
NovoMix® 30 Penfill®

insulina asparte

I. Identificação do medicamento

NovoMix® 30 Penfill®

30% de insulina asparte solúvel, produzida por tecnologia de DNA recombinante em *Saccharomyces cerevisiae* e 70% de insulina asparte cristalizada com protamina.

Forma farmacêutica

Suspensão injetável

Via de administração

Subcutânea

Apresentações

Embalagem contendo 5 cartuchos contendo cada um 3 mL de suspensão.

USO ADULTO

Composição:

Cada mL de NovoMix® 30 contém:

insulina asparte solúvel (30%) / insulina asparte protamina (70%).....100 U

Um cartucho contém 3 mL equivalente a 300 U.

Uma unidade (U) de insulina asparte corresponde a 6 nmol ou 0,035 mg de insulina asparte anidra sal livre.

Excipientes: glicerol, fenol, metacresol, cloreto de zinco, cloreto de sódio, fosfato de sódio dibásico diidratado, sulfato de protamina, hidróxido de sódio, ácido clorídrico e água para injeção.

II. Informações ao paciente

1. Ação do medicamento

NovoMix® 30 é um análogo de insulina para o tratamento do diabetes.

NovoMix® 30 é uma mistura de análogo de insulina de ação rápida (30%) e análogo de insulina de ação prolongada (70%). Isto significa que começará a reduzir o açúcar do seu sangue 10 - 20 minutos após você administrá-la, atingindo seu efeito máximo entre 1 e 4 horas e com duração do efeito por até 24 horas.

2. Indicações do medicamento

Tratamento de portadores de diabetes mellitus.

3. Riscos do medicamento

Contra-indicações

Não use NovoMix® 30:

- **Se você for alérgico (hipersensível)** a esta insulina ou a qualquer um dos componentes do produto. Veja os sinais de alergia no item 5. Reações Adversas.
- **Se você apresentar sintomas de hipoglicemia** (sintoma de uma baixa de açúcar no sangue). Veja a seguir em "Advertências e Precauções" como agir em casos de hipoglicemia.

Advertências e Precauções

Cuidados especiais

NovoMix® 30 deve ser utilizado com cuidado:

- **Se você tiver problema** nos rins ou no fígado, seu médico pode decidir alterar a sua dose de insulina;
- **Se você consumir bebida alcoólica (incluindo cerveja ou vinho)**, fique atento aos sinais de hipoglicemia e nunca tome bebidas alcoólicas com o estômago vazio;
- **Se você se exercitar** mais do que o usual ou se pretende alterar a sua dieta habitual;
- **Se você estiver doente:** continue usando sua insulina, mas sua necessidade de insulina pode mudar;
- **Se você tiver uma infecção, febre ou passar por uma cirurgia**, pode necessitar de mais insulina do que o usual;
- **Se você estiver com diarreia, vômitos ou comer menos do que o habitual**, pode necessitar de menos insulina do que o usual;
- **Se você for viajar para o exterior:** viagens para locais com fuso horário diferente podem afetar as necessidades de insulina e os horários das injeções. Consulte seu médico se você está planejando viajar.

O que fazer em caso de hipoglicemia

Uma hipoglicemia significa que o seu nível de açúcar no sangue está muito baixo.

Os sinais de aviso de uma hipoglicemia podem surgir subitamente e podem incluir: suores frios, pele fria e pálida, dor de cabeça, batimento cardíaco rápido, mal-estar, fome excessiva, alterações temporárias na visão, sonolência, sensação incomum de cansaço e fraqueza, nervosismo ou tremores, sensação de ansiedade, sensação de desorientação, dificuldade de concentração.

Se você tiver qualquer um destes sinais, coma um pouco de açúcar ou um alimento açucarado (doces, bolachas, suco de frutas) e então descanse.

Não use insulina se você estiver com sintomas de hipoglicemia.

Carregue alimentos açucarados, doces, bolachas ou suco de frutas com você, no caso de você necessitar.

Informe aos seus parentes, amigos e colegas mais próximos que se você desmaiar (ficar inconsciente), eles devem virar você de lado e procurar auxílio médico imediatamente. Eles não devem lhe dar qualquer alimento ou bebida, pois isto poderia sufocá-lo.

- **Se a hipoglicemia grave** não for tratada poderá causar uma lesão cerebral (temporária ou permanente) e até mesmo a morte.
- **Se você tiver um episódio de hipoglicemia** que o faça ficar inconsciente, ou vários episódios de hipoglicemia, converse com seu médico. A quantidade ou os horários da insulina, alimentos ou exercícios podem precisar de ajuste.

Uso de glucagon

Você pode recuperar-se mais rapidamente da inconsciência pela aplicação de uma injeção do hormônio glucagon, por uma pessoa que saiba como usá-lo. Se você receber uma injeção de glucagon, terá necessidade de glicose ou de um alimento açucarado logo que recuperar a consciência. Se você não responder ao tratamento com glucagon, terá que receber tratamento num hospital. Procure seu médico após uma injeção de glucagon, você precisa descobrir a razão da sua hipoglicemia para evitar que se repita.

