

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

NovoMix 30 Penfill 100 unidades/ml suspensión inyectable en cartucho

NovoMix 30 FlexPen 100 unidades/ml suspensión inyectable en pluma precargada

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

NovoMix 30 Penfill

1 ml de suspensión contiene 100 unidades de insulina asparta* soluble/insulina asparta* cristalizada con protamina en una proporción de 30/70 (equivalente a 3,5 mg). 1 cartucho contiene 3 ml equivalentes a 300 unidades.

NovoMix 30 FlexPen

1 ml de suspensión contiene 100 unidades de insulina asparta* soluble/insulina asparta* cristalizada con protamina en una proporción de 30/70 (equivalente a 3,5 mg). 1 pluma precargada contiene 3 ml equivalentes a 300 unidades.

*La insulina asparta se obtiene en *Saccharomyces cerevisiae* por tecnología de ADN recombinante.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Suspensión inyectable.

La suspensión es turbia, blanca y acuosa.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

NovoMix 30 está indicado para el tratamiento de diabetes mellitus en adultos, adolescentes y niños de 10 años en adelante.

4.2 Posología y forma de administración

Posología

La potencia de los análogos de insulina, como la insulina asparta, se expresa en unidades, mientras que la potencia de la insulina humana se expresa en unidades internacionales.

La dosis de NovoMix 30 es individual y se determina según las necesidades del paciente. Se recomienda monitorizar la glucosa en sangre y ajustar la dosis de insulina para conseguir un control glucémico óptimo.

En pacientes con diabetes tipo 2, NovoMix 30 puede administrarse en monoterapia. NovoMix 30 también se puede administrar en combinación con antidiabéticos orales y/o agonistas del receptor GLP-1. Para pacientes con diabetes tipo 2, la dosis inicial de NovoMix 30 que se recomienda es de 6 unidades en el desayuno y de 6 unidades en la cena. NovoMix 30 también se puede iniciar con una dosis diaria de 12 unidades en la cena. Cuando se utiliza NovoMix 30 una vez al día, generalmente se recomienda cambiarlo a dos veces al día, cuando se alcanzan las 30 unidades dividiendo la dosis en dos dosis iguales

en desayuno y cena. Si NovoMix 30 dos veces al día da lugar a episodios de hipoglucemias recurrentes de día, la dosis de la mañana puede dividirse en una dosis por la mañana y otra en la comida (tres dosis diarias)

Se recomiendan las siguientes directrices para el ajuste de dosis:

Niveles de glucosa en sangre previos a la comida		Ajuste de dosis de NovoMix 30
< 4,4 mmol/l	< 80 mg/dl	-2 unidades
4,4–6,1 mmol/l	80–110 mg/dl	0
6,2–7,8 mmol/l	111–140 mg/dl	+2 unidades
7,9–10 mmol/l	141–180 mg/dl	+4 unidades
>10 mmol/l	> 180 mg/dl	+6 unidades

Se debe utilizar el valor más bajo obtenido en los tres días previos de los niveles de glucosa en sangre previos a la comida. No se debe aumentar la dosis si aparece una hipoglucemia en estos días. El ajuste de la dosis se puede realizar una vez a la semana hasta que se consiga alcanzar el objetivo de HbA_{1c}. Los niveles de glucosa en sangre antes de las comidas deben usarse para evaluar la conveniencia de la dosis anterior.

En pacientes con diabetes tipo 2, se recomienda una reducción de la dosis del 20% en pacientes con una HbA_{1c} inferior al 8% cuando se agrega un agonista del receptor GLP-1 a NovoMix 30, para minimizar el riesgo de hipoglucemia. En pacientes con una HbA_{1c} superior al 8% se debe considerar una reducción de la dosis. Posteriormente, la dosis se debe ajustar individualmente.

En pacientes con diabetes tipo 1, el requerimiento individual de insulina está normalmente entre 0,5 y 1,0 unidad/kg/día. NovoMix 30 puede cumplir total o parcialmente este requerimiento.

Puede ser necesario ajustar la dosis si el paciente realiza una mayor actividad física, cambia su dieta habitual o sufre una enfermedad concomitante.

