

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

NovoMix[®] 30 Penfill[®] Suspensión inyectable 100 U/mL^{***} en un dispositivo prellenado.

2. Composición cualitativa y cuantitativa

1 mL ^{***} de la suspensión contiene 100 Unidades de insulina asparta soluble*/insulina asparta cristalizada con protamina* en una proporción de 30/70 (que equivale a 3,5 mg).

1 dispositivo prellenado contiene 3 mL ^{***} que equivalen a 300 Unidades.

*Insulina asparta elaborada mediante tecnología de ADN recombinante en *Saccharomyces cerevisiae*.

3. Forma farmacéutica: Suspensión inyectable blanca en cartucho Penfill[®].

4.1 Indicaciones terapéuticas: Tratamiento de pacientes con diabetes mellitus que requieren insulina.

4.2 Posología

La administración de las dosis de NovoMix[®] 30 es individual y se determina conforme a las necesidades del paciente. Se recomienda realizar un monitoreo de la glucosa en sangre ajustes de dosis de insulina para lograr un óptimo control glucémico.

En los pacientes con diabetes tipo 2, NovoMix[®] 30 se puede administrar como monoterapia. NovoMix[®] 30 también se puede administrar en combinación con antidiabéticos orales y/o agonistas del receptor GLP-1.

Cómo comenzar

Pacientes que nunca recibieron insulina: En los pacientes con diabetes tipo 2, la dosis inicial recomendada de NovoMix[®] 30 es de 6 U a la hora del desayuno y 6 U a la hora de la cena (la comida de la noche). Sin embargo, también se puede iniciar una vez al día con 12 U a la hora de la cena (la comida de la noche).

Cómo cambiar de tratamiento

Cuando se transfiera a un paciente del tratamiento con insulina humana bifásica a NovoMix[®] 30, comenzar con la misma dosis y el mismo régimen. Luego ajustar de acuerdo con las necesidades individuales (ver *Las siguientes pautas para el ajuste*). Al igual que con todos los productos que contienen insulina, se recomienda realizar un estricto monitoreo del nivel de glucosa durante el cambio y las primeras semanas (ver *Cambio desde otros productos que contienen insulina*).

Cómo intensificar la dosis

NovoMix[®] 30 se puede intensificar de una vez al día a dos veces al día. Cuando se utiliza NovoMix[®] 30 una vez al día, en general se recomienda pasar a la administración dos veces al día cuando se llega a las 30 unidades dividiendo la dosis en dos dosis iguales a la hora del desayuno y la cena (50:50).

De NovoMix[®] 30 dos veces al día a tres veces al día: la dosis de la mañana se puede dividir en dos, a la hora del desayuno y a la hora del almuerzo (administración tres veces al día).

Cómo ajustar la dosis

REF. MT1326572/20 REG. ISP N° B-1897/20
FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
NOVOMIX 30 RECOMBINANTE SUSPENSIÓN INYECTABLE 100 U/mL

- Ajustar la dosis de NovoMix[®] 30 en base al nivel de glucosa en sangre antes de la comida más bajo de los tres días previos.
- Siempre cambiar la dosis de la hora de la comida antes de la medición.
- Se puede ajustar la dosis una vez por semana hasta alcanzar el nivel de HbA_{1c} deseado.
- No se debe aumentar la dosis si se presenta hipoglucemia dentro de estos días.
- Puede ser necesario ajustar la dosis si los pacientes realizan una mayor actividad física, si cambian la dieta habitual o durante enfermedades concomitantes.

La siguiente es la pauta recomendada para el ajuste de la dosis:

Nivel de glucosa en sangre antes de la comida		Ajuste de la dosis de NovoMix [®] 30
< 4,4 mmol/l	< 80 mg/dl	- 2 U
4,4 – 6,1 mmol/l	80 – 110 mg/dl	0
6,2 – 7,8 mmol/l	111 – 140 mg/dl	+ 2 U
7,9 – 10 mmol/l	141 – 180 mg/dl	+ 4 U
> 10 mmol/l	> 180 mg/dl	+ 6 U

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.

Poblaciones especiales

Al igual que con todos los productos que contienen insulina, en las poblaciones especiales, se debe intensificar el monitoreo de la glucosa y ajustar la dosis de insulina asparta en forma individual.

Personas de edad avanzada: NovoMix[®] 30 se puede utilizar en pacientes de edad avanzada; no obstante, existe limitada experiencia con el uso de NovoMix[®] 30 en combinación con ADO en pacientes mayores de 75 años.

Insuficiencia hepática y renal: La insuficiencia hepática o renal puede reducir los requerimientos de insulina del paciente.

Población pediátrica: NovoMix[®] 30 se puede utilizar en niños y adolescentes a partir de los 10 años de edad cuando se prefiere la insulina premezclada. Existen datos clínicos limitados sobre niños de entre 6 - 9 años (ver *Propiedades farmacodinámicas*).

No hay datos disponibles para NovoMix 30 en niños bajo los 6 años de edad.

Método de administración

NovoMix[®] 30 se administra por vía subcutánea solamente. NovoMix[®] 30 no debe administrarse por vía endovenosa, ya que puede provocar hipoglucemia grave. Se debe evitar la administración intramuscular. NovoMix[®] 30 no debe utilizarse en bombas de infusión de insulina.

NovoMix[®] 30 se administra por vía subcutánea solamente. NovoMix 30 no debe administrarse por vía endovenosa, ya que puede provocar hipoglucemia grave. Se debe evitar la administración intramuscular. NovoMix 30 no debe utilizarse en bombas de perfusión de insulina.

NovoMix 30 se administra por vía subcutánea mediante una inyección en el muslo o la pared abdominal. Si fuera conveniente, se puede inyectar en la región glútea o deltoide. Siempre se deben rotar los sitios de inyección dentro de la misma región a fin de reducir el riesgo de lipodistrofia. Al igual que con todos los productos que contienen insulina, la duración de la acción variará de acuerdo con la dosis, el sitio de la inyección, el flujo sanguíneo, la temperatura y el nivel de actividad física.

NovoMix[®] 30 tiene un inicio de acción más rápido que la insulina humana bifásica y en general debe administrarse inmediatamente antes de la comida. Cuando fuera necesario, NovoMix[®] 30 se puede administrar poco después de una comida.

4.3 Contraindicaciones

Hipersensibilidad a la insulina asparta o a cualquiera de sus excipientes (ver *Lista de excipientes*).

4.4 Advertencias especiales y precauciones para su uso

Antes de viajar por diferentes zonas con diferentes usos horarios, el paciente debe procurar asesoramiento médico ya que esto puede significar que el paciente tenga que recibir la insulina y las comidas a distintas horas.

Hiper glucemia (alto nivel de azúcar en sangre)

La administración de dosis inadecuadas o la interrupción del tratamiento, especialmente en la diabetes tipo 1, pueden producir hiper glucemia y cetoacidosis diabética. Generalmente los primeros síntomas de hiper glucemia se desarrollan en forma gradual a lo largo de un período de horas o días. Incluyen sed, mayor frecuencia de micción, náuseas, vómitos, somnolencia, piel seca enrojecida, sequedad bucal, pérdida del apetito, así como olor a acetona en el aliento. En la diabetes tipo 1, los eventos hiperglucémicos no tratados eventualmente producen cetoacidosis diabética, que puede ser letal.

Hipoglucemia (bajo nivel de azúcar en sangre)

La omisión de una comida o la realización de alguna actividad física extenuante no planificada pueden causar hipoglucemia. La hipoglucemia puede presentarse si la dosis de insulina es demasiado alta respecto de la necesidad de insulina (ver *Efectos no deseados y Sobredosis*).