Causas da hipoglicemia

Você pode ter uma hipoglicemia se o açúcar no seu sangue ficar muito baixo. Isso pode acontecer:

- Se você usar muita insulina;

- Se você comer muito pouco ou perder uma refeição;
- Se você se exercitar mais do que o habitual.

O que fazer se o seu nível de açúcar no sangue ficar muito elevado

O seu nível de açúcar no sangue pode ficar muito alto (isto é chamado de hiperglicemia).

Os sinais de aviso da hiperglicemia aparecem gradualmente. Estes incluem: aumento da frequência urinária, sensação de sede, perda de apetite, sensação de enjôo (náuseas ou vômitos), sensação de sonolência ou cansaço, pele seca e corada, boca seca e hálito com cheiro de fruta (acetona).

Se você apresentar qualquer um destes sintomas: você deve medir seu nível de açúcar no sangue, procurar auxílio médico imediatamente e, se possível, testar sua urina para detectar cetonas. Estes podem indicar uma condição muito grave chamada cetoacidose diabética. Se esta condição não for tratada poderá resultar em coma diabético e morte.

Causas da hiperglicemia

- Esquecer de aplicar a insulina;
- Aplicar repetidamente menos insulina que o necessário;
- Uma infecção ou febre;
- Comer mais do que o habitual;
- Menos exercício do que o habitual.

Efeitos sobre a capacidade de dirigir veículos e operar máquinas

Se você dirigir ou usar ferramentas ou máquinas, fique atento aos sinais de hipoglicemia. Sua habilidade para concentrar-se ou reagir pode ser prejudicada durante uma hipoglicemia. Tenha isto em mente em todas as situações que possam representar um risco para você ou para outros (por exemplo, dirigir carros ou operar máquinas). Nunca dirija ou utilize máquinas se você sentir que está sobrevivendo uma hipoglicemia. Se você apresentar vários episódios hipoglicêmicos ou se você achar que é difícil reconhecer os sinais de hipoglicemia, converse com seu médico se você pode de algum modo dirigir ou utilizar máquinas.

Gravidez e amamentação

Se você estiver grávida, planejando engravidar ou amamentando, consulte o seu médico. A experiência clínica com NovoMix® 30 na gravidez é limitada.

Este medicamento não deve ser utilizado sem orientação médica por mulheres grávidas ou que estejam amamentando. Informe imediatamente seu médico em caso de suspeita de gravidez.

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

Este medicamento é contra-indicado na faixa etária abaixo de 18 anos.

Informe ao médico ou cirurgião-dentista o aparecimento de reações indesejáveis.

Informe ao seu médico ou cirurgião-dentista se você está fazendo uso de algum outro medicamento.

Não use medicamento sem o conhecimento do seu médico. Pode ser perigoso para a sua saúde.

Interações medicamentosas

Muitos medicamentos afetam o modo como sua glicose age no seu corpo e isso pode influenciar sua dose de insulina. Abaixo estão listados os medicamentos mais comuns que podem afetar seu tratamento com insulina. Consulte seu médico ou farmacêutico se

you are taking or have recently taken any other medication, even those not prescribed.

Your insulin requirement can change if you also take: oral antidiabetic drugs, monoamine oxidase inhibitors (MAOI), beta-blockers, inhibitors of the angiotensin-converting enzyme (ACE), salicylates, anabolic steroids and glucocorticoids (except topical administration), oral contraceptives, thiazides, thyroid hormones, sympathomimetics, growth hormone, danazol, octreotide, lanreotide and sulfonamides.

Tiazolidinediones (class of oral antidiabetic drugs used for the treatment of type 2 diabetes). Some carriers of type 2 diabetes with long-term data, cardiac disease or previous stroke who are treated with tiazolidinediones in combination with insulin may develop heart failure. Inform your doctor as soon as possible if you show signs of heart failure, such as shortness of breath or rapid weight gain or localized swelling (edema).

Using NovoMix® 30 with food and alcohol:

If you drink alcohol your insulin requirement can change, as your blood sugar level can increase or decrease. Careful monitoring is recommended.

4. Mode of use

Talk to your doctor about your insulin needs and follow his/her instructions carefully. This leaflet is only a general guide.

When NovoMix® 30 is used in combination with metformin, the dose should be adjusted.

If your doctor changes your type or brand of insulin, he/she will tell you how to adjust the dose.

Take a meal or a snack containing carbohydrates within 10 minutes after the injection. NovoMix® 30 can also be administered immediately after the meal.

It is recommended that you check your blood sugar level regularly.

NovoMix® 30 Penfill® is for individual use.

Before using NovoMix® 30:

- **Check the label** to be sure you have the right type of insulin;
- **Check always** the cartridge, including the rubber stopper. Do not use the cartridge if there is any visible damage or if there is a gap between the rubber stopper and the white label. Consult the instruction manual for the application system to get more information;
- **Disinfect** the rubber stopper;
- **Use always a new needle** for each injection to avoid contamination.

