

## **1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

NovoMix 30 Penfill 100 E/ml suspensie voor injectie in een patroon

## **2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING**

1 ml van de suspensie bevat 100 E opgeloste insuline aspart\*/insuline aspart\* protamine in kristallijne vorm in de verhouding 30/70 (equivalent aan 3,5 mg). 1 patroon bevat 3 ml equivalent aan 300 E.

\*Insuline aspart wordt geproduceerd met behulp van recombinant-DNA-technologie in *Saccharomyces cerevisiae*.

Voor een volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

## **3. FARMACEUTISCHE VORM**

Suspensie voor injectie in een patroon. Penfill.

Witte suspensie.

## **4. KLINISCHE GEGEVENS**

### **4.1 Therapeutische indicaties**

Behandeling van diabetes mellitus bij volwassenen, adolescenten en kinderen van 10 tot 17 jaar.

### **4.2 Dosering en wijze van toediening**

#### Dosering

De sterkte van insuline analogen, met inbegrip van insuline aspart, wordt uitgedrukt in eenheden (E), terwijl de sterkte van humane insuline uitgedrukt wordt in internationale eenheden (IE).

De dosering van NovoMix 30 is per persoon verschillend en wordt bepaald in overeenstemming met de behoeften van de patiënt. Bloedglucosecontrole en aanpassingen van de insulinedosis worden aanbevolen om een optimale controle van de glykemie te bereiken.

Bij patiënten met type 2 diabetes kan NovoMix 30 als monotherapie worden gebruikt. NovoMix 30 kan ook in combinatie met orale bloedglucoseverlagende geneesmiddelen worden gebruikt als de bloedglucosespiegel van de patiënt onvoldoende onder controle is met alleen orale bloedglucoseverlagende geneesmiddelen. Bij patiënten met type 2 diabetes is de aanbevolen startdosis van NovoMix 30 bij het ontbijt 6 E en bij het avondeten 6 E. NovoMix 30 kan ook gestart worden met eenmaal daags 12 E bij het avondeten. Wanneer NovoMix 30 eenmaal daags wordt gebruikt, wordt het gewoonlijk aanbevolen vanaf 30 eenheden naar twee injecties per dag over te schakelen door de dosis in twee gelijke doses te verdelen bij het ontbijt en het avondeten. Indien het gebruik van NovoMix 30 tweemaal daags herhaaldelijk hypoglykemieën in de loop van de dag tot gevolg heeft, kan de ochtenddosis in een ochtend- en een middagdosis verdeeld worden (driemaaldaagse dosis).

De volgende titratiestappen voor de dosisaanpassingen worden aanbevolen:

Preprandiale bloedglucosespiegel		Aanpassing van de NovoMix 30 dosis
< 4,4 mmol/l	< 80 mg/dl	- 2 E
4,4 - 6,1 mmol/l	80 - 110 mg/dl	0
6,2 - 7,8 mmol/l	111 - 140 mg/dl	+ 2 E
7,9 - 10 mmol/l	141 - 180 mg/dl	+ 4 E
> 10 mmol/l	> 180 mg/dl	+ 6 E

De laagste preprandiale bloedglucosewaarde van de drie voorafgaande dagen dient gebruikt te worden. De dosis mag niet verhoogd worden indien er hypoglykemie tijdens die dagen optrad. De dosis kan eenmaal per week aangepast worden tot de HbA<sub>1c</sub> streefwaarde wordt bereikt.

De bloedglucosespiegel vóór de maaltijd dient gebruikt te worden om in te schatten of de vorige dosis toereikend was.

De combinatie van NovoMix 30 met pioglitazon dient alleen te worden overwogen na klinische evaluatie van het risico voor de patiënt op ontwikkeling van tekenen of symptomen van vochtgerelateerde bijwerkingen. Initiatie van NovoMix 30 moet voorzichtig gebeuren door titratie tot de laagste dosis nodig om bloedglucosecontrole te bereiken (zie rubriek 4.4).

Bij type 1 diabetes patiënten ligt de individuele insulinebehoefte in het algemeen tussen 0,5 en 1,0 E/kg/dag. NovoMix 30 kan in deze behoeften gedeeltelijk of geheel voorzien. De dagelijkse insulinebehoefte kan hoger zijn bij patiënten met insulineresistentie (bijvoorbeeld als gevolg van obesitas) en lager bij patiënten met endogene restproductie van insuline.

Aanpassing van de dosis kan noodzakelijk zijn wanneer patiënten hun lichamelijke activiteit vergroten, hun gebruikelijke dieet wijzigen of bij bijkomende ziekten.