Poblaciones especiales

Edad avanzada (≥ 65 años)

NovoMix 30 se puede utilizar en pacientes de edad avanzada; sin embargo hay una experiencia limitada en el uso de NovoMix 30 en combinación con antidiabéticos orales en pacientes mayores de 75 años. Es necesario intensificar el control glucémico y ajustar individualmente la dosis de insulina asparta en pacientes de edad avanzada.

Insuficiencia renal y hepática

La insuficiencia renal o hepática puede reducir el requerimiento de insulina del paciente. Es necesario intensificar el control glucémico y ajustar individualmente la dosis de insulina asparta en pacientes con insuficiencia renal o hepática.

Población pediátrica

NovoMix 30 se puede utilizar en adolescentes y niños de 10 años en adelante cuando se prefiere utilizar una premezcla de insulina. Existe una experiencia clínica limitada con NovoMix 30 en niños de 6 a 9 años (ver sección 5.1).

No hay datos disponibles para NovoMix 30 en niños menores de 6 años.

Cambio desde otras insulinas

Cuando se cambie a un paciente de insulina humana bifásica a NovoMix 30, comience con la misma dosis y posología. Después ajuste la dosis a las necesidades individuales (ver en la tabla anterior las directrices

para el ajuste de dosis).

Se recomienda un control minucioso de la glucosa durante el cambio y durante las primeras semanas siguientes al mismo (ver sección 4.4).

Forma de administración

NovoMix 30 es una suspensión bifásica del análogo de la insulina, insulina asparta. La suspensión contiene insulina asparta de acción rápida y de acción intermedia en la proporción 30/70.

NovoMix 30 **solo** se debe administrar por vía subcutánea.

NovoMix 30 se administra mediante inyección subcutánea en el muslo o en la pared abdominal. También puede administrarse en la región deltoidea o glútea. Los lugares de inyección siempre deben rotarse dentro de la misma zona con el fin de reducir el riesgo de lipodistrofia. No se ha estudiado la influencia de los diferentes lugares de inyección en la absorción de NovoMix 30. La duración de acción variará dependiendo de la dosis, el lugar de la inyección, la circulación sanguínea, la temperatura y el nivel de actividad física.

NovoMix 30 presenta un comienzo de acción más rápido que la insulina bifásica humana y generalmente debe ser administrado inmediatamente antes de una comida. Cuando sea necesario, NovoMix 30 puede ser administrado poco después de una comida.

Para ver instrucciones de uso detalladas, consulte el prospecto.

NovoMix 30 Penfill

Administración con un sistema de administración de insulina

NovoMix 30 Penfill está diseñado para ser utilizado con los sistemas de administración de Novo Nordisk y con las agujas NovoFine o NovoTwist. NovoMix 30 Penfill solo está indicado para inyecciones subcutáneas administradas con una pluma reutilizable. Si es necesaria la administración con jeringa, se debe utilizar un vial.

NovoMix 30 FlexPen

Administración con FlexPen

NovoMix FlexPen es una pluma precargada (con código de colores) diseñada para ser utilizada con las agujas NovoFine o NovoTwist. Con FlexPen es posible seleccionar dosis de 1 a 60 unidades en incrementos de 1 unidad. NovoMix 30 FlexPen solo está indicado para inyecciones subcutáneas. Si es necesaria la administración con jeringa, se debe utilizar un vial.

4.3 Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

NovoMix 30 no debe administrarse por vía intravenosa, ya que puede provocar una hipoglucemia grave. Se debe evitar la administración intramuscular. NovoMix 30 no se puede utilizar en bombas de infusión de insulina.

El paciente debe consultar a su médico antes de viajar a diferentes zonas horarias ya que esto podría suponer que el paciente tenga que utilizar la insulina y comer a horas distintas.

Hiper glucemia

La posología inadecuada o la interrupción del tratamiento, especialmente en diabetes tipo 1, puede ocasionar hiperglucemia y cetoacidosis diabética. Los primeros síntomas de hiperglucemia generalmente aparecen de forma gradual, a lo largo de un período de horas o días. Estos incluyen sed, aumento de la frecuencia de micción, náuseas, vómitos, somnolencia, piel seca y enrojecida, sequedad de boca, pérdida de apetito así como aliento con olor a acetona. En diabetes tipo 1, los acontecimientos hiperglucémicos no tratados pueden dar lugar a cetoacidosis diabética la cual es potencialmente mortal.