NovoMix® 30 should not be used:

- **In insulin pumps;**
- **If the cartridge or the device containing the cartridge has been damaged or crushed**, as there is a risk of insulin leakage;
- **If it has not been stored correctly** or if it has been frozen;
- **If the insulin is not uniformly white and creamy** after shaking;
- **If granules of material are present** or if white solid particles are adhered to the bottom or the wall of the cartridge, giving it a frozen appearance.

NovoMix® 30 Penfill® was developed to be used with the application systems of insulin and needles from Novo Nordisk. If you are treated with NovoMix® 30 Penfill® and another insulin cartridge, you must use a system of application for each type of insulin.

Do not reuse NovoMix® 30 Penfill® cartridges.

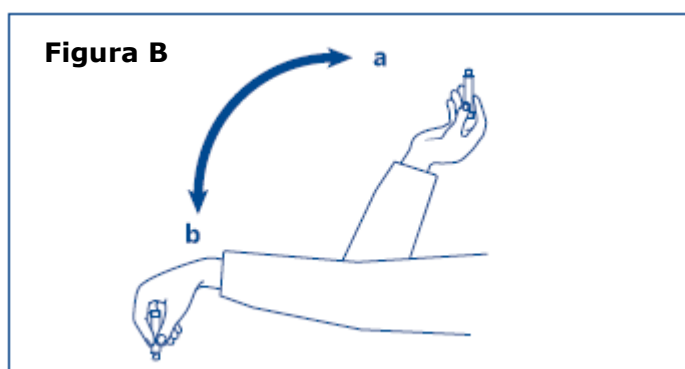
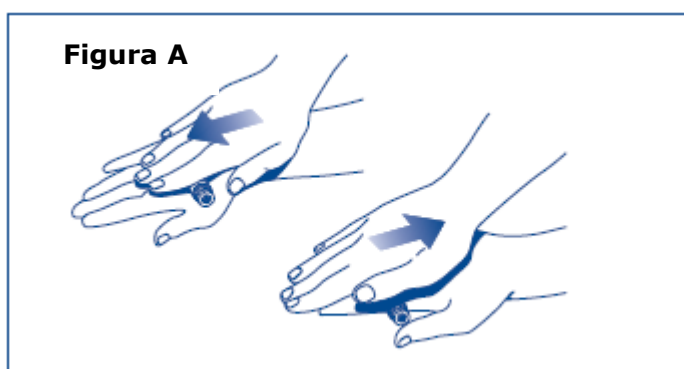
Como medida de precaução, sempre leve um cartucho Penfill® de reserva, para o caso de perda ou dano do cartucho.

Ressuspensão da Insulina

Antes de colocar o cartucho dentro do sistema de aplicação de insulina:

- **Na primeira vez que você usar NovoMix® 30 Penfill®**, role o cartucho entre as palmas das mãos 10 vezes. É importante que o cartucho seja mantido na horizontal (veja a figura A). Mova o cartucho para cima e para baixo entre as posições A e B (veja a figura B) 10 vezes de forma que a esfera de vidro se desloque de uma extremidade do cartucho para a outra. Repita a rolagem e o procedimento de movimentação até que o líquido apresente um aspecto uniformemente branco e leitoso. Essa mistura é mais fácil quando a insulina estiver em temperatura ambiente. Complete as outras etapas de aplicação imediatamente.
- **Nas próximas injeções** mova o sistema de aplicação, com o cartucho dentro, para cima e para baixo entre as posições **a** e **b** (veja Figura B), pelo menos 10 vezes até que o líquido apresente um aspecto uniformemente branco e leitoso. Complete as outras etapas de aplicação imediatamente

Verifique se há pelo menos 12 unidades de insulina no cartucho para permitir a mistura. Se houver menos de 12 unidades, use um cartucho novo.



Como usar esta insulina

NovoMix® 30 deve ser administrado sob a pele (por via subcutânea). Nunca injete sua insulina diretamente na veia ou músculo.

Sempre alterne o local da injeção, para evitar reações localizadas na pele (veja o item 5. Reações Adversas). Os melhores locais para você aplicar a injeção são: a parte da frente da sua cintura (abdômen), as nádegas, a parte da frente de suas coxas ou a parte superior dos braços. Sua insulina agirá mais rapidamente se você injetá-la ao redor da cintura.

Como injetar esta insulina

- **Injetar a insulina** sob a pele. Use a técnica de injeção aconselhada pelo seu médico ou enfermeiro, e descrita no seu manual do sistema de aplicação.
- **Mantenha a agulha sob a pele** durante pelo menos 6 segundos para certificar-se de que a dose completa foi administrada.
- **Após cada injeção**, não se esqueça de retirar e descartar a agulha e guarde NovoMix® 30, sem a agulha acoplada. Caso contrário, o líquido poderá vaziar e gerar doses imprecisas.

Posologia:

A dosagem de NovoMix® 30 é individual e determinada de acordo com as necessidades do paciente. NovoMix® 30 apresenta um início de ação mais rápido do que a insulina humana bifásica e deve geralmente ser administrado imediatamente antes da refeição. Quando necessário, NovoMix® 30 pode ser administrado logo após a refeição.