Bij patiënten met diabetes mellitus vertraagt een optimale metabole controle doeltreffend de start en de progressie van late complicaties ten gevolge van diabetes. Optimale metabole controle, waaronder opvolging van de bloedglucosespiegel, wordt daarom aanbevolen.

### Speciale doelgroepen

#### *Ouderen (≥ 65 jaar)*

NovoMix 30 kan bij ouderen gebruikt worden; er is echter beperkte ervaring met het gebruik van NovoMix 30 in combinatie met orale bloedglucoseverlagende geneesmiddelen bij patiënten ouder dan 75 jaar. Zoals bij alle insulines, moet bij oudere patiënten de bloedglucosespiegel vaker gecontroleerd worden en de dosis insuline aspart individueel aangepast worden.

#### *Nier- en leveraandoeningen*

De insulinebehoefte van de patiënt kan afnemen door nier- of leveraandoeningen. Zoals bij alle insulines, moet bij patiënten met nier- of leveraandoeningen de bloedglucosespiegel vaker gecontroleerd worden en de dosis insuline aspart individueel aangepast worden.

### Pediatrische patiënten

NovoMix 30 kan bij kinderen en adolescenten vanaf 10 jaar gebruikt worden wanneer voorgemengde insuline de voorkeur heeft. Bij kinderen van 6 tot 9 jaar oud zijn er beperkte

klinische gegevens beschikbaar (zie rubriek 5.1).

Er zijn geen onderzoeken met NovoMix 30 verricht bij kinderen jonger dan 6 jaar.

NovoMix 30 mag bij deze leeftijdsgroep uitsluitend gebruikt worden onder zorgvuldig medisch toezicht.

#### Overschakelen van andere insulines

Wanneer een patiënt wordt overgeschakeld van een bifasische humane insuline naar NovoMix 30, dient te worden gestart met dezelfde dosis en hetzelfde schema. Daarna dient de dosis te worden aangepast volgens de individuele behoeften (zie de titratiestappen voor de dosisaanpassingen in de tabel hierboven).

Zoals bij alle insulines verdient een nauwgezette controle van de bloedglucosespiegel aanbeveling tijdens de overschakeling en gedurende de eerste weken daarna (zie rubriek 4.4).

#### Wijze van toediening

NovoMix 30 is **uitsluitend bestemd** voor subcutane toediening. NovoMix 30 mag niet intraveneus worden toegediend, aangezien het kan leiden tot ernstige hypoglykemieën. Intramusculaire toediening dient te worden vermeden. NovoMix 30 mag niet in insuline-infusiepompen worden gebruikt.

De werking van NovoMix 30 treedt sneller in dan bij bifasische humane insuline en NovoMix 30 dient in het algemeen direct voor een maaltijd te worden toegediend. Indien nodig kan NovoMix 30 ook kort na een maaltijd worden toegediend.

NovoMix 30 Penfill is ontworpen voor gebruik met Novo Nordisk insulinetoedieningssystemen en NovoFine of NovoTwist naalden. De patiënt dient aangeraden te worden geen namaaknaalden te gebruiken.

NovoMix 30 Penfill wordt geleverd met een bijsluiter met gedetailleerde gebruiksaanwijzingen die moeten worden opgevolgd.

NovoMix 30 wordt subcutaan toegediend door injectie in de dij of in de buikwand. Indien gewenst mag het gluteaal gebied of het deltoïdeus gebied gebruikt worden. De injectieplaats moet altijd binnen eenzelfde gebied afgewisseld worden. De invloed van de verschillende injectieplaatsen op de absorptie van NovoMix 30 werd niet onderzocht. Zoals bij alle insulines varieert de werkingsduur afhankelijk van de dosis, injectieplaats, doorbloeding, temperatuur en mate van lichamelijke activiteit.

### **4.3 Contra-indicaties**

Overgevoeligheid voor het werkzame bestanddeel of voor één van de hulpstoffen.

### **4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik**

Een inadequate dosering of het onderbreken van de behandeling kan, voornamelijk bij type 1 diabetes, leiden tot hyperglykemie en diabetische ketoacidose. Gewoonlijk ontwikkelen de eerste symptomen van hyperglykemie zich geleidelijk over een periode van uren tot dagen. Deze symptomen zijn: dorst, frequentere mictie, misselijkheid, braken, sufheid, een rode droge huid, een droge mond en gebrek aan eetlust; ook kan de adem naar aceton ruiken. Onbehandelde hyperglykemie kan bij type 1 diabetes uiteindelijk leiden tot diabetische ketoacidose, die overlijden tot gevolg kan hebben.