En comparación con la insulina humana bifásica, NovoMix[®] 30 puede tener un efecto reductor del nivel de glucosa más pronunciado hasta 6 horas después de la inyección. Es posible que sea necesario compensar esto en cada paciente en forma individual, mediante el ajuste de la dosis de insulina y/o la ingesta de alimentos.

Los pacientes en los cuales el control de la glucosa en sangre ha mejorado notablemente, por ejemplo, con la intensificación de la terapia con insulina, pueden presentar un cambio en los síntomas de advertencia habituales de la hipoglucemia y se les debe dar recomendaciones al respecto. Los síntomas de advertencia habituales pueden desaparecer en los pacientes con diabetes de larga data.

El control más estricto de los niveles de glucosa puede aumentar la posibilidad de detectar episodios hipoglucémicos y, por lo tanto, exigir especial atención durante la intensificación de la dosis como se detalla en la sección *Posología*.

Hipokalemia

La hipokalemia se encuentra entre los principales efectos adversos asociados al uso de todas las insulinas. Deben tomarse los resguardos correspondientes en pacientes que se encuentran en

ayuno, padezcan de neuropatía autónoma o se encuentren utilizando medicamentos que reduzcan los niveles séricos de potasio.

Dado que NovoMix® 30 debe administrarse en relación inmediata con las comidas, el rápido inicio de la acción debe tenerse en cuenta en los pacientes con enfermedades o medicamentos concomitantes de los cuales se podría esperar una absorción más lenta de los alimentos.

Las enfermedades concomitantes, especialmente las infecciones y las condiciones febriles, en general aumentan los requerimientos de insulina del paciente. Las enfermedades concomitantes en riñones, hígado o que afectan a las glándulas suprarrenales, pituitaria o tiroidea pueden exigir cambios en la dosis de insulina.

Cuando los pacientes cambian a distintos tipos de productos que contienen insulina, los síntomas de advertencia tempranos de hipoglucemia pueden cambiar o atenuarse respecto de los que se presentaron con la insulina utilizada previamente.

Cambio desde otros productos que contienen insulina

El cambio de un paciente a otro tipo o marca de insulina debe hacerse bajo estricta supervisión médica. Los cambios de concentración, marca (fabricante), tipo, origen (insulina humana, análogo de la insulina) y/o método de elaboración pueden generar la necesidad de cambiar la dosis. Los pacientes que cambiaron a NovoMix® 30 que recibían otro tipo de insulina pueden requerir un mayor número de inyecciones diarias o un cambio en la dosis respecto de la utilizada con los productos habituales que contenían insulina. En caso de requerirse un ajuste, éste puede realizarse con la primera dosis o durante las primeras semanas o meses.

Reacciones en el sitio de la inyección

Al igual que con cualquier terapia con insulina, pueden presentarse reacciones en el sitio de la inyección que incluyen dolor, enrojecimiento, sarpullido, inflamación, hematomas, hinchazón y picazón. La rotación constante del sitio de la inyección dentro de un área determinada reduce el riesgo de desarrollar estas reacciones. Las reacciones generalmente se resuelven en unos pocos días o semanas. En raras ocasiones, las reacciones en el sitio de la inyección pueden requerir la interrupción de NovoMix® 30.

Combinación de tiazolidinedionas y productos medicinales que contienen insulina

Se han informado casos de insuficiencia cardíaca congestiva cuando se utilizaron tiazolidinedionas en combinación con insulina, especialmente en pacientes con factores de riesgo de desarrollar insuficiencia cardíaca congestiva. Esto debe tenerse en cuenta si se considera el tratamiento combinado con tiazolidinedionas y productos medicinales que contienen insulina. Si se utiliza la combinación, se deberá observar a los pacientes a fin de detectar signos y síntomas de insuficiencia cardíaca congestiva, aumento de peso y edema. Se deberán interrumpir las tiazolidinedionas si se presenta algún tipo de deterioro de los síntomas cardíacos.

Evitación de confusiones accidentales/errores de medicación

Se debe indicar a los pacientes que antes de cada inyección comprueben siempre la etiqueta de 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 productos medicinales y otras formas de interacción

Se sabe que un número determinado de productos medicinales interactúan con el metabolismo de la glucosa.

Las siguientes sustancias pueden reducir los requerimientos de insulina del paciente:

Productos antidiabéticos orales, agonistas del receptor GLP-1, inhibidores de la monoaminoxidasa (IMAO), betabloqueadores, inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (ECA), salicilatos, esteroides anabólicos y sulfonamidas.

Las siguientes sustancias pueden aumentar la necesidad de insulina del paciente:

Anticonceptivos orales, tiazidas, glucocorticoides, hormonas tiroideas, simpatomiméticos, hormona de crecimiento y danazol.

Los agentes betabloqueadores pueden enmascarar los síntomas de hipoglucemia.

El octreotida/lanreotida pueden tanto aumentar como disminuir los requerimientos de insulina.

El consumo de alcohol puede intensificar o reducir los efectos hipoglucémicos de la insulina.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Existe limitada experiencia clínica con NovoMix® 30 en el embarazo. NovoMix® 30 no se ha investigado en mujeres embarazadas. Sin embargo, los datos de dos estudios clínicos controlados randomizados (157 y 14 embarazos expuestos a insulina asparta respectivamente, en un régimen de bolo basal) no indican la aparición de efectos adversos de la insulina asparta en el embarazo o en la salud del feto/neonato en comparación con la insulina humana soluble.

En general, se recomienda un control más intenso de la glucosa en sangre y el monitoreo de la mujer embarazada con diabetes durante todo el embarazo y cuando se contemple la posibilidad de un embarazo. Por lo general, los requerimientos de insulina disminuyen en el primer trimestre y aumentan luego durante el segundo y el tercer trimestre. Después del parto, la necesidad de insulina normalmente vuelve rápidamente a los valores previos al embarazo.

No hay restricciones sobre el tratamiento con NovoMix® 30 durante la lactancia. El tratamiento con insulina de la madre que está en período de lactancia no presenta riesgos para el bebé. Sin embargo, probablemente haya que ajustar la dosis de NovoMix® 30. **Los estudios de reproducción en animales no han revelado diferencias entre la insulina asparta y la humana en relación a la fertilidad.**

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La capacidad del paciente para concentrarse y reaccionar puede verse deteriorada como consecuencia de una hipoglucemia. Esto puede constituir un riesgo en aquellas situaciones en las cuales estas capacidades tienen especial importancia (por ejemplo, conducir un vehículo u operar maquinarias).

Se debe advertir a los pacientes que adopten precauciones para evitar la hipoglucemia mientras conducen u operan una maquinaria. Esto es particularmente importante en quienes presentan reducción o ausencia de consciencia de los signos de advertencia de la hipoglucemia o que tienen frecuentes episodios de hipoglucemia. Se debe tener en cuenta la conveniencia de conducir u operar una maquinaria en estas circunstancias.

4.8 Efectos no deseados

a. Resumen del perfil de seguridad

Las reacciones adversas observadas en los pacientes que utilizan NovoMix® se deben principalmente al efecto farmacológico de la insulina **asparta**.

La reacción adversa informada con mayor frecuencia durante el tratamiento es la hipoglucemia. Las frecuencias de la hipoglucemia varían según la población de pacientes, los regímenes de dosis y el nivel de control glucémico, ver la sección c. *Descripción de reacciones adversas seleccionadas*, a continuación.