A necessidade individual de insulina está usualmente entre 0,5 e 1,0 Unidade/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 de insulina endógena residual.

Os ajustes na dosagem podem ser necessários se os pacientes apresentarem um aumento na atividade física ou se houver alguma mudança nos hábitos alimentares. Exercícios realizados imediatamente após uma refeição podem aumentar o risco de hipoglicemia.

NovoMix® 30 Penfill® é administrado via subcutânea na coxa ou na parede abdominal. Se conveniente, a região do deltóide ou glútea pode ser utilizada. Os locais de injeção devem ser alternados dentro da mesma região. 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. A influência dos diferentes locais de injeção na absorção do NovoMix® 30 não foi investigada.

Em pacientes com diabetes Tipo 2, NovoMix® 30 pode ser administrado em monoterapia ou em combinação com metformina, quando a glicose sanguínea é inadequadamente controlada somente com metformina. A recomendação para iniciar a dose de NovoMix® 30 em combinação com metformina é 0,2 Unidade/kg/dia e deve ser ajustada dependendo da necessidade de cada indivíduo, baseado na resposta da glicose sanguínea.

Problemas renais ou hepáticos podem reduzir as necessidades de insulina do paciente.

Não existem estudos demonstrando a ação do NovoMix® 30 em crianças e adolescentes com menos de 18 anos.

NovoMix® 30 não deve ser administrado via intravenosa.

Siga a orientação de seu médico, respeitando sempre os horários, as doses e a duração do tratamento.

Não interrompa o tratamento sem o conhecimento do seu médico.

Não use o medicamento com o prazo de validade vencido. Antes de usar observe o aspecto do medicamento.

5. Reações adversas

Assim como qualquer medicamento, NovoMix® 30 pode causar efeitos colaterais, embora nem todos apresentem estes efeitos. O efeito colateral mais comum é a hipoglicemia (nível baixo de açúcar no sangue). Veja o que fazer em caso de hipoglicemia em

Advertências e Precauções no item **3. Riscos do Medicamento**.

Efeitos colaterais relatados como incomuns (menos de 1 em 100)

Problemas de visão: quando você iniciar o seu tratamento com insulina pela primeira vez, você poderá sofrer distúrbios da visão, mas a reação geralmente desaparece.

Alterações no local da injeção (Lipodistrofia): se você aplicar a injeção frequentemente no mesmo local, o tecido adiposo sob a pele neste local pode atrofiar (lipoatrofia) ou aumentar (lipohipertrofia). Alternar o local da injeção em cada aplicação pode ajudar a evitar estas alterações na pele. Se você observar marcas ou espessamento da pele no local da injeção, informe o seu médico ou enfermeiro, porque estas reações podem agravar-se ou podem alterar a absorção da insulina se você injetar nesse local.

Sinais de alergia: podem ocorrer reações no local de aplicação, tais como vermelhidão, inchaço, coceira (reações alérgicas locais). Essas reações geralmente desaparecem após algumas semanas de uso da sua insulina. Se não desaparecerem, procure seu médico.

Procure o médico imediatamente:

- Se os sinais de alergia se espalharem a outras partes do corpo; ou
- Se você se sentir mal repentinamente e começar a transpirar, começar a ficar enjoado (vômitos), tiver dificuldade em respirar, tiver um batimento cardíaco rápido, sentir tonturas.

Você pode ter uma reação alérgica grave muito rara ao NovoMix® 30 ou a um dos seus componentes (chamada de reação alérgica sistêmica). Consulte também as **Contra-Indicações** no item **3. Riscos do Medicamento**.

Retinopatia diabética: se você tem retinopatia diabética e o seu nível de glicose no sangue melhorar muito rapidamente, a retinopatia pode piorar. Pergunte ao seu médico sobre este assunto.

Articulações inchadas: quando você começa a usar insulina, a retenção de líquidos pode provocar edema ao redor dos tornozelos e de outras articulações. Normalmente, esta situação desaparece rapidamente.

Efeitos colaterais relatados raramente (menos de 1 em 1.000)

Neuropatia dolorosa: se o seu nível de glicose no sangue melhorar muito rapidamente, você pode apresentar dor relacionada ao nervo – isso é chamado de neuropatia dolorosa aguda e geralmente é passageira.

Se algum dos efeitos colaterais se agravar ou se você perceber quaisquer efeitos colaterais não mencionados nesta bula, informe o seu médico, enfermeiro ou farmacêutico.

6. Conduta em caso de superdose

Não é possível determinar uma superdose específica de insulina, entretanto, a hipoglicemia pode evoluir em etapas sequenciais, se você aplicar uma dose de insulina muito acima da sua necessidade.

