

## 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 de 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)<sup>1</sup>.

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<sup>2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9</sup>.

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<sub>1c</sub> após 16 semanas de tratamento, não foi diferente entre pacientes tratados com NovoMix® 30 combinado com metformina e pacientes tratados com metformina mais sulfonilureia. Neste estudo, 57 % dos pacientes apresentavam um valor basal de HbA<sub>1c</sub> acima de 9 %. Nestes pacientes o tratamento com NovoMix® 30 em combinação com metformina resultou em significativa redução da HbA<sub>1c</sub> em comparação à metformina combinada à sulfonilureia<sup>10</sup>.

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<sub>1c</sub> 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<sub>1c</sub> 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)<sup>11</sup>.

População pediátrica: Um estudo clínico de 16 semanas comparando o controle glicêmico pós-prandial com NovoMix® 30 ou 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<sub>1c</sub> 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 insulina humana bifásica 30<sup>12</sup>.

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<sub>1c</sub> final foi menor no grupo tratado com insulina humana bifásica 30 quando comparado com NovoMix® 30<sup>13</sup>.

#### 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 BIAso-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 ligando-se 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 de insulina asparte protaminada, que apresenta um perfil de atividade semelhante ao da insulina humana NPH.

Quando NovoMix® 30 é injetado subcutaneamente, 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

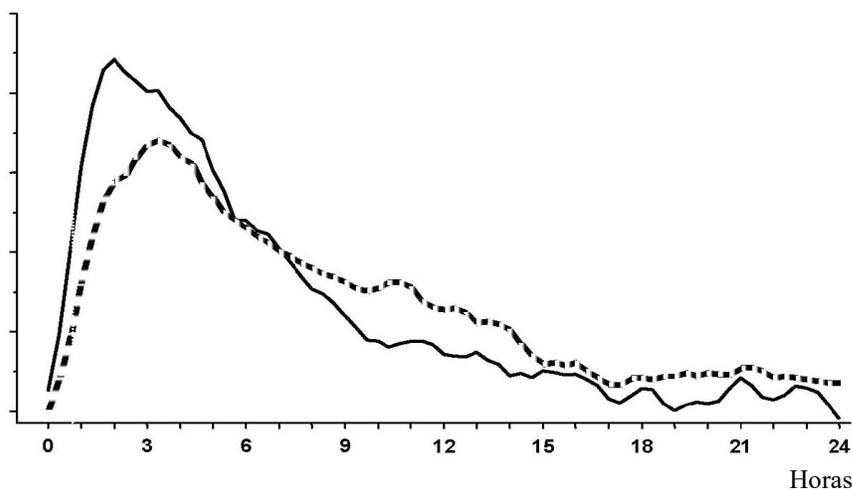


Figura 1: Perfil de atividade de NovoMix® 30 (—) e insulina humana bifásica 30 (---) em pacientes saudáveis

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 maior 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 ( $GIR_{max}$ ,  $AUC_{GIR, 0-120\ min}$ ) 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 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  $140 \pm 32\ pmol/L$  foi obtida cerca de 60 minutos após uma dose subcutânea de  $0,20\ U/kg$  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 na 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.

##### 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 da 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 comparadas 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);
- Inibidores da monoamina oxidase (IMAO);
- Agentes beta-bloqueadores;
- Inibidores da enzima conversora de angiotensina (ECA);
- Salicilatos;
- Esteroides anabolizantes;
- Sulfonamidas.

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

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

Agentes beta-bloqueadores 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.**

## 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, monitoramento cuidadoso da glicose é recomendado durante a transição e as semanas iniciais após a mesma.

### Administração

NovoMix® 30 é somente para administração subcutânea. NovoMix® 30 não deve ser administrado intravenosamente, 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 subcutaneamente na coxa ou no abdome. Se conveniente, as regiões glútea ou deltoide podem ser utilizadas. Os locais de aplicação devem ser alternados dentro da mesma região para reduzir o risco de lipodistrofia. 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 variará 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 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 acompanhada por instruções de uso detalhadas que devem ser seguidas. NovoMix® 30 FlexPen® e as agulhas não devem ser compartilhados. O carpole 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.

### 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 quando a glicemia está inadequadamente controlada somente com estes antidiabéticos orais. 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).

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<sub>1c</sub> 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 está 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 após a mesma.

## 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 c 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 c

### c. Descrição das principais reações adversas pós-comercialização

#### • 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.

• **Lipodistrofia**

Lipodistrofia (incluindo lipohipertrofia e lipoatrofia) pode ocorrer no local da injeção. A alternância contínua do local de injeção dentro da mesma área reduz o risco de desenvolver estas reações.