Hipoglucemia

La omisión de una comida o el ejercicio físico intenso no previsto pueden producir una hipoglucemia.

Puede producirse una hipoglucemia si la dosis de insulina es demasiado alta en comparación con el requerimiento de insulina. En caso de hipoglucemia, o si se sospecha de hipoglucemia, no se debe inyectar NovoMix. Después de la estabilización de la glucosa en sangre del paciente, debe considerarse el ajuste de la dosis (ver secciones 4.2, 4.8 y 4.9).

En comparación con la insulina humana bifásica, NovoMix 30 puede tener un efecto hipoglucémico más pronunciado, incluso hasta 6 horas después de la inyección. Esto puede tener que ser compensado en cada paciente mediante un ajuste de la dosis de insulina y/o de la ingesta de comida.

Los pacientes cuyo control glucémico mejora en gran medida, por ejemplo por intensificación de su terapia insulínica, pueden experimentar un cambio en sus síntomas habituales de aviso de hipoglucemia y deben ser avisados de esta posibilidad. Los síntomas de aviso habituales pueden desaparecer en los pacientes con diabetes de larga duración.

Un estricto control de los niveles de glucosa puede aumentar el potencial de los episodios hipoglucémicos y con ello requerir una atención especial durante la intensificación de dosis, como se indica en la sección 4.2.

Como NovoMix 30 debe administrarse en relación inmediata con una comida, debe tenerse en cuenta el rápido inicio de la acción en pacientes con enfermedades o medicación concomitantes, en los que puede esperarse una absorción retardada del alimento.

Las enfermedades concomitantes, especialmente las infecciones y situaciones febriles, por regla general aumentan el requerimiento de insulina del paciente. Enfermedades concomitantes renales, hepáticas o que afecten a las glándulas suprarrenales, pituitaria o tiroidea, pueden requerir un cambio en la dosis de insulina.

Cuando los pacientes cambian a un tipo de insulina diferente, los síntomas iniciales de aviso de hipoglucemia pueden cambiar o ser menos pronunciados que aquellos experimentados con su anterior insulina.

Cambio desde otras insulinas

El cambio de un paciente a otro tipo o marca de insulina se debe realizar bajo estricta supervisión médica. Los cambios en la concentración, marca (fabricante), tipo, origen (insulina animal, insulina humana o análogo de insulina) y/o el método de fabricación (insulina ADN recombinante versus insulina de origen animal) pueden hacer que sea necesario un cambio de la dosis. Los pacientes que han cambiado otra insulina por NovoMix 30 pueden necesitar un mayor número de inyecciones diarias o un cambio en la dosis en comparación con la dosis utilizada con sus insulinas habituales. Si es necesario un ajuste, éste se puede realizar con la primera dosis o bien durante las primeras semanas o meses.

Reacciones en el lugar de la inyección

Como con cualquier terapia insulínica, pueden producirse reacciones en el lugar de inyección que incluyen dolor, enrojecimiento, ronchas, inflamación, hematomas, hinchazón y picor. La continua rotación del lugar de inyección dentro de un área determinada reduce el riesgo de desarrollar estas reacciones. Las reacciones normalmente desaparecen en unos pocos días o unas pocas semanas. En raras ocasiones, las reacciones en el lugar de inyección pueden requerir la interrupción del tratamiento con NovoMix 30.

Combinación de NovoMix y pioglitazona

Cuando pioglitazona fue utilizada en combinación con insulina, se notificaron casos de insuficiencia cardiaca, especialmente en pacientes con factores de riesgo de desarrollar insuficiencia cardiaca. Esto debe tenerse en cuenta si se considera el tratamiento combinado de pioglitazona y NovoMix. Si se utiliza esta combinación, se debe vigilar en los pacientes la aparición de signos y síntomas de insuficiencia cardiaca, ganancia de peso y edema. Se debe interrumpir el tratamiento con pioglitazona si tiene lugar cualquier deterioro de los síntomas cardiacos.

Evitar confusiones accidentales/errores de medicación

Se debe indicar a los pacientes que antes de cada inyección comprueben siempre la etiqueta de la insulina, para evitar confusiones accidentales entre NovoMix y otras insulinas.