- Episódios de hipoglicemia leve podem ser tratados pela administração oral de glicose ou produtos açucarados. Portanto, recomenda-se que o portador de diabetes carregue constantemente consigo produtos contendo açúcar.
- Episódios de hipoglicemia grave, nos quais você fique inconsciente, podem ser tratados com glucagon (0,5 a 1 mg) administrado por via intramuscular ou subcutânea, por uma pessoa habilitada, ou com glicose administrada intravenosamente por um médico. A glicose deverá também ser dada por via intravenosa, se você não responder à injeção de glucagon dentro de 10 a 15 minutos. Uma vez recobrada a consciência, recomenda-se a administração oral de carboidratos, para prevenir a reincidência.

7. Cuidados de conservação e uso

Não utilize NovoMix® 30 após o prazo de validade indicado no rótulo e na embalagem. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

Antes de ser utilizado, NovoMix® 30 Penfill® deve ser conservado sob refrigeração (temperatura entre 2 °C e 8 °C), distante do congelador. Não congele.

Depois de ser utilizado ou quando estiver prestes a ser utilizado, NovoMix® 30 Penfill® não deve ser guardado no refrigerador.

Após retirar NovoMix® 30 Penfill® do refrigerador, recomenda-se deixá-lo atingir a temperatura ambiente antes de agitar a insulina de acordo com as instruções para a primeira utilização. Ver item 4. Modo de Uso.

Você pode carregar NovoMix® 30 Penfill® com você e mantê-lo à temperatura ambiente (entre 15 °C e 30 °C) por até 4 semanas. Após este período, a insulina que estava em temperatura ambiente deverá ser descartada.

Mantenha sempre o cartucho dentro da embalagem quando não estiver usando, a fim de protegê-lo da luz.

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

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

Este medicamento, depois de aberto, somente poderá ser consumido em 28 dias.

III. Informações técnicas

1. Características farmacológicas

Propriedades farmacodinâmicas

NovoMix® 30 é uma suspensão bifásica de insulina asparte (análogo de insulina humana de ação rápida) e insulina asparte cristalizada com protamina (análogo de insulina humana de ação intermediária).

O efeito hipoglicemiante da insulina no sangue ocorre quando as moléculas facilitam a reabsorção de glicose, ligando-se aos receptores de insulina nos músculos e células gordurosas – 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 antes da refeição) quando comparado à insulina humana solúvel. A fase cristalina (70 %) consiste de insulina asparte cristalizada com protamina, 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.

Os dados pré-clínicos obtidos com a insulina asparte não revelam nenhum risco especial para os seres humanos, com base em estudos convencionais de farmacologia de segurança, toxicidade de dose repetida, genotoxicidade e toxicidade para a reprodução.

Em testes *in vitro*, incluindo ligação à insulina e sítios receptores de fator de crescimento semelhante à insulina (IGF-1) e efeitos sobre o crescimento de células, a insulina asparte se comportou de modo muito semelhante à insulina humana.

Estudos demonstraram também que a dissociação da ligação ao receptor de insulina da insulina asparte é equivalente à insulina humana.

Em um estudo de 3 meses em pacientes com diabetes Tipo 1 e Tipo 2, NovoMix® 30 demonstrou equivalência no controle da hemoglobina glicada quando comparada ao tratamento com insulina humana bifásica 30. A insulina asparte é equipotente à insulina humana considerando-se a base molar.

Em um estudo, 341 pacientes com diabetes Tipo 2 foram randomizados para o tratamento somente com NovoMix® 30 ou em combinação com metformina, ou metformina juntamente com sulfoniluréia. A variável de eficácia primária, HbA_{1c} após 16 semanas de tratamento, não foi diferente entre pacientes tratados com NovoMix® 30

combinado com metformina e pacientes tratados com metformina mais sulfoniluréia. Neste estudo, 57 % dos pacientes apresentavam um valor basal de HbA_{1c} acima de 9 %. Nestes pacientes o tratamento com NovoMix® 30 em combinação com metformina resultou em significativa redução da HbA_{1c} em comparação à metformina em combinação com sulfoniluréia.

Propriedades farmacocinéticas

Na insulina asparte a substituição do aminoácido prolina pelo ácido aspártico na posição B28 reduz a tendência à formação de hexâmeros na fração solúvel do NovoMix® 30, quando comparado com a insulina humana solúvel. A insulina asparte na fase solúvel de NovoMix® 30 compreende 30% da insulina total. Esta 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 cristalina como insulina asparte cristalizada com protamina. Esta 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 sadios, uma concentração sérica máxima média de 140 ± 32 pmol/L foi obtida em cerca de 60 minutos após uma dose subcutânea de 0,20 U/kg de peso corporal. A meia-vida ($t_{1/2}$) do NovoMix® 30, refletindo a taxa de absorção da fração ligada de protamina, foi de aproximadamente 8-9 horas. Os níveis séricos da insulina retornaram aos valores basais 15-18 horas após uma dose subcutânea. Em pacientes com diabetes Tipo 2, a concentração máxima foi alcançada em cerca de 95 minutos após a administração da dose e concentrações bem acima de zero foram medidas pelo menos 14 horas após a dose.

A farmacocinética do NovoMix® 30 não foi investigada em idosos, crianças ou pacientes com disfunção renal ou hepática.

