ou operando máquinas).

Os pacientes devem ser aconselhados a tomar precauções para evitar a hipoglicemia enquanto dirigem ou operam máquinas. Isto é particularmente importante para aqueles pacientes que apresentam sinais de alerta da hipoglicemia reduzidos ou ausentes, ou apresentam episódios frequentes de hipoglicemia. A habilidade de dirigir ou operar máquinas deve ser considerada nestas circunstâncias.

Gravidez e lactação

Gravidez:

Categoria de risco na gravidez: C

A experiência clínica com NovoMix® 30 na gravidez é limitada.

NovoMix® 30 não foi investigado em mulheres grávidas. Entretanto, dados de dois estudos clínicos controlados e randomizados (157 e 14 gravidezes expostas à insulina asparte, respectivamente, em regime basal-*bolus*) não indicam qualquer efeito adverso da insulina asparte na gravidez ou na saúde do feto/recém-nascido quando comparada à insulina humana solúvel (vide seção “3. Características farmacológicas”).

Em geral, recomenda-se monitoramento e controle intensificado da glicemia de mulheres grávidas com diabetes ao longo da gravidez, ou quando houver intenção de engravidar. As necessidades de insulina diminuem geralmente no primeiro trimestre e, posteriormente, aumentam durante o segundo e o terceiro trimestres. Após o parto, as necessidades de insulina normalmente retornam rapidamente aos valores pré-gravidez.

Lactação:

Não há restrições ao tratamento com NovoMix® 30 durante a lactação. O tratamento de mães lactantes com insulina não representa nenhum risco ao bebê. Entretanto, a dose de NovoMix® 30 pode precisar de ajuste.

Se você está grávida não pare de usar sua insulina e procure orientação médica ou do cirurgião-dentista.

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.

Este medicamento pode causar doping.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Vários medicamentos são conhecidos por interagir com o metabolismo da glicose.

As seguintes substâncias podem reduzir as necessidades de insulina do paciente:

- Antidiabéticos orais (ADO);
- Agonistas do receptor de GLP-1;
- Inibidores da monoaminoxidase (IMAO);
- Agentes betabloqueadores;
- Inibidores da enzima conversora de angiotensina (ECA);
- Salicilatos;
- Esteroides anabolizantes;
- Sulfonamidas.

As seguintes substâncias podem aumentar as necessidades de insulina do paciente:

- Contraceptivos orais;
- Tiazidas;
- Glicocorticoides;
- Hormônios da tireoide;
- Simpatomiméticos;
- Hormônio do crescimento;
- Danazol.

Agentes betabloqueadores podem mascarar os sintomas da hipoglicemia.

Octreotida e lanreotida podem reduzir ou aumentar as necessidades de insulina.

O álcool pode intensificar ou reduzir o efeito hipoglicemiante da insulina.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

NovoMix® 30 FlexPen® que não está sendo utilizado deve ser conservado em refrigerador (2 °C e 8 °C), longe do congelador. Não congelar.

NovoMix® 30 FlexPen® que está sendo utilizado ou carregado como reserva pode ser mantido em temperatura ambiente (entre 15 °C e 30 °C) por até 4 semanas. Não refrigerar.

Mantenha NovoMix® 30 FlexPen® tampado quando não estiver em uso para protegê-lo da luz.

Após aberto, válido por 4 semanas, sendo armazenado entre 15 °C e 30 °C.

NovoMix® 30 deve ser protegido do calor excessivo e da luz solar.

Este medicamento tem validade de 24 meses.

Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.

Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original

NovoMix® 30 é uma suspensão branca.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

Transporte:

O transporte do medicamento deverá ser realizado através de uma embalagem que proporcione proteção térmica e evite alteração brusca de temperatura, incidência de luz direta e vibração excessiva. No caso de viagens aéreas, não despachar o produto dentro das malas. O compartimento de bagagem dos aviões atinge temperaturas muito baixas, podendo congelar o medicamento.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

NovoMix® 30 apresenta um início de ação mais rápido do que a insulina humana bifásica e deve geralmente ser usado imediatamente antes da refeição. Quando necessário, NovoMix® 30 pode ser aplicado logo após a refeição.