Anticuerpos de insulina

La administración de insulina puede provocar que se formen anticuerpos de insulina. En raras ocasiones, la presencia de estos anticuerpos antiinsulina puede precisar un ajuste de la dosis de insulina con el fin de corregir una tendencia a la hiper- o hipoglucemia.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Se sabe que ciertos medicamentos interactúan con el metabolismo de la glucosa.

Las siguientes sustancias pueden reducir los requerimientos de insulina del paciente:
Antidiabéticos orales, agonistas del receptor GLP-1, inhibidores de la monoaminoxidasa (IMAO), betabloqueantes, inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (IECA), salicilatos, esteroides anabolizantes y sulfonamidas.

Las siguientes sustancias pueden aumentar los requerimientos de insulina del paciente:
Anticonceptivos orales, tiazidas, glucocorticoides, hormonas tiroideas, simpaticomiméticos, hormona de crecimiento y danazol.

Los betabloqueantes pueden enmascarar los síntomas de hipoglucemia.

Octreotida y lanreotida pueden aumentar o disminuir los requerimientos de insulina.

El alcohol puede intensificar o reducir el efecto hipoglucemiante de la insulina.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

La experiencia clínica con NovoMix 30 durante el embarazo es limitada.

Los estudios de reproducción en animales no han revelado diferencias entre la insulina asparta y la insulina humana en cuanto a embriotoxicidad y teratogenicidad.

En general, se recomienda intensificar el control de la glucemia y la monitorización de las mujeres diabéticas durante el embarazo y cuando se planifica el mismo. Normalmente, las necesidades de insulina disminuyen durante el primer trimestre y aumentan posteriormente durante el segundo y tercer trimestres. Después del parto, los requerimientos de insulina vuelven rápidamente a los niveles previos al embarazo.

Lactancia

No hay restricciones en cuanto al tratamiento con NovoMix 30 en mujeres en período de lactancia. La insulino terapia de la madre en período de lactancia no presenta riesgos para el niño lactante. Sin embargo, puede resultar necesario ajustar la dosis de NovoMix 30.

Fertilidad

Los estudios de reproducción en animales no han revelado diferencias entre la insulina asparta y la humana en relación a la fertilidad.

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La capacidad de concentración y de reacción de los pacientes diabéticos puede verse afectada por una hipoglucemia. Esto puede implicar un riesgo en situaciones que precisen un estado especial de alerta (por ej. conducir un coche o utilizar máquinas).

Debe advertirse a los pacientes que extremen las precauciones para evitar una hipoglucemia mientras conducen o manejan una máquina. Esto es particularmente importante en aquellos pacientes con reducida o nula capacidad para percibir los síntomas de una hipoglucemia, o que padecen episodios frecuentes de hipoglucemia. Se debe considerar la conveniencia de conducir o manejar una máquina en estas circunstancias.

4.8 Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

Las reacciones adversas observadas en pacientes que utilizan NovoMix son generalmente debidas al efecto farmacológico de la insulina asparta.

La hipoglucemia es la reacción adversa notificada más frecuentemente durante el tratamiento. La frecuencia de las hipoglucemias varía según el tipo de paciente, el régimen de dosis y el nivel de control glucémico, ver Descripción de reacciones adversas seleccionadas más abajo.

Al iniciar el tratamiento con insulina pueden aparecer anomalías en la refracción, edema y reacciones en el lugar de inyección (dolor, enrojecimiento, ronchas, inflamación, hematomas, hinchazón y picor en el lugar de la inyección). Estas reacciones son generalmente de carácter transitorio. La rápida mejoría del control glucémico puede estar asociada a neuropatía dolorosa aguda, que generalmente es reversible. Una intensificación de la terapia insulínica que produzca una repentina mejoría del control glucémico puede estar asociada a un empeoramiento temporal de la retinopatía diabética, mientras que un buen control glucémico prolongado disminuye el riesgo de progresión de la retinopatía diabética.

Tabla de reacciones adversas

Las reacciones adversas enumeradas a continuación están basadas en los datos de los ensayos clínicos y se clasifican de acuerdo a su frecuencia y a la Clasificación de Órganos del Sistema de MedDRA.