Al comienzo del tratamiento con insulina, pueden presentarse anomalías de refracción, edema y reacciones en el sitio de la inyección (dolor, enrojecimiento, sarpullido, inflamación, hematomas, hinchazón y picazón en el sitio de la inyección). Estas reacciones en general son de carácter transitorio. La rápida mejoría del control del nivel de glucosa en sangre puede estar asociada a neuropatía dolorosa aguda, que con frecuencia es reversible. La intensificación de la terapia con insulina con una abrupta mejoría del control glucémico puede estar asociada a un empeoramiento temporario de la retinopatía diabética, mientras que el mejor control glucémico a largo plazo disminuye el riesgo de progresión de la retinopatía diabética.

b. Lista tabulada de reacciones adversas

Las reacciones adversas que se enumeran a continuación se basan en los datos de estudios clínicos y están clasificadas de acuerdo con la Clase de sistema orgánico del MedDRA. Las categorías de la frecuencia se definen de acuerdo con la siguiente convención: Muy común ($\geq 1/10$); común ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco común ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$); raro ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$); muy raro ($< 1/10.000$); desconocido (no se puede estimar a partir de los datos disponibles).

Trastornos del sistema inmune	Poco común – Urticaria, exantema, erupciones
	Muy raro – Reacciones anafilácticas*
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Muy común – Hipoglucemia*
Trastornos del sistema nervioso	Raro – Neuropatía periférica (neuropatía dolorosa)
Trastornos en los ojos	Poco común – Trastornos de la refracción
	Poco común – Retinopatía diabética
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Poco común – Lipodistrofia*
Trastornos generales y condiciones del sitio de administración	Poco común – Reacciones en el sitio de inyección
	Poco común – Edema

* ver la sección c

c. Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Reacciones anafilácticas

La aparición de reacciones generalizadas de hipersensibilidad (que incluyen exantema cutáneo generalizado, picazón, sudoración, malestar gastrointestinal, edema angioneurótico, dificultades para respirar, palpitations y disminución de la tensión arterial) es muy **poco frecuente** ~~rara~~ pero puede ser potencialmente mortal.

Hipoglucemia

La reacción adversa informada con mayor frecuencia es la hipoglucemia. Puede presentarse si la dosis de insulina es demasiado alta respecto de la necesidad de insulina **del paciente**. La hipoglucemia grave puede causar inconsciencia y/o convulsiones y puede dar origen a un deterioro temporal o permanente de la función cerebral o incluso la muerte. Los síntomas de hipoglucemia en general se presentan de manera repentina. Pueden incluir sudoración fría, piel pálida y fría, fatiga, nerviosismo o temblores, ansiedad, cansancio o debilidad inusual, confusión, dificultad para concentrarse, somnolencia, exceso de apetito, cambios en la visión, dolor de cabeza, náuseas y palpitations. En los estudios clínicos, la frecuencia de hipoglucemia varió según la población de pacientes, los regímenes de dosis y el nivel de control glucémico. Durante los estudios clínicos, los índices generales de hipoglucemia no difirieron entre los pacientes tratados con insulina asparta en comparación con la insulina humana.

Lipodistrofia

Lipodistrofia (incluyendo lipohipertrofia, lipoatrofia) puede ocurrir en el sitio de inyección. Una rotación continua del sitio de inyección dentro del área particular reduce el riesgo del desarrollo de esas 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.

Sobredosis

No se puede definir una sobredosis específica para la insulina, sin embargo, se puede desarrollar hipoglucemia durante estadios secuenciales si se administran dosis demasiado altas respecto de la necesidad del paciente:

- Los episodios hipoglucémicos leves se pueden tratar con la administración oral de glucosa o productos con azúcar. Por lo tanto, se recomienda que el paciente con diabetes siempre lleve consigo productos que contengan azúcar.
- Los episodios hipoglucémicos graves, en los que el paciente queda inconsciente, se pueden tratar con glucagón (0,5 a 1 mg) por vía intramuscular o subcutánea administrado por una persona capacitada, o con glucosa por vía endovenosa administrada por un profesional de la salud. Debe administrarse glucosa por vía endovenosa si el paciente no responde al glucagón dentro de los 10 a 15 minutos. Al recuperar la consciencia, se recomienda administrar al paciente carbohidratos orales para prevenir una recaída.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

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

NovoMix® 30 es una suspensión de insulina asparta bifásica soluble (análogo de la insulina de acción rápida) e insulina asparta cristalizada con protamina (análogo de la insulina de acción intermedia). La suspensión contiene insulina asparta de acción rápida y de acción intermedia en una proporción de 30/70. La insulina asparta es equivalente a la insulina humana en términos molares.

Mecanismo de acción

El efecto reductor del nivel de glucosa en sangre de la insulina asparta se debe a que se facilita la captación de glucosa después de que la insulina se une a los receptores en las células musculares y **células adiposas al mismo tiempo que inhibe** la producción de glucosa desde el hígado.

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 se inyecta NovoMix® 30 por vía subcutánea, el inicio de la acción se produce dentro de los 10 a 20 minutos de la inyección. El efecto máximo se alcanza entre 1 y 4 horas después de la inyección. La duración de la acción es de hasta 24 horas.

En un estudio de 3 meses de duración en el que se comparó NovoMix® 30 con la administración de insulina humana bifásica 30 antes del desayuno y la cena en pacientes con diabetes tipo 1 y tipo 2, con NovoMix® 30 se obtuvieron niveles postprandiales de glucosa en sangre significativamente menores después de ambas comidas (desayuno y cena).

REF. MT1326572/20 REG. ISP N° B-1897/20
FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
NOVOMIX 30 RECOMBINANTE SUSPENSIÓN INYECTABLE 100 U/mL

Un metaanálisis que incluyó nueve estudios en pacientes con diabetes tipo 1 y tipo 2 **demostró que 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, se randomizaron 341 pacientes con diabetes tipo 2 al tratamiento con NovoMix[®] 30 ya sea solo o en combinación con metformina, o metformina junto con una sulfonilurea. El nivel de HbA_{1c} después de 16 semanas de tratamiento no difirió entre los pacientes tratados con NovoMix[®] 30 combinado con metformina y los pacientes tratados con metformina más la sulfonilurea. En este estudio, el 57% de los pacientes tenía un nivel basal de HbA_{1c} superior al 9%; en estos pacientes, el tratamiento con NovoMix[®] 30 en combinación con metformina dio como resultado un nivel de HbA_{1c} significativamente menor que la metformina en combinación con la sulfonilurea.

En un estudio, se randomizaron pacientes con diabetes tipo 2, mal controlados con agentes hipoglucémicos orales solos, al tratamiento con NovoMix[®] 30 dos veces al día (117 pacientes) o insulina glargina una vez al día (116 pacientes). Después de 28 semanas de tratamiento siguiendo las recomendaciones de dosis, la reducción media del nivel de HbA_{1c} fue de 2,8% con NovoMix[®] 30 (media en la condición basal = 9,7%). Con NovoMix[®] 30, el 66% y el 42% de los pacientes lograron niveles de HbA_{1c} por debajo del 7% y el 6,5%, respectivamente y el nivel medio de FPG se redujo alrededor de 7 mmol/l (de 14,0 mmol/l en la condición basal a 7,1 mmol/l).

En los pacientes con diabetes tipo 2, un metaanálisis mostró un menor riesgo de episodios hipoglucémicos generales nocturnos e hipoglucemia grave con NovoMix[®] 30 en comparación con la insulina humana bifásica 30. El riesgo de episodios hipoglucémicos generales durante el día fue más alto en los pacientes tratados con NovoMix[®] 30.

Población pediátrica: Se realizó un estudio clínico de 16 semanas que comparó el control glucémico postprandial de NovoMix[®] 30 relacionado con las comidas con insulina humana/insulina humana bifásica 30 relacionada con las comidas e insulina NPH a la hora de **dormir** ~~acostarse~~, en 167 pacientes de 10 a 18 años de edad. El nivel medio de HbA_{1c} se mantuvo similar al basal durante todo el estudio en ambos grupos de tratamiento y no hubo diferencias en el índice de hipoglucemia con NovoMix[®] 30 o la insulina humana bifásica 30.