A troca de outras preparações de insulina para o NovoMix® 30 pode necessitar de ajuste de dose e de horário para administração. Assim como com todas as insulinas, o monitoramento cuidadoso da glicose é recomendado durante a transição e nas primeiras semanas seguintes.

Administração

NovoMix® 30 é somente para administração subcutânea. NovoMix® 30 não deve ser administrado pela via intravenosa, pois isto pode resultar em hipoglicemia grave. Administração intramuscular deve ser evitada. NovoMix® 30 não deve ser usado em bombas de infusão de insulina.

NovoMix® 30 é administrado através de injeção subcutânea na coxa ou na parede do abdome. Se conveniente, as regiões glútea ou deltoide podem ser utilizadas. Os locais de aplicação devem ser sempre alternados dentro da mesma região para reduzir o risco de lipodistrofia e amiloidose cutânea (vide seções “5. Advertências e Precauções” e “9. Reações Adversas”). A influência de diferentes locais de aplicação na absorção de NovoMix® 30 não foi investigada. Como ocorre com todas as insulinas, a duração da ação irá variar de acordo com a dose, local da injeção, fluxo sanguíneo, temperatura e nível de atividade física. NovoMix® 30 nunca deve ser administrado por via intravenosa.

Populações especiais

Insuficiência renal ou hepática: problemas renais ou hepáticos podem reduzir as necessidades de insulina do paciente. Como com todas as insulinas, em pacientes com insuficiência renal ou hepática, o monitoramento da glicose deve ser intensificado e a dose de insulina asparte deve ser ajustada individualmente.

População Pediátrica: NovoMix® 30 pode ser usado em crianças e adolescentes com idade de 10 anos ou mais quando a insulina bifásica for preferível. Para crianças entre 6 e 9 anos existem dados limitados de estudos clínicos (vide seção “2. Resultados de eficácia”). Não foram realizados estudos clínicos em crianças menores de 6 anos de idade.

Idosos: NovoMix® 30 pode ser usado por pacientes idosos, entretanto há dados limitados com o uso de NovoMix® 30 em combinação com antidiabéticos orais em pacientes com mais de 75 anos de idade. Como com todas as insulinas, em pacientes idosos, o monitoramento da glicose deve ser intensificado e a dose de insulina asparte deve ser ajustada individualmente.

As instruções de uso do sistema de aplicação de NovoMix® 30 FlexPen® encontram-se ao final desta bula.

Incompatibilidades

Na ausência de estudos de compatibilidade, este medicamento não deve ser misturado com outros produtos medicinais.

Precauções especiais de manuseio e descarte

NovoMix® 30 FlexPen® é um sistema de aplicação que pode ser administrado com agulhas de até 8 mm de comprimento. O sistema de aplicação foi desenvolvido para ser utilizado com agulhas descartáveis NovoFine®. Doses de 1 a 60 unidades em incrementos de 1 unidade podem ser selecionadas. NovoMix® 30 FlexPen® possui identificação por cor e é acompanhado por instruções de uso detalhadas que devem ser seguidas.

NovoMix® 30 FlexPen® e as agulhas não devem ser compartilhados. O carpule não deve ser preenchido novamente.

Após retirar NovoMix® 30 FlexPen® do refrigerador, recomenda-se deixá-lo atingir a temperatura ambiente antes de ressuspender a insulina, de acordo com as instruções para a primeira utilização. A necessidade de ressuspender a suspensão de NovoMix® 30 imediatamente antes do uso deve ser salientada para o paciente. NovoMix® 30 não deve ser utilizado se após a ressuspensão, o líquido não se apresentar uniformemente branco e leitoso.

NovoMix® 30 que foi congelado não deve ser utilizado.

O paciente deve ser orientado a descartar a agulha após cada aplicação.

Descarte:

O descarte de agulhas deve ser realizado através de embalagens coletoras resistentes, como latas e plásticos, para eliminar o risco de acidentes e contaminação. Os medicamentos usados, vencidos ou fora de uso, assim como seu sistema de aplicação e as embalagens coletoras contendo as agulhas, devem ser descartados em Postos de Coleta localizados em Farmácias, Drogarias, Postos de Saúde ou Hospitais, que possuem coletores apropriados. O cartucho e a bula, que não possuem contato direto com o medicamento, podem ser descartados no lixo reciclável.