Las categorías de frecuencias vienen definidas por la siguiente convención: Muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$); raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$); muy raras ($< 1/10.000$); frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Trastornos del sistema inmunológico	Poco frecuentes – Urticaria, exantema, erupciones
	Muy raras – Reacciones anafilácticas*
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Muy frecuentes – Hipoglucemia*
Trastornos del sistema nervioso	Raras – Neuropatía periférica (neuropatía dolorosa)
Trastornos oculares	Poco frecuentes – Trastornos de la refracción
	Poco frecuentes – Retinopatía diabética
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Poco frecuentes – Lipodistrofia*
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Poco frecuentes – Edema
	Poco frecuentes – Reacción en el lugar de inyección

* ver Descripción de reacciones adversas seleccionadas.

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Reacciones anafilácticas:

La aparición de reacciones de hipersensibilidad generalizadas (incluyen exantema cutáneo generalizado, picor, sudor, trastornos gastrointestinales, edema angioneurótico, dificultad en la respiración, palpitaciones y disminución de la presión arterial) es muy poco frecuente, pero potencialmente puede ser mortal.

Hipoglucemia:

El efecto adverso notificado con mayor frecuencia es hipoglucemia. Puede aparecer si la dosis de insulina es demasiado alta en relación al requerimiento de insulina. Una hipoglucemia grave puede producir un estado de inconsciencia y/o convulsiones y puede dar lugar a una insuficiencia cerebral temporal o permanente o incluso la muerte. Los síntomas de hipoglucemia por lo general aparecen de forma repentina. Pueden incluir sudor frío, piel fría y pálida, fatiga, nerviosismo o temblor, ansiedad, cansancio o debilidad no habitual, confusión, dificultad para concentrarse, somnolencia, apetito excesivo, cambios en la visión, dolor de cabeza, náuseas y palpitaciones.

En los ensayos clínicos, la frecuencia de las hipoglucemias varió según el tipo de paciente, el régimen de dosis y el nivel de control glucémico. Durante los ensayos clínicos la tasa total de hipoglucemias en los pacientes tratados con insulina asparta no fue diferente a la de los pacientes tratados con insulina humana.

Lipodistrofia:

Puede aparecer lipodistrofia (que incluye lipohipertrofia, lipoatrofia) en el lugar de la inyección. La continua rotación del lugar de inyección dentro de un área concreta reduce el riesgo de desarrollar estas reacciones.

Población pediátrica

En base a los datos poscomercialización y a los ensayos clínicos, la frecuencia, tipo y gravedad de los efectos adversos observados en la población pediátrica no muestran ninguna diferencia con la población general, en la cual existe una mayor experiencia.

Otras poblaciones especiales

En base a los datos poscomercialización y a los ensayos clínicos, la frecuencia, tipo y gravedad de los efectos adversos observados en los pacientes de edad avanzada y en los pacientes con insuficiencia renal o hepática no muestran ninguna diferencia con la población general, en la cual existe una mayor experiencia.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano: www.notificaRAM.es.

4.9 Sobredosis

No es posible definir la sobredosis de insulina de forma específica, sin embargo, se puede desarrollar hipoglucemia en fases secuenciales si se administran dosis muy altas en relación con los requerimientos del paciente:

- Los episodios hipoglucémicos leves pueden tratarse con la administración por vía oral de glucosa o productos con alto contenido en azúcar. Por lo tanto, se recomienda que el paciente diabético lleve siempre productos que contengan azúcar.
- Los episodios hipoglucémicos graves con pérdida del conocimiento, pueden tratarse con glucagón (0,5 a 1 mg) administrado por vía intramuscular o subcutánea por una persona entrenada, o bien con glucosa por vía intravenosa administrada por un profesional sanitario. Debe administrarse glucosa intravenosa si el paciente no responde al glucagón en 10 – 15 minutos. Cuando el paciente recupere la consciencia, se recomienda administrar hidratos de carbono por vía oral para evitar una recaída.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Fármacos utilizados en diabetes. Insulinas y análogos para inyección, insulina de acción intermedia o prolongada combinada con insulina de acción rápida. Código ATC: A10AD05.