En una población más reducida (54 pacientes) y más joven (rango de edad de 6 a 12 años), tratada en un estudio transversal a doble ciego (12 semanas con cada tratamiento) el índice de episodios hipoglucémicos y el aumento de la glucosa postprandial fue significativamente menor con NovoMix[®] 30 en comparación con la insulina humana bifásica 30. El nivel final de HbA_{1c} fue significativamente inferior en el grupo tratado con insulina humana bifásica 30 en comparación con NovoMix[®] 30.

Personas de edad avanzada: No se han investigado las propiedades farmacodinámicas de NovoMix[®] 30 en personas de edad avanzada. Sin embargo, se realizó un estudio randomizado, doble ciego, PK/PD transversal, que comparó la insulina asparta con la insulina humana soluble en pacientes de edad avanzada con diabetes tipo 2 (19 pacientes de 65-83 años de edad, edad promedio 70 años). Las diferencias relativas en las propiedades farmacodinámicas (GIR_{max}, AUC_{GIR, 0-120 min}) entre la insulina

asparta y la insulina humana soluble en las personas de edad avanzada fueron similares a las observadas en participantes sanos y en pacientes más jóvenes con diabetes.

5.2 Propiedades farmacocinéticas

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

La máxima concentración sérica de insulina es, en promedio, un 50% más alta con NovoMix® 30 que con la insulina humana bifásica 30. El tiempo transcurrido hasta alcanzar la concentración máxima es, en promedio, la mitad del tiempo transcurrido con la insulina humana bifásica 30.

En voluntarios sanos, se alcanzó una concentración sérica máxima media de 140 ± 32 pmol/l alrededor de 60 minutos después de una dosis subcutánea de 0,20 U/kg de peso corporal. La vida media promedio ($t_{1/2}$) de NovoMix® 30, que refleja la velocidad de absorción de la fracción unida a la protamina, fue de alrededor de 8-9 horas. Los niveles séricos de insulina volvieron a los niveles basales 15-18 horas después de la dosis subcutánea. En pacientes con diabetes tipo 2, la concentración máxima se alcanzó alrededor de 95 minutos después de la dosis y se midieron concentraciones muy por encima de cero durante no menos de 14 horas después de la dosis.

Personas de edad avanzada: No se han investigado las propiedades farmacocinéticas de NovoMix® 30 en pacientes de edad avanzada. Sin embargo, las diferencias relativas en las propiedades farmacocinéticas entre la insulina asparta y la insulina humana soluble en los pacientes de edad avanzada (65-83 años, edad promedio 70 años) con diabetes tipo 2, fueron similares a las observadas en los sujetos sanos y en los pacientes más jóvenes con diabetes. Se observó una menor velocidad de absorción en los pacientes de edad avanzada, que causó una t_{max} posterior (82 (rango intercuartil: 60-120) minutos), mientras que el nivel de C_{max} fue similar al observado en pacientes más jóvenes con diabetes tipo 2 y levemente menor que el de los pacientes con diabetes tipo 1.

Insuficiencia hepática y renal: La farmacocinética de NovoMix® 30 no ha sido investigada en pacientes con insuficiencia hepática o renal.

Población pediátrica: La farmacocinética de NovoMix® 30 no ha sido investigada en niños o adolescentes. Sin embargo, se investigaron la farmacocinética y las propiedades farmacodinámicas de la insulina asparta soluble en niños (6-12 años) y adolescentes (13-17 años) con diabetes tipo 1. La insulina asparta se absorbió rápidamente en ambos grupos de edades, con valores de t_{max} similar a los de

los adultos. Sin embargo, el nivel de C_{max} difirió entre los grupos de edades, lo cual destaca la importancia del ajuste individual de la dosis de insulina asparta.

5.3 Datos preclínicos de seguridad

Los datos no clínicos no revelan riesgos especiales para los seres humanos en base a estudios convencionales de farmacología de seguridad, toxicidad de dosis reiteradas, genotoxicidad y toxicidad en la reproducción.

En los análisis *in vitro*, incluidos los sitios de unión a insulina y al receptor de IGF-1 y los efectos sobre el crecimiento celular, la insulina asparta se comportó de una manera que se asemejaba mucho a la de la insulina humana. Los estudios también demuestran que la disociación de la unión al receptor de insulina de la insulina asparta es equivalente a la de la insulina humana.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

De acuerdo con la fórmula autorizada en el registro sanitario.

6.2 Incompatibilidades

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

6.3 Periodo de validez

De acuerdo con la fórmula autorizada en el registro sanitario.

6.4 Precauciones especiales para la conservación

Conservación cuando no está en uso: Conservar en refrigerador (2°C – 8°C). Mantener alejado del elemento enfriador. No congelar.

La fecha de vencimiento está impresa en la etiqueta y la caja.

Después de retirar NovoMix® 30 Penfill® del refrigerador, se recomienda dejar que NovoMix® 30 Penfill® llegue a temperatura ambiente antes de resuspender la insulina según las instrucciones para utilizarlo por primera vez.

Conservación durante el uso o cuando se lleva como repuesto: El NovoMix® 30 Penfill® que se esté utilizando o se lleve como repuesto no se conservará en el refrigerador. Se lo puede mantener a temperatura ambiente (por debajo de los 30°C) hasta 4 semanas.

Mantener el cartucho en la caja para protegerlo de la luz.

NovoMix® 30 debe estar protegido del calor y la luz excesivos.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

De acuerdo con la fórmula autorizada en el registro sanitario.

6.6 Precauciones especiales para desecho y otras manipulaciones

No se deben compartir las agujas y NovoMix® 30 Penfill®. No se debe rellenar el cartucho.

REF. MT1326572/20 REG. ISP N° B-1897/20
FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
NOVOMIX 30 RECOMBINANTE SUSPENSIÓN INYECTABLE 100 U/mL

No se debe utilizar NovoMix® 30 si el líquido resuspendido no se ve uniformemente blanco y lechoso. Se debe recalcar al paciente la necesidad de resuspender la suspensión de NovoMix® 30 Penfill® inmediatamente antes de usar.

No se debe utilizar NovoMix® 30 si éste fue congelado.

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

Titular de la autorización de comercialización

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

INSTRUCCIONES DE USO PARA EL PACIENTE

No use NovoMix® 30

► **Si es alérgico (hipersensible)** a la insulina asparta o a alguno de los demás ingredientes de NovoMix® 30 (ver *Lista de excipientes*).

► **Si sospecha** que está comenzando **un episodio de hipoglucemia** (bajo nivel de azúcar en sangre) (ver *Hipoglucemia*).

► **En bombas de perfusión de insulina.**

► **Si el cartucho o el dispositivo que contiene el cartucho se cae, se daña o se rompe.**

► **Si no ha sido conservado correctamente** o si fue congelado.

► **Si la insulina resuspendida no se ve uniformemente blanca y lechosa.**

► **Si, después de resuspender, se observan grumos** de material o si hay partículas blancas sólidas adheridas al fondo o a la pared del cartucho.

Antes de usar NovoMix® 30

► **Chequee la etiqueta para asegurarse** de que sea el tipo de insulina correcto.

► **Compruebe siempre** el cartucho, incluido el émbolo de goma (tapón) en la parte inferior del cartucho. No lo use si observa algún daño o si el émbolo de goma se ha extraído por encima de la banda de etiqueta blanca en la parte inferior del cartucho. Esto podría deberse a una fuga de insulina. Si sospecha que el cartucho está dañado, devuélvalo a su proveedor. Consulte el manual de su sistema dispensador para obtener más instrucciones.

► **Siempre use una aguja nueva** en cada inyección para evitar la contaminación.

► **No se deben compartir las agujas y NovoMix® 30 Penfill®.**

NovoMix® 30 se inyecta debajo de la piel (por vía subcutánea). Nunca inyecte la insulina directamente en una vena (por vía endovenosa) o un músculo (por vía intramuscular).