Não tente repor o conteúdo do sistema de aplicação ou reutilizá-lo. Uma vez vazio, ele deve ser descartado.

Posologia

NovoMix® 30 é uma suspensão bifásica de insulina análoga, insulina asparte. A suspensão contém insulina asparte de ação rápida e intermediária na proporção 30/70.

A dosagem de NovoMix® 30 é individual e determinada de acordo com as necessidades do paciente. Monitoramento da glicemia e ajustes de dose de insulina são recomendados para atingir o controle glicêmico.

Diabetes tipo 2

Em pacientes com diabetes tipo 2, NovoMix® 30 pode ser administrado em monoterapia ou em combinação com medicamentos antidiabéticos orais e/ou agonistas do receptor de GLP-1. Para pacientes com diabetes tipo 2, a recomendação de dose inicial de NovoMix® 30 é 6 U no café da manhã e 6 U no jantar (refeição da noite). NovoMix® 30 também pode ser iniciado uma vez ao dia com 12 U no jantar (refeição da noite). Quando NovoMix® 30 é usado uma vez ao dia, geralmente, recomenda-se mudar para duas vezes ao dia quando atingir 30 U, dividindo a dose em partes iguais no café da manhã e no jantar. Se o regime de duas vezes ao dia com NovoMix® 30 resultar em episódios recorrentes de hipoglicemia diurna, a dose da manhã pode ser dividida em manhã e almoço (regime de três doses).

Em pacientes com diabetes tipo 2, uma redução de 20% da dose é recomendada para pacientes com HbA_{1c} inferior a 8% quando um agonista do receptor de GLP-1 é adicionado ao NovoMix® 30, para minimizar o risco de hipoglicemia. Para pacientes com HbA_{1c} superior a 8%, uma redução da dose deve ser considerada. Posteriormente, a dosagem deve ser ajustada individualmente.

O seguinte guia de titulação é recomendado para o ajuste da dose:

Glicemia de jejum		Ajuste de dose de NovoMix® 30
< 4,4 mmol/L	< 80 mg/dL	- 2U
4,4 – 6,1 mmol/L	80 – 110 mg/dL	0
6,2 – 7,8 mmol/L	111 – 140 mg/dL	+ 2 U
7,9 – 10 mmol/L	141 – 180 mg/dL	+ 4 U
> 10 mmol/L	> 180 mg/dL	+ 6 U

A menor glicemia de jejum dos três dias anteriores deve ser usada. A dose não deve ser aumentada se ocorrer hipoglicemia nestes três dias. O ajuste de dose pode ser feito uma vez por semana até que o alvo de HbA_{1c} seja atingido. A glicemia de jejum deve ser utilizada para avaliar a adequação da dose anterior.

Diabetes tipo 1

Em pacientes com diabetes tipo 1, a necessidade individual de insulina é de geralmente entre 0,5 e 1,0 U/kg/dia, e esta necessidade pode ser parcial ou totalmente suprida por NovoMix® 30. A necessidade diária pode ser maior em pacientes com resistência à insulina (por exemplo, devido à obesidade), e menor em pacientes com produção residual de insulina endógena.

Transferência de outra insulina

Ao transferir o tratamento de pacientes usando insulina humana bifásica para NovoMix® 30, comece com o mesmo regime de dose. Então, ajuste a dose de acordo com as necessidades individuais (vide orientações de titulação na tabela acima). Assim como para todas as insulinas, é recomendado o monitoramento frequente da glicemia durante a transferência e nas primeiras semanas seguintes.

9. REAÇÕES ADVERSAS

As reações adversas listadas nesta seção são esperadas para o medicamento.

a. Resumo do Perfil de Segurança

As reações adversas ao medicamento observadas em pacientes usando NovoMix® 30, são principalmente devido ao efeito farmacológico da insulina.

Hipoglicemia é a reação adversa mais frequentemente relatada. As frequências de hipoglicemia variam de acordo com a população de pacientes, regimes de dose e nível de controle glicêmico, vide seção “d” abaixo.