2. Resultado de eficácia

Dados de segurança pré-clínica

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 de ligação ao receptor de insulina asparte é equivalente à insulina humana. Estudos de toxicidade aguda de um mês e doze meses com insulina asparte não produziram efeitos tóxicos clinicamente relevantes.

3. Indicações

NovoMix® 30 é indicado para o tratamento de portadores de diabetes mellitus.

4. Contra-indicações

- Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes.
- Hipoglicemia.

5. Modo de usar e cuidados de conservação depois de aberto

Os cartuchos Penfill® foram desenvolvidos para serem usados com os sistemas de aplicação (dispositivos duráveis para utilização repetida) de insulina e agulhas da Novo Nordisk. As instruções detalhadas que acompanham o cartucho e o sistema de aplicação devem ser seguidas. NovoMix® 30 Penfill® é para uso individual. O cartucho não deve ser preenchido novamente. A necessidade de agitar a suspensão de NovoMix® 30 imediatamente antes do uso, deve ser salientada para o paciente. A suspensão deve ter aspecto uniformemente branco e leitoso. O paciente deve ser orientado a descartar a

agulha após cada injeção. O produto não utilizado ou os resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

Se o paciente for tratado com NovoMix® 30 Penfill® e outro cartucho de insulina, dois sistemas de aplicação de insulina devem ser utilizados, um para cada tipo de insulina.

Conservar NovoMix® 30 Penfill® sob refrigeração (temperatura entre 2 °C e 8 °C). Após retirar o produto do refrigerador, recomenda-se deixá-lo atingir a temperatura ambiente antes de fazer a ressuspensão.

Depois de aberto NovoMix® 30 Penfill® pode ser mantido em temperatura ambiente (entre 15 °C e 30 °C) por até 4 semanas. Após este período, a insulina que estava em temperatura ambiente deverá ser descartada. Não refrigerar. Manter o cartucho dentro da embalagem externa a fim de proteger o produto da luz.

Antes de utilizar NovoMix® 30

- **Verificar o rótulo** para ter certeza de que é o tipo de insulina correto;
- **Verificar sempre** o cartucho, incluindo o êmbolo de borracha. Não utilizar o cartucho se houver algum dano visível ou se existir uma lacuna entre o êmbolo de borracha e a faixa do rótulo branco. Consultar o manual de instruções do sistema de aplicação para obter mais informações;
- **Desinfetar** a membrana de borracha;
- **Usar sempre uma agulha nova** a cada injeção para evitar a contaminação.

NovoMix® 30 não deve ser utilizado

- **Em bombas de infusão de insulina;**
- **Se o cartucho ou o dispositivo contendo o cartucho tiver sofrido uma queda, estiver danificado ou esmagado**, pois há um risco de vazamento da insulina;
- **Se não foi armazenado corretamente** ou se foi congelado;
- **Se a insulina não estiver uniformemente branca e leitosa** após ser agitada;
- **Se grânulos de material estiverem presentes** ou se partículas brancas sólidas estiverem aderidas ao fundo ou na parede do cartucho, dando uma aparência de congelado.

Para modo correto e preparo, manuseio e aplicação, vide item “4. Modo de uso” em “II. Informações ao paciente”.

NovoMix® 30 deve ser administrado sob a pele (via subcutânea). Nunca injetar a insulina diretamente na veia ou músculo.

Sempre alternar o local da injeção, para evitar reações localizadas na pele. Os melhores locais para a aplicação da injeção são: a parte da frente da cintura (abdômen), nádegas, a parte da frente das coxas ou a parte superior dos braços. A insulina agirá mais rapidamente se for injetada ao redor da cintura.

Como injetar esta insulina

- Injetar a insulina sob a pele. Usar a técnica de injeção descrita no manual do sistema de aplicação.
- Manter a agulha sob a pele durante pelo menos 6 segundos para certificar que a dose completa foi administrada.
- Após cada injeção, não esquecer de retirar e descartar a agulha. Caso contrário o líquido poderá vazar e gerar doses imprecisas.

6. Posologia

A dosagem de NovoMix® 30 é individual e determinada de acordo com as necessidades do paciente. NovoMix® 30 apresenta um início de ação mais rápido do que a insulina humana bifásica e deve geralmente ser administrado imediatamente antes da refeição. Quando necessário, NovoMix® 30 pode ser administrado logo após a refeição.

A necessidade individual de insulina está usualmente entre 0,5 e 1,0 Unidade/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 de insulina endógena residual.

Os ajustes na dosagem podem ser necessários se os pacientes apresentarem um aumento na atividade física ou se houver alguma mudança nos hábitos alimentares. Exercícios realizados imediatamente após uma refeição podem aumentar o risco de hipoglicemia.

NovoMix® 30 Penfill® é administrado via subcutânea na coxa ou na parede abdominal. Se conveniente, a região do deltóide ou glútea pode ser utilizada. Os locais de injeção devem ser alternados dentro da mesma região. 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. A influência dos diferentes locais de injeção na absorção do NovoMix® 30 não foi investigada.