De patiënt dient een arts te raadplegen als hij van plan is te gaan reizen tussen verschillende tijdzones, aangezien dit kan betekenen dat de insuline-injectie en de maaltijden op andere

tijdstippen moeten gebeuren.

### Hypoglykemie

Het overslaan van een maaltijd of onverwachte zware fysieke inspanning kan leiden tot hypoglykemie.

Hypoglykemie kan optreden wanneer de insulinedosis te hoog is ten opzichte van de insulinebehoefte (zie rubrieken 4.8 en 4.9).

Vergeleken met bifasische humane insuline kan NovoMix 30 een meer uitgesproken bloedglucoseverlagend effect hebben tot 6 uur na de injectie. Het is mogelijk dat dit moet worden gecompenseerd bij de individuele patiënt door middel van aanpassing van de insulinedosis en/of het nuttigen van voedsel.

Patiënten bij wie de bloedglucoseregulatie sterk verbeterd is door bijvoorbeeld een intensieve insulinetherapie, kunnen de gebruikelijke waarschuwingssymptomen van een hypoglykemie anders waarnemen. Zij dienen hierover geïnformeerd te worden. De gebruikelijke waarschuwingssymptomen kunnen bij patiënten die reeds lang diabetes hebben verdwijnen.

Een striktere bloedglucoseregulatie kan het risico op hypoglykemieën verhogen en derhalve is speciale aandacht vereist bij intensivering van de dosis, zoals vermeld in rubriek 4.2.

Aangezien de toediening van NovoMix 30 altijd verbonden moet zijn met het nuttigen van een maaltijd, dient bij patiënten met bijkomende ziekten of bij patiënten die een behandeling ondergaan waarbij een vertraagde voedselopname te verwachten is, rekening te worden gehouden met de snelle werking van NovoMix 30.

Bijkomende ziekten, vooral infecties en ziekten die gepaard gaan met koorts, verhogen in het algemeen de insulinebehoefte van de patiënt. Bijkomende aandoeningen van de nier, de lever of aandoeningen die de werking van de bijnier, de hypofyse of de schildklier beïnvloeden, kunnen wijzigingen in de insulinedosis noodzakelijk maken.

Wanneer patiënten worden overgeschakeld tussen verschillende types insulines, kunnen de vroege waarschuwingssymptomen van hypoglykemie veranderen of minder uitgesproken zijn dan het geval was bij hun vorige insuline.

### Overschakelen van andere insulines

Het overschakelen van een patiënt op een ander type of merk insuline moet geschieden onder strikt medisch toezicht. Veranderingen in sterkte, merk (fabrikant), type, oorsprong (dierlijke, humane, humane insuline analoog) en/of productiemethode (recombinant-DNA versus insuline van dierlijke oorsprong) kunnen een wijziging van de dosis noodzakelijk maken. Het is mogelijk dat patiënten die van een ander insulintype zijn overgeschakeld op NovoMix 30, dagelijks meer injecties of een andere dosis nodig hebben dan bij de insulines die men voorheen gebruikte. Indien een aanpassing nodig is, kan deze plaatsvinden bij de eerste dosis of gedurende de eerste paar weken of maanden.

### Reacties op de injectieplaats

Net als bij iedere andere insulinetherapie, kunnen reacties op de injectieplaats optreden zoals pijn, roodheid, urticaria, ontsteking, zwelling en jeuk. Continu afwisselen van de injectieplaats binnen hetzelfde gebied kan helpen deze reacties te verminderen of te voorkomen. Deze reacties verdwijnen gewoonlijk binnen enkele dagen tot enkele weken. In

zeldzame gevallen kunnen reacties op de injectieplaats de stopzetting van NovoMix 30 noodzakelijk maken.

#### Gebruik van NovoMix in combinatie met pioglitazon

Er zijn gevallen van hartfalen gemeld wanneer pioglitazon werd gebruikt in combinatie met insuline, in het bijzonder bij patiënten met risicofactoren voor het ontwikkelen van hartfalen. Hiermee dient rekening gehouden te worden als een behandeling met de combinatie van pioglitazon en NovoMix wordt overwogen. Als de combinatie wordt gebruikt, dienen patiënten opgevolgd te worden voor klachten en verschijnselen zoals hartfalen, gewichtstoename en oedeem. De behandeling met pioglitazon dient gestaakt te worden als verslechtering van cardiovasculaire symptomen optreedt.