Cambie el sitio de la inyección dentro de la misma región de piel con cada inyección. Esto reduce el riesgo de desarrollar endurecimiento o bultos en la piel. Los mejores lugares para inyectarse son: el frente de la cintura (abdomen); las nalgas; el frente de los muslos o la parte superior de las piernas. La insulina actuará más rápidamente si la inyecta alrededor de la cintura. Siempre debe medir el nivel de azúcar en sangre en forma regular.

REF. MT1326572/20 REG. ISP N° B-1897/20
FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
NOVOMIX 30 RECOMBINANTE SUSPENSIÓN INYECTABLE 100 U/mL

Re suspensión de la Insulina

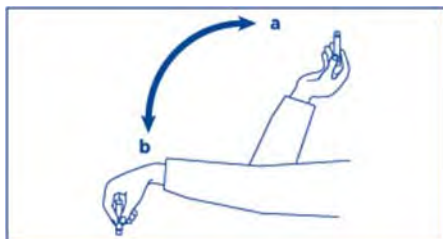
Compruebe que queden al menos 12 unidades de insulina en el cartucho para permitir una resuspensión uniforme. Si quedan menos de 12 unidades, utilice un cartucho nuevo.

Cada vez que utilice un nuevo NovoMix® 30 Penfill® (antes de colocar el cartucho en el sistema de administración de insulina):

- Deje que la insulina alcance la temperatura ambiente antes de usarla. Esto facilita la Re suspensión.
- Haga rodar el cartucho entre sus palmas 10 veces; es importante que el cartucho se mantenga horizontal (nivelado con el suelo) (vea la imagen **A**).
- Mueva el cartucho hacia arriba y hacia abajo entre las posiciones **A** y **B** (vea la imagen **B**) 10 veces para que la bola de cristal se mueva de un extremo del cartucho al otro.
- Repita los procedimientos de rodar y mover (vea las imágenes **A** y **B**) hasta que el líquido aparezca uniformemente blanco y turbio. No utilice el cartucho si la insulina resuspendida no se ve uniformemente blanca y turbia.
- Complete las otras etapas de inyección sin demora.

Para cada inyección siguiente:

- Mueva el sistema de suministro con el cartucho adentro hacia arriba y hacia abajo entre **a** y **b** (vea la imagen **B**) al menos 10 veces hasta que el líquido aparezca uniformemente blanco y turbio.
- Complete las otras etapas de la inyección sin demora.



Cómo inyectar esta insulina

- ▶ **Inyecte la insulina** debajo de la piel. Utilice la técnica de inyección recomendada por su médico o enfermero y como se describe en el manual del sistema de administración.
- ▶ **Mantenga la aguja debajo de la piel** durante al menos 6 segundos. Mantenga el botón pulsador completamente presionado hasta que se haya retirado la aguja. Esto garantizará una administración correcta y limitará el posible flujo de sangre hacia la aguja o el depósito de insulina.
- ▶ **Después de cada inyección**, asegúrese de retirar y desechar la aguja y almacenar NovoMix® 30 sin la aguja puesta. De lo contrario, el contenido puede salirse, lo que puede provocar una dosificación incorrecta.

REF. MT1326572/20 REG. ISP N° B-1897/20
FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
NOVOMIX 30 RECOMBINANTE SUSPENSIÓN INYECTABLE 100 U/mL

No rellene el cartucho.

NovoMix® 30 Penfil® está diseñado para usarse con los sistemas de administración de insulina Novo Nordisk y las agujas NovoFine® o NovoTwist®. Si recibe tratamiento con NovoMix® 30 Penfill® y otro cartucho de insulina Penfill®, debe utilizar dos sistemas de administración de insulina diferente, uno para cada tipo de insulina.

Como medida de precaución, lleve siempre un sistema de administración de insulina de repuesto en caso de que su Penfill® se pierda o se dañe.

*NovoMix®, Penfill®, NovoFine® y NovoTwist®
son marcas registradas de propiedad de
Novo Nordisk A/S, Dinamarca*

© 2020

Novo Nordisk A/S

REF. MT1326572/20 REG. ISP N° B-1897/20
FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
NOVOMIX 30 RECOMBINANTE SUSPENSIÓN INYECTABLE 100 U/mL

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

NovoMix[®] 30 FlexPen[®] Suspensión inyectable 100 U/mL en un dispositivo prellenado.

2. Composición cualitativa y cuantitativa

1 mL ~~ml~~ de la suspensión contiene 100 Unidades de insulina asparta soluble*/insulina asparta cristalizada con protamina* en una proporción de 30/70 (que equivale a 3,5 mg).

1 dispositivo prellenado contiene 3 mL que equivalen a 300 Unidades.

*Insulina asparta elaborada mediante tecnología de ADN recombinante en *Saccharomyces cerevisiae*.

3. Forma farmacéutica: Suspensión inyectable blanca en un dispositivo prellenado FlexPen[®].

4. Datos Clínicos

4.1 Indicaciones terapéuticas: Tratamiento de pacientes con diabetes mellitus que requieren insulina.

4.2 Posología

La administración de las dosis de NovoMix[®] 30 es individual y se determina conforme a las necesidades del paciente. Se recomienda realizar un monitoreo de la glucosa en sangre y ajustes de la dosis de insulina para lograr un óptimo control glucémico.

En los pacientes con diabetes tipo 2, NovoMix[®] 30 se puede administrar como monoterapia. NovoMix[®] 30 también se puede administrar en combinación con antidiabéticos orales y/o agonistas del receptor GLP-1.

Cómo comenzar

Pacientes que nunca recibieron insulina: En los pacientes con diabetes tipo 2, la dosis inicial recomendada de NovoMix[®] 30 es de 6 U a la hora del desayuno y 6 U a la hora de la cena (la comida de la noche). Sin embargo, también se puede iniciar una vez al día con 12 U a la hora de la cena (la comida de la noche).

Cómo cambiar de tratamiento

Cuando se transfiera a un paciente del tratamiento con insulina humana bifásica a NovoMix[®] 30, comenzar con la misma dosis y el mismo régimen. Luego ajustar de acuerdo con las necesidades individuales (ver *Las siguientes pautas para el ajuste*). Al igual que con todos los productos que contienen insulina, se recomienda realizar un estricto monitoreo del nivel de glucosa durante el cambio y las primeras semanas (ver *Cambio desde otros productos que contienen insulina*).

Cómo intensificar la dosis

NovoMix[®] 30 se puede intensificar de una vez al día a dos veces al día. Cuando se utiliza NovoMix[®] 30 una vez al día, en general se recomienda pasar a la administración dos veces al día cuando se llega a las 30 unidades dividiendo la dosis en dos dosis iguales a la hora del desayuno y la cena (50:50).

De NovoMix[®] 30 dos veces al día a tres veces al día: la dosis de la mañana se puede dividir en dos, a la hora del desayuno y a la hora del almuerzo (administración tres veces al día).

REF. MT1326572/20 REG. ISP N° B-1897/20
FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
NOVOMIX 30 RECOMBINANTE SUSPENSIÓN INYECTABLE 100 U/mL

Cómo ajustar la dosis

- Ajustar la dosis de NovoMix® 30 en base al nivel de glucosa en sangre antes de la comida más bajo de los tres días previos.
- Siempre cambiar la dosis de la hora de la comida antes de la medición.
- Se puede ajustar la dosis una vez por semana hasta alcanzar el nivel de HbA_{1c} deseado.
- No se debe aumentar la dosis si se presenta hipoglucemia dentro de estos días.
- Puede ser necesario ajustar la dosis si los pacientes realizan una mayor actividad física, si cambian la dieta habitual o durante enfermedades concomitantes.

La siguiente es la pauta recomendada para el ajuste de la dosis:

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

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.