Em pacientes com diabetes Tipo 2, NovoMix® 30 pode ser administrado em monoterapia ou em combinação com metformina, quando a glicose sanguínea é inadequadamente controlada somente com metformina. A recomendação para iniciar a dose de NovoMix® 30 em combinação com metformina é 0,2 Unidade/kg/dia e deve ser ajustada dependendo da necessidade de cada indivíduo, baseado na resposta da glicose sanguínea.

Problemas renais ou hepáticos podem reduzir as necessidades de insulina do paciente.

Não existem estudos demonstrando a ação do NovoMix® 30 em crianças e adolescentes com menos de 18 anos.

NovoMix® 30 não deve ser administrado via intravenosa.

7. Advertências e Precauções

O uso de doses inadequadas ou a interrupção do tratamento, especialmente nos diabéticos insulino-dependentes, pode levar a uma hiperglicemia e cetoacidose diabética, condições que são potencialmente fatais.

A omissão planejada ou não de uma refeição ou o exercício físico extenuante pode levar à hipoglicemia. Comparado com a insulina humana bifásica, NovoMix® 30 pode apresentar um efeito hipoglicemiante mais acentuado de 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 glicose sanguínea está muito aprimorado, 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.

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.

NovoMix® 30 deve ser administrado imediatamente com 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, geralmente aumentam as necessidades de insulina do paciente.

Quando os pacientes são transferidos entre diferentes tipos de produtos contendo 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 novo tipo ou marca de insulina deve ser feita sob estrita supervisão médica. Mudanças na concentração, marca (fabricante), tipo, origem (animal, humana, análogo de insulina humana) e/ou método de fabricação (DNA recombinante versus insulina de origem animal) podem resultar na necessidade de uma

mudança de dose. Os pacientes que utilizam NovoMix® 30 podem precisar de uma mudança na dose em relação àquela usada com as suas insulinas habituais. Se for necessário um ajuste posológico, este pode ser feito com a primeira dose ou durante as primeiras semanas ou meses. O ajuste da dose pode também ser necessário se os pacientes aumentarem a atividade física ou alterarem a sua dieta habitual. O exercício físico feito imediatamente após uma refeição pode aumentar o risco de hipoglicemia.

As suspensões de insulina não podem ser utilizadas em bombas de infusão de insulina. Como acontece com qualquer terapêutica insulínica, podem ocorrer reações no local da injeção que incluem dor, prurido, urticária, inchaço e inflamação. A rotação contínua do local de injeção dentro de uma determinada área pode ajudar a reduzir ou prevenir estas reações. As reações geralmente desaparecem em alguns dias ou algumas 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 combinado 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.

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. Isto é particularmente importante para aqueles pacientes que apresentam sinais de alerta da hipoglicemia reduzidos ou ausentes, ou apresentam episódios frequentes de hipoglicemia.

A conveniência de dirigir deve ser considerada nestas circunstâncias.

Gravidez e lactação

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

Os estudos de reprodução animal não demonstraram qualquer diferença entre a insulina asparte e a insulina humana com relação à embriotoxicidade ou teratogenicidade.

Em geral, recomenda-se monitoramento e controle intensificado da glicose sanguínea 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 retornam rapidamente aos níveis de pré-gravidez.

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

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

8. Uso em idosos, crianças e outros grupos de risco

A farmacocinética do NovoMix® 30 não foi estudada em pessoas idosas ou pacientes com insuficiência renal ou hepática. A insuficiência renal ou hepática pode reduzir as necessidades de insulina.

Não existem estudos demonstrando a ação de NovoMix® 30 em crianças e adolescentes com menos de 18 anos.

9. Interações medicamentosas

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

As seguintes substâncias podem reduzir as necessidades de insulina do paciente: fármacos antidiabéticos orais (ADO), inibidores da monoamina oxidase (IMAO), agentes beta-bloqueadores adrenérgicos não-seletivos, inibidores da enzima conversora de angiotensina (ECA), salicilatos, álcool, esteróides anabolizantes e sulfonamidas.

As seguintes substâncias podem aumentar as necessidades de insulina do paciente: contraceptivos orais, tiazidas, glicocorticóides, hormônios da tireóide, simpatomiméticos, hormônio do crescimento e danazol.

Agentes beta-bloqueadores podem mascarar os sintomas da hipoglicemia e retardar a sua recuperação.

A octreotida e a lanreotida podem tanto reduzir como aumentar as necessidades de insulina.

O álcool pode intensificar e prolongar o efeito hipoglicemiante da insulina.

10. Reações adversas

As reações adversas à droga, observadas em pacientes usando NovoMix® 30, são principalmente dose-dependentes e devidas ao efeito farmacológico da insulina. Assim como ocorre com outros produtos contendo insulina, em geral, a hipoglicemia é o efeito indesejável que acontece com maior frequência. Isto pode ocorrer se a dose de insulina for muito alta em relação à necessidade e, portanto requer uma atenção especial durante a intensificação da dose.

A hipoglicemia grave pode levar à inconsciência e/ou convulsões, podendo resultar em dano permanente ou temporário da função cerebral ou mesmo morte.