#### **4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie**

Van een aantal geneesmiddelen is bekend dat ze een interactie hebben met het glucosemetabolisme.

De volgende stoffen kunnen de insulinebehoefte van de patiënt verlagen:

Orale bloedglucoseverlagende geneesmiddelen, monoamineoxidaseremmers (MAO-remmers), bètablokkers, angiotensine-converting-enzyme (ACE)-remmers, salicylaten, anabole steroïden en sulfonamiden.

De volgende stoffen kunnen de insulinebehoefte van de patiënt verhogen:

Orale contraceptiva, thiaziden, glucocorticoïden, schildklierhormonen, sympathicomimetica, groeihormoon en danazol.

Bètablokkers kunnen de symptomen van hypoglykemie maskeren.

Octreotide/lanreotide kunnen beide de insulinebehoefte verhogen of verlagen.

Alcohol kan het hypoglykemisch effect van insuline versterken of verminderen.

#### **4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding**

##### Zwangerschap

Er is slechts beperkte klinische ervaring opgedaan met het gebruik van NovoMix 30 tijdens de zwangerschap.

Uit voortplantingsonderzoek bij dieren is geen verschil gebleken tussen insuline aspart en humane insuline qua embryotoxiciteit of teratogeniteit.

In het algemeen wordt bij zwangere vrouwen met diabetes mellitus een intensieve bloedglucoseregulatie en controle aanbevolen gedurende de zwangerschap; dit geldt ook als een patiënte overweegt zwanger te worden. De insulinebehoefte wordt in het eerste trimester in het algemeen lager en tijdens het tweede en derde trimester hoger. Na de bevalling keert de insulinebehoefte snel terug naar het niveau van vóór de zwangerschap.

##### Borstvoeding

Er zijn geen beperkingen voor de behandeling met NovoMix 30 tijdens de borstvoeding. De insulinebehandeling van moeders die borstvoeding geven houdt geen risico in voor de baby. Soms is het echter nodig de dosis NovoMix 30 aan te passen.

## Vruchtbaarheid

Uit voortplantingsonderzoek bij dieren is geen verschil gebleken tussen insuline aspart en humane insuline qua vruchtbaarheid.

### **4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen**

Het concentratie- en reactievermogen van patiënten kan verminderd zijn bij hypoglykemie. Dit kan gevaar opleveren in die omstandigheden waar dit vermogen van groot belang is (bijvoorbeeld het besturen van voertuigen of bedienen van machines).

Patiënten dient geadviseerd te worden om maatregelen te nemen om hypoglykemie te vermijden bij het besturen van voertuigen. Dit is met name belangrijk voor patiënten met verminderde of afwezige herkenning van symptomen van hypoglykemie of voor patiënten die frequente episoden van hypoglykemie hebben. Onder dergelijke omstandigheden dient de raadzaamheid van het besturen van voertuigen te worden overwogen.

### **4.8 Bijwerkingen**

#### a. Samenvatting van het veiligheidsprofiel

Bijwerkingen, die waargenomen zijn bij patiënten die met NovoMix worden behandeld, zijn voornamelijk dosisafhankelijk en gebaseerd op het farmacologische effect van insuline.

De meest frequent gemelde bijwerking tijdens de behandeling is hypoglykemie. De frequentie van het optreden van hypoglykemie varieert afhankelijk van de patiëntenpopulatie, dosisregimes en mate van glykemische controle, zie rubriek c hieronder.

Bij het begin van de insulinebehandeling kunnen refractie-anomalieën, oedeem en lokale overgevoeligheidsreacties (pijn, roodheid, urticaria, ontsteking, zwelling en jeuk op de injectieplaats) voorkomen; deze symptomen zijn meestal van voorbijgaande aard. Een snelle verbetering van de bloedglucoseregulatie kan gepaard gaan met acute pijnlijke neuropathie, die meestal reversibel is. Intensivering van de insulinebehandeling met een abrupte verbetering in de glykemische regulatie kan gepaard gaan met tijdelijke verergering van diabetische retinopathie. Een verbeterde glykemische regulatie over een langdurige periode vermindert echter het risico op progressie van diabetische retinopathie.