No início do tratamento com insulina, anomalias de refração, edema e reações no local da injeção (dor, rubor, urticária, inflamação, equimose, edema e prurido no local da injeção) podem ocorrer. Estas reações são, geralmente, transitórias. Rápida melhora do controle glicêmico pode estar associada com neuropatia dolorosa aguda, que é, geralmente, reversível. A intensificação da terapia com insulina com melhora repentina do controle glicêmico pode estar associada com a piora temporária da retinopatia diabética, enquanto que o controle glicêmico melhorado a longo prazo diminui o risco de progressão da retinopatia diabética.

b. Lista de Reações Adversas de estudos clínicos

As frequências das reações adversas listadas a seguir são baseadas em estudos clínicos e estão classificadas de acordo com a frequência e o sistema do organismo do MedDRA. As categorias de frequências são definidas de acordo com a seguinte convenção: muito comum (≥1/10), comum (≥1/100 e <1/10), incomum (≥1/1.000 e <1/100), rara (≥1/10.000 e <1/1.000), muito rara (<1/10.000), não determinada (não pode ser estimada com base nos dados disponíveis).

Distúrbios do sistema imune	Incomum: urticária, eritema, erupções cutâneas Muito rara: reações anafiláticas*
Distúrbios do metabolismo e nutrição	Muito comum: hipoglicemia*
Distúrbios do sistema nervoso	Rara: neuropatia periférica (neuropatia dolorosa)
Distúrbios da visão	Incomum: distúrbios de refração Incomum: retinopatia diabética

Distúrbios da pele e do tecido subcutâneo	Incomum: lipodistrofia*
Distúrbios gerais e reações do local de administração	Incomum: reações no local de administração
	Incomum: edema

*Vide seção d – “Descrição das principais reações adversas”

c. Reações adversas de pós-comercialização

As reações adversas listadas a seguir são baseadas em dados de pós-comercialização e são classificadas de acordo com a Classe de Sistemas de Órgãos MedDRA.

Afecções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	Desconhecido - Amiloidose cutânea*
---	------------------------------------

*Vide seção d – “Descrição das principais reações adversas”

d. Descrição das principais reações adversas

• Reações anafiláticas

A ocorrência de reações de hipersensibilidade generalizada (incluindo eritema de pele generalizado, prurido, sudorese, transtorno gastrointestinal, edema angioneurótico, dificuldade de respiração, palpitação e redução na pressão sanguínea) é muito rara, mas pode ser potencialmente fatal.

• Hipoglicemia

A reação adversa mais frequentemente relatada é a hipoglicemia. Ela pode ocorrer se a dose de insulina for muito alta em relação à necessidade. A hipoglicemia grave pode levar à inconsciência e/ou convulsões e pode resultar em dano temporário ou permanente da função cerebral ou até a morte. Geralmente, os sintomas de hipoglicemia ocorrem repentinamente. Eles incluem suor frio, pele fria e pálida, fadiga, nervosismo ou tremor, ansiedade, cansaço e fraqueza incomuns, confusão, dificuldade de concentração, sonolência, fome excessiva, alterações na visão, cefaleia, náusea e palpitações.

Em estudos clínicos, a frequência de hipoglicemia variou de acordo com a população de pacientes, regimes de dose e nível de controle glicêmico. Durante os estudos clínicos, as taxas de hipoglicemia não diferiram entre pacientes tratados com insulina asparte comparado com a insulina humana.

• Afecções dos tecidos cutâneos e subcutâneos

Lipodistrofia (incluindo lipohipertrofia e lipoatrofia) e amiloidose cutânea podem ocorrer no local da injeção e retardar a absorção local de insulina. A rotação contínua do local de injeção dentro de uma determinada área pode ajudar a reduzir ou prevenir estas reações (vide seção “5. Advertências e Precauções”).

Em casos de eventos adversos, notifique ao Sistema de Notificação de Eventos Adversos a Medicamentos - VigiMed, disponível em <http://portal.anvisa.gov.br/vigimed>, ou para a Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal.

10. SUPERDOSE

Uma superdose específica para insulina não pode ser definida, entretanto, a hipoglicemia pode se desenvolver em vários estágios se doses muito altas em relação à necessidade do paciente forem administradas:

• Episódios hipoglicêmicos leves podem ser tratados por administração oral de produtos açucarados ou glicose. Portanto, é recomendado que o paciente com diabetes sempre carregue produtos contendo açúcar;

• Episódios hipoglicêmicos graves, nos quais o paciente fica inconsciente, podem ser tratados com glucagon (0,5 a 1 mg) administrado via intramuscular ou via subcutânea por uma pessoa habilitada, ou com glicose administrada via intravenosa por um profissional de saúde.