NovoMix 30 es una suspensión de insulina asparta bifásica soluble (análogo de insulina humana de acción rápida) al 30% e insulina asparta cristalizada con protamina (análogo de insulina humana de acción intermedia) al 70%.

Mecanismo de acción y efectos farmacodinámicos

El efecto hipoglucemiante de la insulina asparta se debe a que facilita la absorción de la glucosa al unirse a los receptores de insulina en las células musculares y adiposas y a que inhibe al mismo tiempo la producción hepática de glucosa.

NovoMix 30 es una insulina bifásica, que contiene un 30% de insulina asparta soluble. Tiene un rápido inicio de la acción, por lo que puede administrarse más próxima a una comida (0–10 minutos antes o después de comenzar la comida) que la insulina humana soluble. La fase cristalina (70%) consta de insulina asparta cristalizada con protamina, cuyo perfil de actividad es similar al de la insulina humana NPH.

Cuando NovoMix 30 se inyecta por vía subcutánea, la acción se inicia a los 10–20 minutos de la inyección. El efecto máximo se alcanza entre 1 y 4 horas después de la inyección. La duración máxima de la acción es de 24 horas (Figura 1).

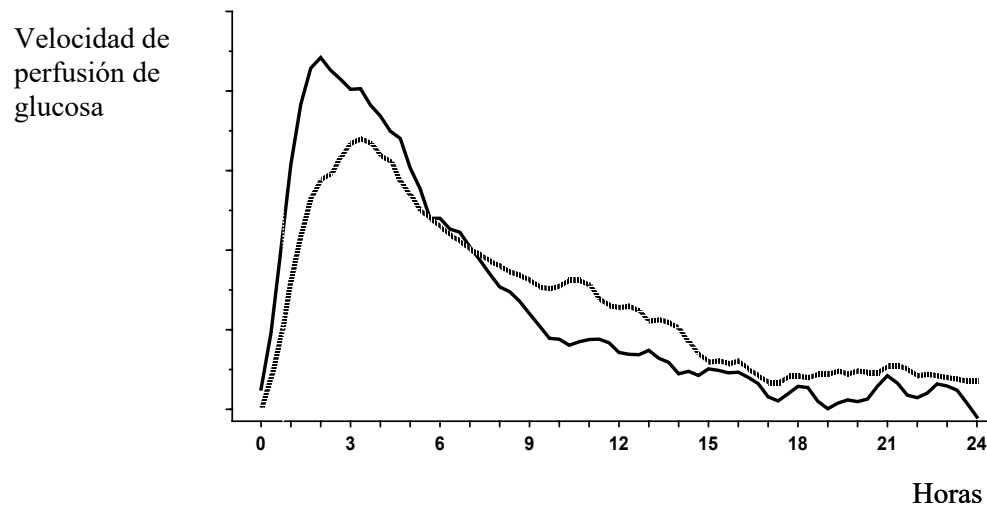


Figura 1: Perfil de actividad de NovoMix 30 (—) e insulina humana bifásica 30 (---) en sujetos sanos.

Eficacia clínica y seguridad

En un ensayo clínico realizado durante tres meses en pacientes con diabetes tipo 1 y tipo 2, NovoMix 30 mostró el mismo control de la hemoglobina glicosilada en comparación con el tratamiento con insulina humana bifásica 30. Insulina asparta es equipotente a la insulina humana en base a su molaridad. Cuando se compara con insulina humana bifásica 30, la administración de NovoMix 30 antes del desayuno y de la cena dio lugar a un nivel de glucosa postprandial más bajo después de ambas comidas (desayuno y cena).

Un metaanálisis que incluía nueve ensayos en pacientes con diabetes tipo 1 y tipo 2, demostró que la glucemia en ayunas era más alta en pacientes tratados con NovoMix 30 que en pacientes tratados con insulina bifásica humana 30.

En un estudio clínico, 341 pacientes con diabetes tipo 2 fueron aleatorizados para ser tratados bien solamente con NovoMix 30 o en combinación con metformina, o bien con metformina junto con una sulfonilurea. La variable primaria de eficacia - HbA_{1c} después de 16 semanas de tratamiento – no difirió entre pacientes al comparar NovoMix 30 en combinación con metformina y pacientes con metformina más sulfonilurea. En este ensayo, el 57% de los pacientes tuvieron una HbA_{1c} basal por encima del 9%; en estos pacientes el tratamiento con NovoMix 30 en combinación con metformina dio lugar a un valor de HbA_{1c} significativamente inferior que con metformina en combinación con sulfonilurea.