#### b. Tabel met een lijst van de bijwerkingen

De hierna vermelde bijwerkingen zijn gebaseerd op gegevens van klinische studies en geclassificeerd volgens MedDRA frequentie en systeem/orgaanklasse. Frequentiecategorieën zijn gedefinieerd aan de hand van de volgende regel: zeer vaak ( $\geq 1/10$ ), vaak ( $\geq 1/100$  tot  $< 1/10$ ), soms ( $\geq 1/1.000$  tot  $< 1/100$ ), zelden ( $\geq 1/10.000$  tot  $< 1/1.000$ ), zeer zelden ( $< 1/10.000$ ), niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Immuunsysteemaandoeningen	Soms - Urticaria, rash, huiduitslag
	Zeer zelden - Anafylactische reacties*
Stofwisselings- en voedingsstoornissen	Zeer vaak - Hypoglykemie*
Zenuwstelselaandoeningen	Zelden - Perifere neuropathie
Oogaandoeningen	Soms - Refractieaandoeningen

	Soms - Diabetische retinopathie
Huid- en onderhuidaandoeningen	Soms – Lipodystrofie*
	Soms - Lokale overgevoeligheid
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Soms - Oedeem

\* zie rubriek c.

### c. Beschrijving van bepaalde bijwerkingen

#### Hypoglykemie:

De meest frequent gemelde bijwerking is hypoglykemie. Hypoglykemie kan optreden wanneer de insulinedosis te hoog is ten opzichte van de insulinebehoefte. Ernstige hypoglykemie kan leiden tot bewustzijnsverlies en/of convulsies en kan een tijdelijke of permanente beschadiging van de hersenfunctie of zelfs overlijden tot gevolg hebben. De symptomen van hypoglykemie treden meestal plotseling op. Deze symptomen kunnen zijn: koud zweet, een koude en bleke huid, vermoeidheid, zenuwachtigheid of beven, angstgevoelens, ongewone vermoeidheid of zwakte, verwardheid, concentratiestoornissen, sufheid, overmatig hongergevoel, visusstoornissen, hoofdpijn, misselijkheid en hartkloppingen.

In klinische studies varieerde de frequentie van hypoglykemie met de patiëntenpopulatie, dosisregimes en mate van glykemische controle. Tijdens klinische studies waren er geen verschillen in de mate waarin hypoglykemie optrad tussen patiënten die werden behandeld met insuline aspart in vergelijking met humane insuline.

#### Anafylactische reacties:

Gegeneraliseerde overgevoeligheidsreacties (gegeneraliseerde huiduitslag, jeuk, transpireren, gastro-intestinale klachten, angioneurotisch oedeem, ademhalingsproblemen, hartkloppingen en een verlaging van de bloeddruk) komen zeer zelden voor maar kunnen levensbedreigend zijn.

#### Lipodystrofie:

Lipodystrofie werd soms gemeld. Lipodystrofie kan optreden op de injectieplaats, daarom wordt het aanbevolen regelmatig van injectieplaats te veranderen binnen een injectiegebied.

### d. Pediatriche patiënten

Op basis van post-marketinggegevens en klinische studies werd geen verschil in frequentie, type en ernst van bijwerkingen waargenomen bij pediatriche patiënten in vergelijking met de uitgebreidere ervaring in de algemene populatie.

### e. Andere speciale doelgroepen

Op basis van post-marketinggegevens en klinische studies werd geen verschil in frequentie, type en ernst van bijwerkingen waargenomen bij ouderen en patiënten met nier- of leveraandoeningen in vergelijking met de uitgebreidere ervaring in de algemene populatie.

## **4.9 Overdosering**

Voor insuline bestaat er geen specifieke definiëring van overdosering. Er kan echter

hypoglykemie ontstaan, die zich in een aantal achtereenvolgende stadia kan ontwikkelen als te hoge doses worden toegediend in verhouding tot de behoefte van de patiënt:

- Episoden van milde hypoglykemie kunnen worden behandeld door orale toediening van glucose of suikerhoudende producten. Het verdient daarom aanbeveling dat diabetespatiënten altijd suikerhoudende producten bij zich hebben.
- Episoden van ernstige hypoglykemie, waarbij de patiënt het bewustzijn heeft verloren, kunnen worden behandeld met glucagon (0,5 tot 1 mg), dat intramusculair of subcutaan wordt toegediend door iemand die daarin is geoefend, of door het intraveneus toedienen van glucose door een beroepsbeoefenaar in de gezondheidszorg. Glucose moet intraveneus worden toegediend wanneer de patiënt niet binnen 10 tot 15 minuten reageert op glucagon. Om een terugval te voorkomen verdient het aanbeveling de patiënt oraal koolhydraten toe te dienen, wanneer deze weer bij bewustzijn is.