Glicose também deve ser administrada por via intravenosa se o paciente não responder ao glucagon dentro de 10 a 15 minutos. Ao recuperar a consciência, recomenda-se a administração oral de carboidratos para prevenir a reincidência.

Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.

DIZERES LEGAIS

Registro MS 1.1766.0017

Farmacêutico responsável

Luciane M. H. Fernandes CRF/PR nº6002

Fabricado por:

Novo Nordisk A/S

Bagsvaerd, Dinamarca

Registrado por:

Novo Nordisk Farmacêutica do Brasil Ltda.

Rua Prof. Francisco Ribeiro, 683

Araucária/PR

CNPJ: 82.277.955/0001-55

Importado por:

Novo Nordisk Farmacêutica do Brasil Ltda.

Rua Francisco Munõz Madrid, 625

São José dos Pinhais/PR

(vide cartucho)

Ou

Fabricado por:

Novo Nordisk Produção Farmacêutica do Brasil Ltda.

Montes Claros/MG

Registrado e comercializado por:

Novo Nordisk Farmacêutica do Brasil Ltda.

Rua Professor Francisco Ribeiro, 683

Araucária/PR

CNPJ: 82.277.955/0001-55

Indústria Brasileira

(vide cartucho)

SAC: 0800 0144488

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

Esta bula foi aprovada pela Anvisa em 09/10/2020.



NovoMix®, *FlexPen®* e *NovoFine®* são marcas registradas de propriedade da Novo Nordisk A/S, Dinamarca.

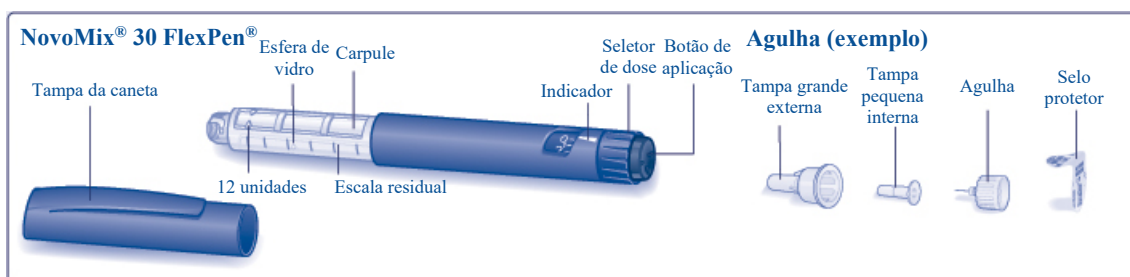
© 2020

Novo Nordisk A/S

Instruções de como utilizar NovoMix® 30 FlexPen®

Leia atentamente as instruções a seguir antes de utilizar seu FlexPen®. Se você não seguir cuidadosamente as instruções de uso, você poderá injetar uma dose muito alta ou muito baixa de insulina, o que pode levar a um aumento ou uma diminuição excessiva do nível de açúcar no sangue.

Seu FlexPen® é um sistema de aplicação preenchido de insulina que permite ajuste de dose. Doses de 1 a 60 unidades em incrementos de 1 unidade podem ser selecionadas. NovoMix® 30 FlexPen® pode ser administrado com agulhas de até 8 mm de comprimento. Seu sistema de aplicação foi desenvolvido para ser utilizado com agulhas descartáveis NovoFine®. Como medida de precaução, sempre carregue consigo um sistema de aplicação de insulina reserva, para o caso de perda ou dano de seu NovoMix® 30 FlexPen®.



Cuidando de seu FlexPen®

Seu FlexPen® deve ser manuseado com cuidado.

Se ele for derrubado, danificado ou quebrado, há riscos de vazamento de insulina. Isto pode causar imprecisão na dose, o que pode levar ao aumento ou à diminuição excessiva do nível de açúcar no sangue.