En un estudio clínico, fueron aleatorizados pacientes con diabetes tipo 2, insuficientemente controlados con agentes hipoglucemiantes orales, para ser tratados con dos dosis diarias de NovoMix 30 (117 pacientes) o una dosis al día de insulina glargina (116 pacientes). Después de 28 semanas de tratamiento siguiendo la guía de dosificación indicada en la sección 4.2, la reducción media en HbA_{1c} fue del 2,8% con NovoMix 30 (basal media= 9,7%). Con NovoMix 30, el 66% y el 42% de los pacientes

tratados alcanzaron niveles HbA_{1c} por debajo del 7% y 6,5% respectivamente, y la glucemia plasmática en ayunas (GPA) media se redujo en 7 mmol/l (desde 14,0 mmol/l basales a 7,1 mmol/l).

En pacientes con diabetes tipo 2, un metaanálisis demostró un riesgo menor de hipoglucemias nocturnas e hipoglucemias graves con NovoMix 30 comparado con insulina humana bifásica 30. El riesgo de hipoglucemias diurnas fue mayor en pacientes tratados con NovoMix 30

Población pediátrica

Se ha realizado un ensayo clínico de 16 semanas comparando el control de la glucemia postprandial con NovoMix 30 frente a la insulina humana / insulina humana bifásica 30, ambas en relación con la comida y combinadas con insulina NPH administrada a la hora de acostarse, en 167 pacientes de edades comprendidas entre 10 y 18 años. La media de HbA_{1c} se mantuvo similar al valor basal durante todo el ensayo en ambos grupos de tratamiento, y no hubo diferencias en la incidencia de hipoglucemias entre NovoMix 30 e insulina humana bifásica 30.

En un grupo más pequeño (54 pacientes) y población más joven (edades entre 6 y 12 años), tratados en un ensayo cruzado, doble-ciego (12 semanas con cada tratamiento), la incidencia de episodios hipoglucémicos y el aumento en la glucosa postprandial fue significativamente inferior con NovoMix 30 comparado con la insulina humana bifásica 30. El valor final de HbA_{1c} fue significativamente inferior en el grupo tratado con insulina humana bifásica 30 comparado con NovoMix 30.

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Absorción, distribución y eliminación

En la insulina asparta, la sustitución del aminoácido prolina por ácido aspártico en la posición B28, reduce la tendencia a formar hexámeros tal como se observa en la insulina humana soluble. La insulina asparta de la fase soluble de NovoMix 30 comprende un 30% de la insulina total; ésta se absorbe más rápidamente de la capa subcutánea que el componente de insulina soluble de la insulina humana bifásica. El restante 70% se presenta en forma cristalina como insulina asparta cristalizada con protamina; ésta tiene un perfil de absorción prolongada similar al de la insulina humana NPH.

La concentración máxima de insulina en suero es un 50% más alta, en promedio, con NovoMix 30 que con la insulina humana bifásica 30. El tiempo hasta alcanzar la concentración máxima es, en promedio, la mitad del de la insulina humana bifásica 30. En voluntarios sanos, se alcanzó una concentración media máxima en suero de 140 ± 32 pmol/l aproximadamente 60 minutos después de una dosis subcutánea de 0,20 unidad/kg de peso corporal. La semivida ($t_{1/2}$) de NovoMix 30, reflejando la velocidad de absorción de la fracción ligada a la protamina, fue de aproximadamente 8–9 horas. El retorno a los niveles basales de insulina en suero se observó a las 15–18 horas después de la inyección subcutánea. En los pacientes con diabetes tipo 2, la concentración máxima se alcanzó aproximadamente 95 minutos después de la inyección, y se midieron concentraciones superiores a cero durante no menos de 14 horas siguientes a la inyección.

Poblaciones especiales

La farmacocinética de NovoMix 30 no ha sido estudiada en pacientes de edad avanzada ni en pacientes con insuficiencia renal o hepática.