## **5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN**

### **5.1 Farmacodynamische eigenschappen**

Farmacotherapeutische categorie: bloedglucoseverlagende middelen. Insulines en analogen voor injectie, middellangwerkend gecombineerd met snelwerkend. ATC-code: A10AD05.

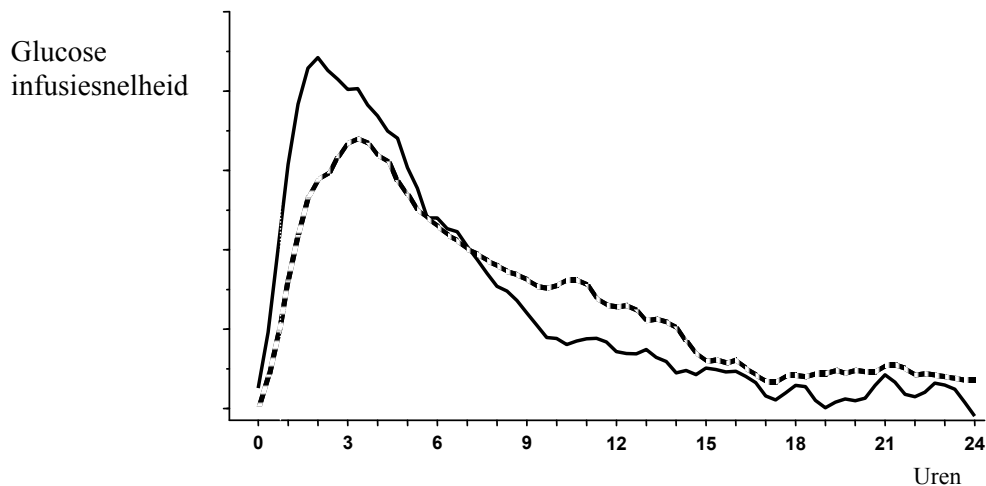
NovoMix 30 is een bifasische suspensie van 30% opgeloste insuline aspart (snelwerkend humane insuline analoog) en 70% insuline aspart protamine in kristallijne vorm (middellangwerkend humane insuline analoog).

#### Werkingsmechanisme

Het bloedglucoseverlagende effect van insuline aspart is het gevolg van een verbeterde opname van glucose na binding van insuline op de receptoren van spier- en vetcellen en de gelijktijdige remming van de glucosevrijgave vanuit de lever.

NovoMix 30 is een bifasische insuline die voor 30% uit opgeloste insuline aspart bestaat. Doordat de werking snel intreedt kan NovoMix 30 korter voor of na een maaltijd (tussen 0 tot 10 minuten ervoor of erna) worden toegediend dan opgeloste humane insuline. De kristallijne fase (70%) bestaat uit insuline aspart protamine in kristallijne vorm, waarvan het werkingsprofiel vergelijkbaar is met dat van humane NPH insuline (Afbeelding 1).

Wanneer NovoMix 30 subcutaan wordt geïnjecteerd, treedt de werking binnen 10 tot 20 minuten na het injecteren in. Het maximale effect treedt 1 tot 4 uur na het injecteren op. De werking kan 24 uur aanhouden.



Afb. 1: Werkingsprofiel van NovoMix 30 (—) en bifasische humane insuline 30 (---) bij gezonde personen.

In een 3 maanden durend onderzoek bij type 1 en type 2 diabetes patiënten bleek dat NovoMix 30 dezelfde mate van regulatie van geglycosileerde hemoglobine biedt als een behandeling met bifasische humane insuline 30. Insuline aspart is molair equipotent met humane insuline. Vergeleken met bifasische humane insuline 30, resulteerde de toediening van NovoMix 30 voor het ontbijt en het avondeten in een lagere postprandiale bloedglucosespiegel na beide maaltijden (ontbijt, avondeten).

Een meta-analyse van negen studies bij patiënten met type 1 en type 2 diabetes toonde dat de nuchtere bloedglucosespiegel hoger was bij patiënten die met NovoMix 30 behandeld werden dan bij patiënten behandeld met bifasische humane insuline 30.