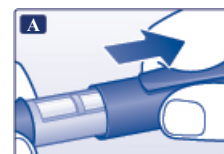
Você pode limpar a parte externa de seu FlexPen® utilizando algodão umedecido em álcool. Não o deixe de molho, nem lave ou lubrifique, pois pode danificar o sistema de aplicação.

Não preencha seu FlexPen® novamente.

Preparação de seu NovoMix® 30 FlexPen®

A.

Verifique o nome e a cor do rótulo de seu sistema de aplicação para ter certeza de que ele contém o tipo correto de insulina. Isso é especialmente importante se você utiliza mais de um tipo de insulina. Se você selecionar e injetar o tipo incorreto, seu nível de açúcar no sangue pode aumentar ou diminuir muito.



Toda vez que você for utilizar um novo sistema de aplicação:

Deixe a insulina atingir a temperatura ambiente antes de usá-la. Isto torna a ressuspensão mais fácil.

Retire a tampa do sistema de aplicação (veja A).

B.

Antes de sua primeira injeção com um novo FlexPen®, você deve ressuspender a insulina:

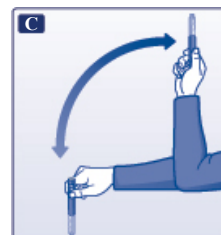
Mova NovoMix® 30 FlexPen® entre as palmas das mãos 10 (dez) vezes - é importante que o sistema de aplicação seja mantido na posição horizontal.



C.

Em seguida, mova o sistema de aplicação para cima e para baixo 10 vezes entre as duas posições conforme mostrado, de forma que a esfera de vidro se desloque de uma extremidade para a outra do carpule.

Repita a rolagem e o movimento com o sistema de aplicação até que o líquido fique com um aspecto uniformemente branco e leitoso.



Para cada injeção seguinte, mova o sistema de aplicação para cima e para baixo entre as duas posições, pelo menos 10 (dez) vezes até que o líquido fique com um aspecto uniformemente branco e leitoso.

Certifique-se sempre de que você ressuspendeu a insulina antes de cada injeção. Isso reduz o risco de aumento ou diminuição excessiva do nível de açúcar no sangue. Após a ressuspensão da insulina, complete todas as etapas seguintes da injeção imediatamente.

⚠ Sempre verifique se existem no mínimo 12 unidades de insulina no carpule para permitir a ressuspensão. Se houver menos de 12 unidades, utilize um novo NovoMix® 30 FlexPen®.

Conexão da agulha

D.

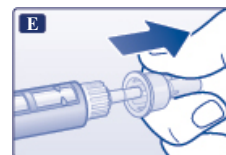
Retire o selo protetor de uma agulha descartável nova.

Rosqueie a agulha firmemente em seu NovoMix® 30 FlexPen®.



E.

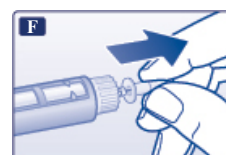
Retire a tampa grande externa da agulha e guarde-a para uso posterior.



F.

Retire e descarte a tampa pequena interna da agulha.

Nunca tente recolocar a tampa pequena interna da agulha. Você pode se machucar com a agulha.



- ⚠ Sempre use uma agulha nova para cada injeção. Isso reduz o risco de contaminação, infecção, vazamento de insulina, entupimento da agulha e imprecisão de dose.
- ⚠ Tenha cuidado para não danificar ou dobrar a agulha antes de usar.
Para reduzir o risco de lesões acidentais com a agulha, nunca recoloque a tampa pequena interna da agulha uma vez retirada.

Verificação do fluxo de insulina

Antes de cada injeção, pequenas quantidades de ar podem ter se acumulado no carpule durante o uso normal. Para evitar a injeção de ar e assegurar a dose correta:

- G.**
Gire o seletor de dose para selecionar 2 unidades.



- H.**
Segure NovoMix® 30 FlexPen® com a agulha apontada para cima e bata levemente com o dedo no carpule algumas vezes, para permitir que qualquer bolha de ar vá para o topo do carpule.



- I.**
Mantendo a agulha apontada para cima, pressione totalmente o botão de aplicação. O seletor de dose retorna ao 0 (zero).
Uma gota de insulina deve aparecer na ponta da agulha. Se isso não acontecer, troque a agulha e repita o procedimento no máximo seis vezes.
Se uma gota de insulina ainda não aparecer, o sistema de aplicação está com defeito, e você deve utilizar um novo.