Poblaciones especiales

Al igual que con todos los productos que contienen insulina, en las poblaciones especiales, se debe intensificar el monitoreo de la glucosa y ajustar la dosis de insulina asparta en forma individual.

Personas de edad avanzada: NovoMix® 30 se puede utilizar en pacientes de edad avanzada; no obstante, existe limitada experiencia con el uso de NovoMix® 30 en combinación con ADO en pacientes mayores de 75 años.

Insuficiencia hepática y renal: La insuficiencia hepática o renal puede reducir los requerimientos de insulina del paciente.

Población pediátrica: NovoMix® 30 se puede utilizar en niños y adolescentes a partir de los 10 años de edad cuando se prefiere la insulina premezclada. Existen datos clínicos limitados sobre niños de entre 6 - 9 años (ver *Propiedades farmacodinámicas*).

No hay datos disponibles para NovoMix 30 en niños bajo los 6 años de edad.

Método de administración

NovoMix® 30 se administra por vía subcutánea solamente. NovoMix® 30 no debe administrarse por vía endovenosa, ya que puede provocar hipoglucemia grave. Se debe evitar la administración intramuscular. NovoMix® 30 no debe utilizarse en bombas de **perfusión** de insulina.

NovoMix® 30 se administra por vía subcutánea mediante una inyección en el muslo o la pared abdominal. Si fuera conveniente, se puede inyectar en la región glútea o deltoide. Siempre se deben rotar los sitios de inyección dentro de la misma región a fin de reducir el riesgo de lipodistrofia. Al igual que

REF. MT1326572/20 REG. ISP N° B-1897/20
FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
NOVOMIX 30 RECOMBINANTE SUSPENSIÓN INYECTABLE 100 U/mL

con todos los productos que contienen insulina, la duración de la acción variará de acuerdo con la dosis, el sitio de la inyección, el flujo sanguíneo, la temperatura y el nivel de actividad física.

NovoMix® 30 tiene un inicio de acción más rápido que la insulina humana bifásica y en general debe administrarse inmediatamente antes de la comida. Cuando fuera necesario, NovoMix® 30 se puede administrar poco después de una comida.

4.3 Contraindicaciones

Hipersensibilidad a la insulina asparta o a cualquiera de sus excipientes (ver *Lista de excipientes*).

4.4 Advertencias especiales y precauciones para su uso

Antes de viajar por diferentes zonas con diferentes usos horarios, el paciente debe procurar asesoramiento médico ya que esto puede significar que el paciente tenga que recibir la insulina y las comidas a distintas horas.

Hiper glucemia (alto nivel de azúcar en sangre)

La administración de dosis inadecuadas o la interrupción del tratamiento, especialmente en la diabetes tipo 1, pueden producir hiper glucemia y cetoacidosis diabética. Generalmente los primeros síntomas de hiper glucemia se desarrollan en forma gradual a lo largo de un período de horas o días. Incluyen sed, mayor frecuencia de micción, náuseas, vómitos, somnolencia, piel seca enrojecida, sequedad bucal, pérdida del apetito, así como olor a acetona en el aliento. En la diabetes tipo 1, los eventos hiperglucémicos no tratados eventualmente producen cetoacidosis diabética, que puede ser letal.

Hipoglucemia (bajo nivel de azúcar en sangre)

La omisión de una comida o la realización de alguna actividad física extenuante no planificada pueden causar hipoglucemia. La hipoglucemia puede presentarse si la dosis de insulina es demasiado alta respecto de la necesidad de insulina (ver *Efectos no deseados y Sobredosis*).

En comparación con la insulina humana bifásica, NovoMix® 30 puede tener un efecto reductor del nivel de glucosa más pronunciado hasta 6 horas después de la inyección. Es posible que sea necesario compensar esto en cada paciente en forma individual, mediante el ajuste de la dosis de insulina y/o la ingesta de alimentos.

Los pacientes en los cuales el control de la glucosa en sangre ha mejorado notablemente, por ejemplo, con la intensificación de la terapia con insulina, pueden presentar un cambio en los síntomas de advertencia habituales de la hipoglucemia y se les debe dar recomendaciones al respecto. Los síntomas de advertencia habituales pueden desaparecer en los pacientes con diabetes de larga data.

El control más estricto de los niveles de glucosa puede aumentar la posibilidad de detectar episodios hipoglucémicos y, por lo tanto, exigir especial atención durante la intensificación de la dosis como se detalla en la sección *Posología*.

Hipokalemia

REF. MT1326572/20 REG. ISP N° B-1897/20
FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
NOVOMIX 30 RECOMBINANTE SUSPENSIÓN INYECTABLE 100 U/mL

La hipokalemia se encuentra entre los principales efectos adversos asociados al uso de todas las insulinas. Deben tomarse los resguardos correspondientes en pacientes que se encuentran en ayuno, padezcan de neuropatía autónoma o se encuentren utilizando medicamentos que reduzcan los niveles séricos de potasio.

Dado que NovoMix® 30 debe administrarse en relación inmediata con las comidas, el rápido inicio de la acción debe tenerse en cuenta en los pacientes con enfermedades o medicamentos concomitantes de los cuales se podría esperar una absorción más lenta de los alimentos.

Las enfermedades concomitantes, especialmente las infecciones y las condiciones febriles, en general aumentan los requerimientos de insulina del paciente. Las enfermedades concomitantes en riñones, hígado o que afectan a las glándulas suprarrenales, pituitaria o tiroidea pueden exigir cambios en la dosis de insulina.

Cuando los pacientes cambian a distintos tipos de productos que contienen insulina, los síntomas de advertencia tempranos de hipoglucemia pueden cambiar o atenuarse respecto de los que se presentaron con la insulina utilizada previamente.

Cambio desde otros productos que contienen insulina

El cambio de un paciente a otro tipo o marca de insulina debe hacerse bajo estricta supervisión médica. Los cambios de concentración, marca (fabricante), tipo, origen (insulina humana, análogo de la insulina) y/o método de elaboración pueden generar la necesidad de cambiar la dosis. Los pacientes que cambiaron a NovoMix® 30 que recibían otro tipo de insulina pueden requerir un mayor número de inyecciones diarias o un cambio en la dosis respecto de la utilizada con los productos habituales que contenían insulina. En caso de requerirse un ajuste, éste puede realizarse con la primera dosis o durante las primeras semanas o meses.

Reacciones en el sitio de la inyección

Al igual que con cualquier terapia con insulina, pueden presentarse reacciones en el sitio de la inyección que incluyen dolor, enrojecimiento, sarpullido, inflamación, hematomas, hinchazón y picazón. La rotación constante del sitio de la inyección dentro de un área determinada reduce el riesgo de desarrollar estas reacciones. Las reacciones generalmente se resuelven en unos pocos días o semanas. En raras ocasiones, las reacciones en el sitio de la inyección pueden requerir la interrupción de NovoMix® 30.

Combinación de tiazolidinedionas y productos medicinales que contienen insulina

Se han informado casos de insuficiencia cardíaca congestiva cuando se utilizaron tiazolidinedionas en combinación con insulina, especialmente en pacientes con factores de riesgo de desarrollar insuficiencia cardíaca congestiva. Esto debe tenerse en cuenta si se considera el tratamiento combinado con tiazolidinedionas y productos medicinales que contienen insulina. Si se utiliza la combinación, se deberá observar a los pacientes a fin de detectar signos y síntomas de insuficiencia cardíaca congestiva, aumento de peso y edema. Se deberán interrumpir las tiazolidinedionas si se presenta algún tipo de deterioro de los síntomas cardíacos.

Evitación de confusiones accidentales/errores de medicación

REF. MT1326572/20 **REG. ISP N° B-1897/20**
FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
NOVOMIX 30 RECOMBINANTE SUSPENSIÓN INYECTABLE 100 U/mL

Se debe indicar a los pacientes que antes de cada inyección comprueben siempre la etiqueta de 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 productos medicinales y otras formas de interacción

Se sabe que un número determinado de productos medicinales interactúan con el metabolismo de la glucosa.