In één studie werden 341 patiënten met type 2 diabetes gerandomiseerd voor een behandeling met ofwel NovoMix 30 alleen ofwel NovoMix 30 in combinatie met metformine ofwel metformine in combinatie met sulfonyleurea. De belangrijkste variabele voor wat betreft de werkzaamheid – HbA<sub>1c</sub> na 16 weken behandeling – was bij aanvang van de studie niet verschillend voor patiënten die werden behandeld met NovoMix 30 in combinatie met metformine of voor patiënten die werden behandeld met metformine in combinatie met sulfonyleurea. In deze studie had 57% van de patiënten een initiële HbA<sub>1c</sub> waarde boven 9%; bij deze patiënten die behandeld werden met NovoMix 30 in combinatie met metformine resulteerde de behandeling in een significant lagere HbA<sub>1c</sub> waarde dan bij patiënten die werden behandeld met metformine in combinatie met sulfonyleurea.

In één studie werden patiënten met type 2 diabetes, van wie de bloedglucosespiegel onvoldoende onder controle was met orale bloedglucoseverlagende middelen alleen, gerandomiseerd voor een behandeling met ofwel tweemaal daags NovoMix 30 (117 patiënten) ofwel eenmaal daags insuline glargine (116 patiënten). Na 28 weken behandeling volgens de doseringsrichtlijnen vermeld in rubriek 4.2 was de gemiddelde reductie van de HbA<sub>1c</sub> waarde 2,8% met NovoMix 30 (initieel gemiddelde waarden = 9,7%). Met NovoMix 30 bereikte 66% van de patiënten een HbA<sub>1c</sub> waarde onder de 7% en 42% van de patiënten een HbA<sub>1c</sub> waarde onder de 6,5%. De gemiddelde nuchtere bloedglucosewaarde verminderde met circa 7 mmol/l (vanaf aanvankelijk 14,0 mmol/l tot 7,1 mmol/l).

Bij patiënten met type 2 diabetes toonde een meta-analyse een lager risico op globale nachtelijke hypoglykemieën en ernstige hypoglykemie met NovoMix 30 in vergelijking met bifasische humane insuline 30. Het risico op globale hypoglykemie tijdens de dag was verhoogd bij patiënten behandeld met NovoMix 30.

### Pediatriische patiënten

Een 16 weken durende klinische studie waarin de postprandiale glykemische regulatie bij maaltijdgerelateerde NovoMix 30 met maaltijdgerelateerde humane insuline/bifasische humane insuline 30 en NPH insuline bij het slapengaan werd vergeleken, werd verricht bij 167 personen tussen 10 en 18 jaar. De gemiddelde HbA<sub>1c</sub> bleef vergelijkbaar met baseline gedurende de hele studie in beide behandelingsgroepen en er was geen verschil in het aantal hypoglykemieën met NovoMix 30 of bifasische humane insuline 30.

In een kleinere (54 personen) en jongere (tussen 6 en 12 jaar) populatie, behandeld in een dubbelblind, cross-over onderzoek (12 weken met elke behandeling) was het aantal hypoglykemische episodes en de toename van de postprandiale glucosespiegel significant lager met NovoMix 30 in vergelijking met bifasische humane insuline 30. Finale HbA<sub>1c</sub> was significant lager in de bifasische humane insuline 30-groep in vergelijking met NovoMix 30.

## **5.2 Farmacokinetische eigenschappen**

### Absorptie, distributie en eliminatie

De substitutie van het aminozuur proline door asparaginezuur op positie B28 bij insuline aspart vermindert de neiging tot hexameervorming zoals vastgesteld bij opgeloste humane insuline. De insuline aspart in de opgeloste fase van NovoMix 30 omvat 30% van de totale insuline; deze wordt sneller uit de subcutane laag opgenomen dan de opgeloste insulinecomponent van bifasische humane insuline. De resterende 70% komt in kristallijne vorm voor als insuline aspart protamine; het verlengde opnameprofiel hiervan komt overeen met dat van humane NPH insuline.

De maximale serum-insulineconcentratie is bij NovoMix 30 gemiddeld 50% hoger dan die van bifasische humane insuline 30. De tijd tot het bereiken van de maximale concentratie bedraagt gemiddeld de helft van de tijd die bifasische humane insuline 30 nodig heeft. Bij gezonde vrijwilligers werd een gemiddelde maximale serumconcentratie van  $140 \pm 32$  pmol/l bereikt circa 60 minuten na de subcutane toediening van een dosis van 0,20 E/kg lichaamsgewicht. De gemiddelde halfwaardetijd ( $t_{1/2}$ ) van NovoMix 30, die de opnamesnelheid van de aan protamine gebonden fractie weergeeft, was circa 8-9 uur. De plasma-insulineconcentraties keerden 15 tot 18 uur na een subcutane toediening van een dosis terug naar de basale spiegels. Bij type 2 diabetes patiënten werd de maximale concentratie circa 95 minuten na de toediening van een dosis bereikt, en concentraties duidelijk boven nul werden minstens 14 uur na de toediening gemeten.