Em estudos clínicos e durante o uso comercial, a frequência de reações adversas varia com a população de pacientes e regime posológico. Por esse motivo, nenhuma frequência específica pode ser apresentada.

Durante estudos clínicos, as taxas gerais de hipoglicemia não diferiram entre os pacientes tratados com insulina asparte comparado à insulina humana.

As frequências das reações adversas obtidas a partir de estudos clínicos, que por um consenso geral são consideradas como relacionadas à insulina asparte, estão listadas abaixo.

As frequências são definidas como: "incomum" ($> 1/1.000$, $< 1/100$) e "rara" ($> 1/10.000$, $< 1/1.000$). Casos espontâneos isolados são apresentados como "raríssimos", definidos como $< 1/10.000$, incluindo relatos isolados.

Dentro de cada grupo de frequência, os efeitos indesejáveis são apresentados em ordem decrescente de gravidade.

Distúrbios do sistema imune

Urticária, erupções cutâneas – Incomum

Reações anafiláticas – Raríssimas

Os sintomas de hipersensibilidade generalizada podem incluir erupção cutânea, prurido, edema, desarranjo gastrointestinal, edema angioneurótico, dificuldade respiratória, palpitações e redução da pressão arterial. As reações de hipersensibilidade generalizada são potencialmente fatais.

Distúrbios do sistema nervoso

Neuropatia periférica – Rara

A melhora rápida do controle glicêmico pode estar associada a uma condição designada "neuropatia dolorosa aguda", que normalmente é reversível.

Distúrbios visuais

Distúrbios de refração - Incomuns

Anormalidades de refração podem ocorrer após o início da terapia com insulina. Estes sintomas são normalmente de natureza transitória.

Retinopatia diabética - Incomum

Um controle glicêmico aprimorado de longo prazo diminui o risco de progressão da retinopatia diabética. Entretanto, a intensificação da terapia com insulina com melhora súbita do controle glicêmico pode estar associada com o agravamento temporário da retinopatia diabética.

Afecções da Pele e dos tecidos subcutâneos

Lipodistrofia - Incomum

Pode ocorrer lipodistrofia no local da injeção em consequência de não se alternar os locais de injeção dentro de uma área.

Hipersensibilidade Local - Incomum

Reações de hipersensibilidade local tais como vermelhidão, edema e prurido no local da injeção, podem ocorrer durante o tratamento com insulina. Estas reações geralmente são transitórias e normalmente desaparecem com a continuidade do tratamento.

Distúrbios gerais e condições do local de administração

Edema - Incomum

Pode ocorrer edema no início da terapia com insulina. Este sintoma é normalmente de natureza transitória.

11. Superdose

Não é possível determinar uma superdose específica de insulina, entretanto, a hipoglicemia pode evoluir em etapas sequenciais, se altas doses relativas às necessidades do paciente são administradas:

- Episódios de hipoglicemia leve podem ser tratados pela administração oral de glicose ou produtos açucarados. Portanto, recomenda-se que o paciente diabético sempre carregue consigo produtos contendo açúcar.
- Episódios de hipoglicemia grave, no qual o paciente fica inconsciente, podem ser tratados com glucagon (0,5 a 1 mg), administrado via intramuscular ou subcutânea por uma pessoa habilitada, ou com glicose administrada via intravenosa por um médico. A glicose também deve ser administrada via intravenosa, se o paciente não responder à injeção de glucagon dentro de 10 a 15 minutos. Uma vez recobrada a consciência, recomenda-se a administração oral de carboidratos, para prevenir a reincidência.

12. Armazenagem

Conservar sob refrigeração (temperatura entre 2 °C e 8 °C), distante do congelador. Não congelar.

Quando NovoMix® 30 Penfill® estiver em uso ou for transportado como uma reserva poderá ser mantido em temperatura ambiente (entre 15 °C e 30 °C) por até 4 semanas. Após este período, a insulina que estava em temperatura ambiente deverá ser descartada. Não refrigerar. Manter o cartucho dentro da embalagem externa a fim de protegê-lo da luz.

Após retirar NovoMix® 30 Penfill® do refrigerador, recomenda-se a deixá-lo atingir a temperatura ambiente antes de ressuspender a insulina.

Para data de fabricação, validade e número de lote, vide embalagem e rótulo.

IV. Dizeres Legais

Registro MS: 1.1766.0017

Farmacêutico responsável:

Luciane M. H. Fernandes – CRF-PR 6002

Fabricado por:

Novo Nordisk A/S

DK-2880 Bagsvaerd, Dinamarca

Importado e distribuído por:

Novo Nordisk Farmacêutica do Brasil Ltda.

Rua Prof. Francisco Ribeiro, 683

CEP: 83707-660 – Araucária – PR

C.N.P.J.: 82.277.955/0001-55

Disk Novo Nordisk: 0800 144488

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

NovoMix® e Penfill® são marcas de propriedade da Novo Nordisk A/S.

©2003/2011

Novo Nordisk A/S

(8-0940-68-089-2)