Las siguientes sustancias pueden reducir los requerimientos de insulina del paciente:

Productos antidiabéticos orales, **agonistas del receptor GLP-1**, inhibidores de la monoaminoxidasa (IMAO), betabloqueadores, inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (ECA), salicilatos, esteroides anabólicos y sulfonamidas.

Las siguientes sustancias pueden aumentar la necesidad de insulina del paciente:

Anticonceptivos orales, tiazidas, glucocorticoides, hormonas tiroideas, simpatomiméticos, hormona de crecimiento y danazol.

Los agentes betabloqueadores pueden enmascarar los síntomas de hipoglucemia.

El octreotida/lanreotida pueden tanto aumentar como disminuir los requerimientos de insulina.

El consumo de alcohol puede intensificar o reducir los efectos hipoglucémicos de la insulina.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Existe limitada experiencia clínica con NovoMix® 30 en el embarazo. NovoMix® 30 no se ha investigado en mujeres embarazadas. Sin embargo, los datos de dos estudios clínicos controlados randomizados (157 y 14 embarazos expuestos a insulina asparta respectivamente, en un régimen de bolo basal) no indican la aparición de efectos adversos de la insulina asparta en el embarazo o en la salud del feto/neonato en comparación con la insulina humana soluble.

En general, se recomienda un control más intenso de la glucosa en sangre y el monitoreo de la mujer embarazada con diabetes durante todo el embarazo y cuando se contemple la posibilidad de un embarazo. Por lo general, los requerimientos de insulina disminuyen en el primer trimestre y aumentan luego durante el segundo y el tercer trimestre. Después del parto, la necesidad de insulina normalmente vuelve rápidamente a los valores previos al embarazo.

No hay restricciones sobre el tratamiento con NovoMix® 30 durante la lactancia. El tratamiento con insulina de la madre que está en período de lactancia no presenta riesgos para el bebé. Sin embargo, probablemente haya que ajustar la dosis de NovoMix® 30. **Los estudios de reproducción en animales no han revelado diferencias entre la insulina asparta y la humana en relación a la fertilidad.**

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La capacidad del paciente para concentrarse y reaccionar puede verse deteriorada como consecuencia de una hipoglucemia. Esto puede constituir un riesgo en aquellas situaciones en las cuales estas capacidades tienen especial importancia (por ejemplo, conducir un vehículo u operar maquinarias).

Se debe advertir a los pacientes que adopten precauciones para evitar la hipoglucemia mientras conducen u operan una maquinaria. Esto es particularmente importante en quienes presentan reducción o

REF. MT1326572/20 REG. ISP N° B-1897/20
FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
NOVOMIX 30 RECOMBINANTE SUSPENSIÓN INYECTABLE 100 U/mL

ausencia de consciencia de los signos de advertencia de la hipoglucemia o que tienen frecuentes episodios de hipoglucemia. Se debe tener en cuenta la conveniencia de conducir u operar una maquinaria en estas circunstancias.

4.8 Efectos no deseados

a. Resumen del perfil de seguridad

Las reacciones adversas observadas en los pacientes que utilizan NovoMix® se deben principalmente al efecto farmacológico de la insulina **asparta**.

La reacción adversa informada con mayor frecuencia durante el tratamiento es la hipoglucemia. Las frecuencias de la hipoglucemia varían según la población de pacientes, los regímenes de dosis y el nivel de control glucémico, ver la sección *c. Descripción de reacciones adversas seleccionadas*, a continuación.

Al comienzo del tratamiento con insulina, pueden presentarse anomalías de refracción, edema y reacciones en el sitio de la inyección (dolor, enrojecimiento, sarpullido, inflamación, hematomas, hinchazón y picazón en el sitio de la inyección). Estas reacciones en general son de carácter transitorio. La rápida mejoría del control del nivel de glucosa en sangre puede estar asociada a neuropatía dolorosa aguda, que con frecuencia es reversible. La intensificación de la terapia con insulina con una abrupta mejoría del control glucémico puede estar asociada a un empeoramiento temporario de la retinopatía diabética, mientras que el mejor control glucémico a largo plazo disminuye el riesgo de progresión de la retinopatía diabética.

b. Lista tabulada de reacciones adversas

Las reacciones adversas que se enumeran a continuación se basan en los datos de estudios clínicos y están clasificadas de acuerdo con la Clase de sistema orgánico del MedDRA. Las categorías de la frecuencia se definen de acuerdo con la siguiente convención: Muy común ($\geq 1/10$); común ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco común ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$); raro ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$); muy raro ($< 1/10.000$); desconocido (no se puede estimar a partir de los datos disponibles).

Trastornos del sistema inmune	Poco común – Urticaria, exantema, erupciones
	Muy raro – Reacciones anafilácticas*
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Muy común – Hipoglucemia*
Trastornos del sistema nervioso	Raro – Neuropatía periférica (neuropatía dolorosa)
Trastornos en los ojos	Poco común – Trastornos de la refracción
	Poco común – Retinopatía diabética
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Poco común – Lipodistrofia*
Trastornos generales y condiciones del sitio de administración	Poco común – Reacciones en el sitio de inyección
	Poco común – Edema

* ver la sección c

c. Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Reacciones anafilácticas

La aparición de reacciones generalizadas de hipersensibilidad (que incluyen exantema cutáneo generalizado, picazón, sudoración, malestar gastrointestinal, edema angioneurótico, dificultades para respirar, palpitaciones y disminución de la tensión arterial) es muy **poco frecuente** ~~rara~~ pero puede ser potencialmente mortal.

Hipoglucemia

La reacción adversa informada con mayor frecuencia es la hipoglucemia. Puede presentarse si la dosis de insulina es demasiado alta respecto de la necesidad de insulina **del paciente**. La hipoglucemia grave puede causar inconsciencia y/o convulsiones y puede dar origen a un deterioro temporal o permanente de la función cerebral o incluso la muerte. Los síntomas de hipoglucemia en general se presentan de manera repentina. Pueden incluir sudoración fría, piel pálida y fría, fatiga, nerviosismo o temblores, ansiedad, cansancio o debilidad inusual, confusión, dificultad para concentrarse, somnolencia, exceso de apetito, cambios en la visión, dolor de cabeza, náuseas y palpitaciones. En los estudios clínicos, la frecuencia de hipoglucemia varió según la población de pacientes, los regímenes de dosis y el nivel de control glucémico. Durante los estudios clínicos, los índices generales de hipoglucemia no difirieron entre los pacientes tratados con insulina asparta en comparación con la insulina humana.

Lipodistrofia

Lipodistrofia (incluyendo lipohipertrofia, lipoatrofia) puede ocurrir en el sitio de inyección. Una rotación continua del sitio de inyección dentro del área particular reduce el riesgo del desarrollo de esas 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.

Sobredosis

No se puede definir una sobredosis específica para la insulina, sin embargo, se puede desarrollar hipoglucemia durante estadios secuenciales si se administran dosis demasiado altas respecto de la necesidad del paciente:

- Los episodios hipoglucémicos leves se pueden tratar con la administración oral de glucosa o productos con azúcar. Por lo tanto, se recomienda que el paciente con diabetes siempre lleve consigo productos que contengan azúcar.