### Speciale doelgroepen

De farmacokinetische eigenschappen van NovoMix 30 zijn niet onderzocht bij ouderen of patiënten met een verminderde nier- of leverfunctie.

### Pediatriische patiënten

De farmacokinetische eigenschappen van NovoMix 30 werden niet onderzocht bij kinderen of adolescenten. De farmacokinetische en farmacodynamische eigenschappen van opgeloste insuline aspart werden echter onderzocht bij kinderen (6-12 jaar) en adolescenten (13-17 jaar) met type 1 diabetes. Insuline aspart werd door beide leeftijdsgroepen snel opgenomen, met vergelijkbare  $t_{max}$  als bij volwassenen. Er waren echter verschillen wat  $C_{max}$  betreft tussen de leeftijdsgroepen, hetgeen het belang van een individuele instelling van insuline aspart benadrukt.

## **5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek**

Niet-klinische gegevens duiden niet op een speciaal risico voor mensen. Deze gegevens zijn afkomstig van conventioneel onderzoek op het gebied van veiligheidsfarmacologie, toxiciteit bij herhaalde dosering, genotoxiciteit, reproductie- en ontwikkelingstoxiciteit.

Bij *in vitro* tests, waaronder binding aan insuline- en IGF-1-receptoren en effecten op de celgroei, gedroeg insuline aspart zich op een manier die veel leek op humane insuline. Uit onderzoeken blijkt ook dat de dissociatie van de binding aan de insulinereceptor van insuline aspart gelijk is aan humane insuline.

## **6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS**

### **6.1 Lijst van hulpstoffen**

Glycerol  
Fenol  
Metacresol  
Zinkchloride  
Dinatriumfosfaat dihydraat  
Natriumchloride  
Protaminesulfaat  
Zoutzuur (voor pH-aanpassing)  
Natriumhydroxide (voor pH-aanpassing)  
Water voor injecties

### **6.2 Gevallen van onverenigbaarheid**

In verband met het ontbreken van onderzoek naar onverenigbaarheden, mag dit geneesmiddel niet met andere geneesmiddelen gemengd worden.

### **6.3 Houdbaarheid**

2 jaar.

Na ingebruikname: maximaal 4 weken indien bewaard beneden 30°C.

### **6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren**

Bewaren in de koelkast (2°C - 8°C). Uit de buurt houden van het koelelement. Niet in de vriezer bewaren.

Bewaar de patroon in de buitenverpakking ter bescherming tegen licht.

Na ingebruikname of wanneer meegenomen als reserve: niet in de koelkast bewaren. Bewaren beneden 30°C.

NovoMix 30 moet worden beschermd tegen overmatige hitte en licht.

### **6.5 Aard en inhoud van de verpakking**

3 ml suspensie in een patroon (glastype 1), met een zuiger (broombutyl) en een stop (broombutyl/polyisopreen) in een kartonnen doosje. De patroon bevat een glazen bolletje waarmee de vloeistof gemakkelijk kan worden geresuspendeerd.

Verpakkingsgrootten met 5 en 10 patronen. Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

#### **6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies**

Naalden en NovoMix 30 Penfill mogen niet met anderen gedeeld worden. De patroon mag niet opnieuw worden gevuld.

Na het uit de koelkast nemen van NovoMix 30 Penfill, wordt het aanbevolen NovoMix 30 Penfill de kamertemperatuur te laten bereiken alvorens de insuline te resuspenderen volgens de instructies bij het eerste gebruik.

NovoMix 30 mag niet gebruikt worden indien de geresuspendeerde vloeistof er niet gelijkmatig wit en troebel uitziet.

De patiënt moet er nadrukkelijk op worden gewezen dat de NovoMix 30 suspensie onmiddellijk vóór gebruik geresuspendeerd moet worden.

NovoMix 30 dat bevroren is geweest, mag niet meer worden gebruikt.

De patiënt moet worden geadviseerd om na elke injectie de gebruikte naald weg te gooien.

### **7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

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

### **8. NUMMERS VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

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

### **9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/HERNIEUWING VAN DE VERGUNNING**

Datum van de eerste vergunning: 1 augustus 2000

Datum van de laatste hernieuwing: 2 juli 2010

### **10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST**

02/2011

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europese Geneesmiddelen Bureau <http://www.ema.europa.eu/>.