Población pediátrica

La farmacocinética de NovoMix 30 no se ha investigado en niños y adolescentes. Sin embargo, las propiedades farmacocinéticas y farmacodinámicas de la insulina asparta soluble se han investigado en niños (6–12 años) y adolescentes (13–17 años) con diabetes tipo 1. La insulina asparta se absorbió rápidamente en sujetos de ambos grupos de edad, con un valor de t_{max} similar al de los adultos.

Sin embargo, el valor de C_{max} fue diferente entre los grupos de edad, lo cual subraya la importancia de una titulación individual de la insulina asparta.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Los datos de los estudios no clínicos no muestran riesgos especiales para los seres humanos según los estudios convencionales de farmacología de seguridad, toxicidad a dosis repetidas, genotoxicidad, potencial carcinogénico y toxicidad para la reproducción y el desarrollo.

En ensayos *in vitro*, que incluían los estudios de enlace a la insulina y a los puntos receptores de IGF-1, así como los efectos sobre el crecimiento celular, el comportamiento de la insulina asparta mostró ser similar al de la insulina humana. Los estudios mostraron también que la disociación de la insulina asparta del enlace a los receptores de insulina es equivalente a la de la insulina humana.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Glicerol
Fenol
Metacresol
Cloruro de zinc
Fosfato disódico dihidrato
Cloruro sódico
Sulfato de protamina
Ácido clorhídrico (para ajuste de pH)
Hidróxido sódico (para ajuste de pH)
Agua para preparaciones inyectables

6.2 Incompatibilidades

En ausencia de estudios de compatibilidad, este medicamento no debe mezclarse con otros.

6.3 Periodo de validez

Antes de abrir: 2 años.

Durante el uso o si se lleva como repuesto: El medicamento se puede conservar durante un máximo de 4 semanas.

6.4 Precauciones especiales de conservación

Antes de abrir: Conservar en nevera (entre 2°C y 8°C). No guardar cerca del congelador. No congelar.

NovoMix 30 Penfill

Durante el uso o si se lleva como repuesto: Conservar por debajo de 30°C. No refrigerar. No congelar. Conservar el cartucho en el embalaje exterior para protegerlo de la luz.

NovoMix 30 FlexPen

Durante el uso o si se lleva como repuesto: Conservar por debajo de 30°C. No refrigerar. No congelar. Conservar el FlexPen con el capuchón puesto para protegerlo de la luz.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

NovoMix 30 Penfill

3 ml de suspensión en un cartucho (vidrio tipo 1) con un émbolo (bromobutilo) y un tapón de goma (bromobutilo/poliisopreno). El cartucho contiene una bolita de vidrio para facilitar la resuspensión.

Tamaño de envases de 5 y 10 cartuchos. Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

NovoMix 30 FlexPen

3 ml de suspensión en un cartucho (vidrio tipo 1) con un émbolo (bromobutilo) y un tapón de goma (bromobutilo/poliisopreno) en una pluma precargada, multidosis y desechable hecha de polipropileno. El cartucho contiene una bolita de vidrio para facilitar la resuspensión.

Tamaño de envases de 1 (con o sin agujas), 5 (sin agujas) y 10 (sin agujas) plumas precargadas. Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Una vez que se saque NovoMix 30 Penfill o NovoMix 30 FlexPen de la nevera, se recomienda dejar que alcance la temperatura ambiente antes de resuspender la insulina, tal y como se indica para su primera utilización.

No use este medicamento si nota que el líquido resuspendido no es uniformemente blanco, turbio y acuoso.

Se debe informar al paciente sobre la necesidad de resuspender la suspensión de NovoMix 30 inmediatamente antes del uso.

Si NovoMix 30 se ha congelado, no debe utilizarse.

Se debe advertir al paciente que deseche la aguja después de cada inyección.

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

Las agujas, cartuchos y plumas precargadas no se deben compartir.

El cartucho no se debe rellenar.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

8. NÚMEROS DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

NovoMix 30 Penfill
EU/1/00/142/004
EU/1/00/142/005

NovoMix 30 FlexPen

EU/1/00/142/009

EU/1/00/142/010

EU/1/00/142/023

EU/1/00/142/024

EU/1/00/142/025

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Fecha de la primera autorización: 1/agosto/2000

Fecha de la última renovación: 2/ julio/2010

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

03/2019

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>.