**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, 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 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

DK-2880 Bagsvaerd, Dinamarca

**Importado por**

Novo Nordisk Farmacêutica do Brasil Ltda.

Rua Prof. Francisco Ribeiro, 683

CEP: 83707-660 – Araucária/PR

CNPJ: 82.277.955/0001-55

(vide cartucho)

Ou

**Fabricado por**

Novo Nordisk Produção Farmacêutica do Brasil Ltda.

Avenida C, 1413.

CEP: 39404-004

Montes Claros/MG

**Registrado e comercializado por**

Novo Nordisk Farmacêutica do Brasil Ltda.

Rua Professor Francisco Ribeiro, 683

CEP: 83707-660 – Araucária/PR

CNPJ: 82.277.955/0001-55

Indústria Brasileira

(vide cartucho)

**Disk Novo Nordisk: 0800 144488**

#### **VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA**

**Esta bula foi aprovada pela Anvisa em 19/09/2019.**



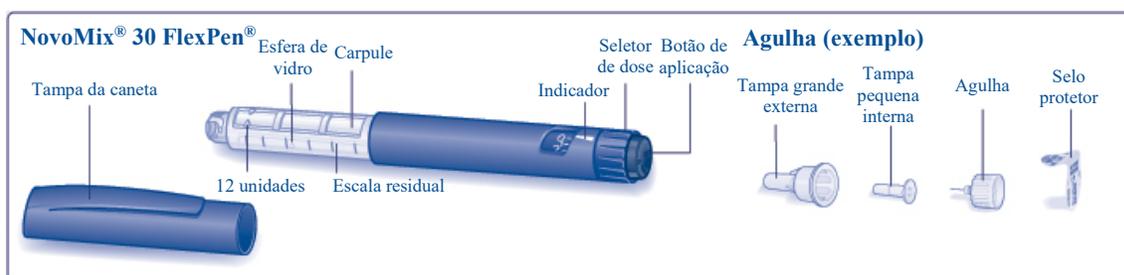
*NovoMix®*, *FlexPen®* e *NovoFine®* são marcas registradas de propriedade da Novo Nordisk A/S, Dinamarca.



## 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 8mm de comprimento. Seu sistema de aplicação foi desenvolvido para ser utilizada 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 sua 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.

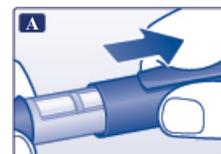
Você pode limpar a parte externa de seu FlexPen® utilizando algodão umedecido em álcool. Não o deixe de molho, nem lave ou lubrifique, pois pode danificar o sistema de aplicação.

Não preencha seu FlexPen® novamente.

### Preparação de seu NovoMix® 30 FlexPen®

#### A.

**Verifique o nome e a cor 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.**

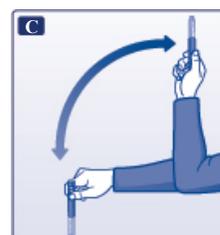
**Antes de sua primeira injeção com um novo FlexPen®**, você deve ressuspender a insulina Mova NovoMix® 30 FlexPen® entre as palmas das mãos 10 (dez) vezes - é importante que o sistema de aplicação seja mantido na posição horizontal.



**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 do carpule para a outra.

Repita 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 NovoMix® 30 FlexPen®.



**E.**

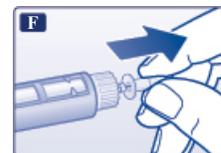
Retire a tampa externa da agulha e guarde-a para uso posterior.



**F.**

Retire e descarte a tampa interna da agulha.

Nunca tente recolocar a tampa 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 picadas de agulha acidentais, 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 apontando para cima e bata levemente com o dedo no carpule algumas vezes, para fazer com 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 contador 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 contador de dose e o indicador de dose 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.

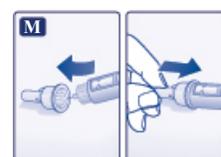
Certifique-se que o seletor de dose retorne ao 0 (zero) após a aplicação. Se o seletor de dose parar antes de retornar ao 0 (zero), a dose completa não foi aplicada, o que pode resultar em um nível de açúcar muito alto ou muito baixo.



**M.**

Conduza a ponta da agulha para dentro da tampa externa sem tocar na tampa. Quando a agulha estiver coberta, empurre cuidadosamente a tampa e, em seguida, desenrosque 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 não devem ser compartilhadas. Isso pode levar a infecção cruzada.
- ⚠ NovoMix® 30 FlexPen® não 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.