- ⚠ Certifique-se sempre de que uma gota apareça na ponta da agulha antes da injeção. Isso garante o fluxo de insulina. Se nenhuma gota aparecer, a insulina não será aplicada, mesmo que o seletor de dose possa mover-se. Isso pode indicar agulha entupida ou danificada.

- ⚠ Sempre verifique o fluxo de insulina antes de injetar. Se o fluxo não for verificado, uma dose muito baixa ou nenhuma dose de insulina pode ser injetada. Isso pode levar ao aumento do nível de açúcar no sangue.

Seleção da dose

Verifique se o seletor de dose está ajustado em 0 (zero).

J.

Gire o seletor de dose para selecionar o número de unidades que você necessita injetar.

A dose pode ser corrigida para mais ou para menos, girando o seletor de dose em ambos os sentidos até que a dose correta fique alinhada com o indicador. Ao girar o seletor de dose, tenha cuidado para não pressionar o botão de aplicação, pois a insulina sairá.

Você não pode selecionar uma dose superior ao número de unidades que restam no carpule.



- ⚠ Use sempre o seletor de dose e o indicador para ver quantas unidades você selecionou antes de injetar a insulina.

- ⚠ Não conte pelos cliques do sistema de aplicação. Se você selecionar e injetar a dose errada, seu nível de açúcar no sangue pode aumentar ou diminuir muito.

Não use a escala residual, ela apenas mostra aproximadamente a quantidade restante de insulina em seu sistema de aplicação.

Aplicação da injeção

Introduza a agulha sob a pele. Use a técnica de injeção indicada por seu médico ou enfermeiro.

K.

Injete a dose pressionando completamente o botão de aplicação até que o 0 (zero) fique alinhado com o indicador. Certifique-se de apertar o botão de aplicação somente quando estiver efetuando a injeção.

Girar o seletor de dose não injetará insulina.



L.

Mantenha o botão de aplicação totalmente pressionado e deixe a agulha sob a pele durante pelo menos seis segundos.

Isso garantirá que a toda a dose foi injetada.

Retire a agulha da pele e em seguida pare de pressionar o botão de aplicação.

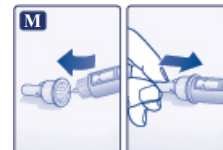
Certifique-se sempre de que o seletor de dose retorne ao 0 (zero) após a aplicação. Se o seletor



de dose parar antes de retornar ao 0 (zero), a dose completa não foi aplicada, o que pode resultar em um nível de açúcar muito alto.

M.

Conduza a ponta da agulha para dentro da tampa grande externa sem tocar na tampa. Quando a agulha estiver coberta, empurre cuidadosamente a tampa e, em seguida, desrosqueie a agulha. Descarte a agulha cuidadosamente e coloque a tampa no sistema de aplicação.



- ⚠ Sempre remova a agulha após cada injeção e guarde seu NovoMix® 30 FlexPen® sem a agulha rosqueada. Isso reduz o risco de contaminação, infecção, vazamento de insulina, entupimento da agulha e imprecisão de dose.

Informações adicionais

- ⚠ Cuidadores devem ser cautelosos para manusear agulhas usadas para reduzir o risco de perfurações e infecção cruzada.
- ⚠ Descarte seu NovoMix® 30 FlexPen® usado, cuidadosamente sem a agulha rosqueada.
- ⚠ As agulhas nunca devem ser compartilhadas. Isso pode levar a infecção cruzada.
- ⚠ NovoMix® 30 FlexPen® nunca deve ser compartilhado. Sua medicação pode ser prejudicial à saúde de outras pessoas.
- ⚠ Mantenha sempre seu dispositivo e agulhas fora do alcance de outras pessoas, especialmente crianças.

ANEXO B
HISTÓRICO DE ALTERAÇÃO DE TEXTO DE BULA

NovoMix® 30 100 UI/ML

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera a bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data da aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
15/04/2013	0285863131	Inclusão Inicial de texto de bula - RDC60/12	15/04/2013	0285863/13-1	Inclusão Inicial de texto de bula -RDC60/12	15/04/2013	N/A	VP/VPS	Flexpen Penfill
13/05/2014	0368968/14-9	Notificação de alteração de texto de bula - RDC60/12	10/02/2011	123564/11-8	Alteração de Posologia	14/04/2014	Posologia.	VP/VPS	Flexpen Penfill
			10/02/2011	124048/11-0	Ampliação de Uso	14/04/2014	Uso. Resultados de eficácia Posologia.	VP/VPS	Flexpen Penfill
			13/05/2014	0368968/14-9	Notificação de alteração de texto de bula - informação de segurança.	13/05/2014	Advertências e Precauções.	VPS	Flexpen Penfill
18/09/2014	0776979/14-2	Notificação de alteração de texto de bula - RDC60/12	18/09/2014	0776979/14-2	Notificação de alteração de texto de bula - RDC60/12	18/09/2014	N/A	VP/VPS	Flexpen Penfill
18/05/2016	1772313/16-2	Notificação de alteração de texto de bula - RDC60/12	18/05/2016	1772313/16-2	Notificação de alteração de texto de bula - RDC60/12	18/05/2016	Reações Adversas	VPS	Flexpen Penfill

27/04/2017	0732426/17-0	Notificação de alteração de texto de bula - RDC60/12	27/04/2017	0732426/17-0	Notificação de alteração de texto de bula - RDC60/12	27/04/2017	4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? 6. COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO? 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES	VP/VPS	FlexPen Penfill
09/08/2017	1767088/17-8	Notificação de alteração de texto de bula - RDC60/12	27/04/2017	0732426/17-0	Notificação de alteração de texto de bula - RDC60/12	27/04/2017	2. COMO ESTE MEDICAMENTO FUNCIONA?	VP	Penfill
06/02/2019	0113761/19-1	Notificação de alteração de texto de bula - RDC60/12	06/02/2019	0113761/19-1	Notificação de alteração de texto de bula - RDC60/12	06/02/2019	DIZERES LEGAIS	VP/VPS	FlexPen Penfill
20/08/2019	2017303/19-2	Notificação de alteração de texto de bula - RDC60/12	20/08/2019	2017303/19-2	Notificação de alteração de texto de bula - RDC60/12	20/08/2019	3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR 9. REAÇÕES ADVERSAS 4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? 5. ONDE, COMO E POR QUANTO TEMPO POSSO GUARDAR ESTE MEDICAMENTO? 6. COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?	VP/VPS	FlexPen Penfill

19/09/2019	2217318/19-8	Notificação de alteração de texto de bula – RDC60/12	19/09/2019	2217318/19-8	Notificação de alteração de texto de bula – RDC60/12	19/09/2019	IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO COMPOSIÇÃO DIZERES LEGAIS IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO COMPOSIÇÃO 2. RESULTADOS DE EFICÁCIA 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR 9. REAÇÕES ADVERSAS DIZERES LEGAIS	VP/VPS	FlexPen Penfill
28/04/2020	1314594/20-1	Notificação de alteração de texto de bula – RDC60/12	30/09/2019	2291533/19-8	Ampliação de Uso	30/03/2020	2. COMO ESTE MEDICAMENTO FUNCIONA? 6. COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO? 6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR	VP/VPS	FlexPen Penfill
01/07/2020	2110782/20-3	Notificação de alteração de texto de bula – RDC60/12	01/07/2020	2110782/20-3	Notificação de alteração de texto de bula – RDC60/12	01/07/2020	4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? 5. ONDE, COMO E POR QUANTO TEMPO POSSO GUARDAR ESTE MEDICAMENTO? 8. QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR? DIZERES LEGAIS 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES 7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR	VP/VPS	FlexPen Penfill

							9. REAÇÕES ADVERSAS DIZERES LEGAIS		
09/10/2020	-	Notificação de alteração de texto de bula – RDC60/12	09/10/2020	-	Notificação de alteração de texto de bula – RDC60/12	09/10/2020	4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? 5. ONDE, COMO E POR QUANTO TEMPO POSSO GUARDAR ESTE MEDICAMENTO? 9. O QUE FAZER SE ALGUÉM USAR UMA QUANTIDADE MAIOR DO QUE A INDICADA DESTA MEDICAMENTO? DIZERES LEGAIS 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR	VP/VPS	Penfill FlexPen