REF. MT1326572/20 REG. ISP N° B-1897/20
FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
NOVOMIX 30 RECOMBINANTE SUSPENSIÓN INYECTABLE 100 U/mL

- Los episodios hipoglucémicos graves, en los que el paciente queda inconsciente, se pueden tratar con glucagón (0,5 a 1 mg) por vía intramuscular o subcutánea administrado por una persona capacitada, o con glucosa por vía endovenosa administrada por un profesional de la salud. Debe administrarse glucosa por vía endovenosa si el paciente no responde al glucagón dentro de los 10 a 15 minutos. Al recuperar la consciencia, se recomienda administrar al paciente carbohidratos orales para prevenir una recaída.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

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

NovoMix® 30 es una suspensión de insulina asparta bifásica soluble (análogo de la insulina de acción rápida) e insulina asparta cristalizada con protamina (análogo de la insulina de acción intermedia). La suspensión contiene insulina asparta de acción rápida y de acción intermedia en una proporción de 30/70. La insulina asparta es equivalente a la insulina humana en términos molares.

Mecanismo de acción

El efecto reductor del nivel de glucosa en sangre de la insulina asparta se debe a que se facilita la captación de glucosa después de que la insulina se une a los receptores en las células musculares y **células adiposas** ~~grasas~~ y a la simultánea inhibición de la producción de glucosa desde el hígado.

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 se inyecta NovoMix® 30 por vía subcutánea, el inicio de la acción se produce dentro de los 10 a 20 minutos de la inyección. El efecto máximo se alcanza entre 1 y 4 horas después de la inyección. La duración de la acción es de hasta 24 horas.

En un estudio de 3 meses de duración en el que se comparó NovoMix® 30 con la administración de insulina humana bifásica 30 antes del desayuno y la cena en pacientes con diabetes tipo 1 y tipo 2, con NovoMix® 30 se obtuvieron niveles postprandiales de glucosa en sangre significativamente menores después de ambas comidas (desayuno y cena).

Un metaanálisis que incluyó nueve estudios 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**

REF. MT1326572/20 **REG. ISP N° B-1897/20**
FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
NOVOMIX 30 RECOMBINANTE SUSPENSIÓN INYECTABLE 100 U/mL

En un estudio, se randomizaron 341 pacientes con diabetes tipo 2 al tratamiento con NovoMix® 30 ya sea solo o en combinación con metformina, o metformina junto con una sulfonilurea. El nivel de HbA_{1c} después de 16 semanas de tratamiento no difirió entre los pacientes tratados con NovoMix® 30 combinado con metformina y los pacientes tratados con metformina más la sulfonilurea. En este estudio, el 57% de los pacientes tenía un nivel basal de HbA_{1c} superior al 9%; en estos pacientes, el tratamiento con NovoMix® 30 en combinación con metformina dio como resultado un nivel de HbA_{1c} significativamente menor que la metformina en combinación con la sulfonilurea.

En un estudio, se randomizaron pacientes con diabetes tipo 2, mal controlados con agentes hipoglucémicos orales solos, al tratamiento con NovoMix® 30 dos veces al día (117 pacientes) o insulina glargina una vez al día (116 pacientes). Después de 28 semanas de tratamiento siguiendo las recomendaciones de dosis, la reducción media del nivel de HbA_{1c} fue de 2,8% con NovoMix® 30 (media en la condición basal = 9,7%). Con NovoMix® 30, el 66% y el 42% de los pacientes lograron niveles de HbA_{1c} por debajo del 7% y el 6,5%, respectivamente y el nivel medio de FPG se redujo alrededor de 7 mmol/l (de 14,0 mmol/l en la condición basal a 7,1 mmol/l).

En los pacientes con diabetes tipo 2, un metaanálisis mostró un menor riesgo de episodios hipoglucémicos generales nocturnos e hipoglucemia grave con NovoMix® 30 en comparación con la insulina humana bifásica 30. El riesgo de episodios hipoglucémicos generales durante el día fue más alto en los pacientes tratados con NovoMix® 30.

Población pediátrica: Se realizó un estudio clínico de 16 semanas que comparó el control glucémico postprandial de NovoMix® 30 relacionado con las comidas con insulina humana/insulina humana bifásica 30 relacionada con las comidas e insulina NPH a la hora de **dormir**, en 167 pacientes de 10 a 18 años de edad. El nivel medio de HbA_{1c} se mantuvo similar al basal durante todo el estudio en ambos grupos de tratamiento y no hubo diferencias en el índice de hipoglucemia con NovoMix® 30 o la insulina humana bifásica 30.

En una población más reducida (54 pacientes) y más joven (rango de edad de 6 a 12 años), tratada en un estudio transversal a doble ciego (12 semanas con cada tratamiento) el índice de episodios hipoglucémicos y el aumento de la glucosa postprandial fue significativamente menor con NovoMix® 30 en comparación con la insulina humana bifásica 30. El nivel final de HbA_{1c} fue significativamente inferior en el grupo tratado con insulina humana bifásica 30 en comparación con NovoMix® 30.

Personas de edad avanzada: No se han investigado las propiedades farmacodinámicas de NovoMix® 30 en personas de edad avanzada. Sin embargo, se realizó un estudio randomizado, doble ciego, PK/PD transversal, que comparó la insulina asparta con la insulina humana soluble en pacientes de edad avanzada con diabetes tipo 2 (19 pacientes de 65-83 años de edad, edad promedio 70 años). Las diferencias relativas en las propiedades farmacodinámicas (GIR_{max}, AUC_{GIR}, 0-120 min) entre la insulina asparta y la insulina humana soluble en las personas de edad avanzada fueron similares a las observadas en participantes sanos y en pacientes más jóvenes con diabetes.

5.2 Propiedades farmacocinéticas

En la insulina asparta, la sustitución del aminoácido prolina por ácido aspártico en la posición B28 reduce la tendencia a formar hexámeros como se observa con la insulina humana. La insulina asparta en

REF. MT1326572/20 REG. ISP N° B-1897/20
FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
NOVOMIX 30 RECOMBINANTE SUSPENSIÓN INYECTABLE 100 U/mL

la fase soluble de NovoMix® 30 abarca el 30% del total de insulina; ésta se absorbe más rápidamente desde la capa subcutánea que el componente de insulina soluble de la insulina humana bifásica. El 70% restante se encuentra en forma cristalina como insulina asparta cristalizada con protamina; éste tiene un perfil de absorción prolongado similar al de la insulina NPH humana.

La máxima concentración sérica de insulina es, en promedio, un 50% más alta con NovoMix® 30 que con la insulina humana bifásica 30. El tiempo transcurrido hasta alcanzar la concentración máxima es, en promedio, la mitad del tiempo transcurrido con la insulina humana bifásica 30.

En voluntarios sanos, se alcanzó una concentración sérica máxima media de 140 ± 32 pmol/l alrededor de 60 minutos después de una dosis subcutánea de 0,20 U/kg de peso corporal. La vida media promedio ($t_{1/2}$) de NovoMix® 30, que refleja la velocidad de absorción de la fracción unida a la protamina, fue de alrededor de 8-9 horas. Los niveles séricos de insulina volvieron a los niveles basales 15-18 horas después de la dosis subcutánea. En pacientes con diabetes tipo 2, la concentración máxima se alcanzó alrededor de 95 minutos después de la dosis y se midieron concentraciones muy por encima de cero durante no menos de 14 horas después de la dosis.

Personas de edad avanzada: No se han investigado las propiedades farmacocinéticas de NovoMix® 30 en pacientes de edad avanzada. Sin embargo, las diferencias relativas en las propiedades farmacocinéticas entre la insulina asparta y la insulina humana soluble en los pacientes de edad avanzada (65-83 años, edad promedio 70 años) con diabetes tipo 2, fueron similares a las observadas en los sujetos sanos y en los pacientes más jóvenes con diabetes. Se observó una menor velocidad de absorción en los pacientes de edad avanzada, que causó una t_{max} posterior (82 (rango intercuartil: 60-120) minutos), mientras que el nivel de C_{max} fue similar al observado en pacientes más jóvenes con diabetes tipo 2 y levemente menor que el de los pacientes con diabetes tipo 1.

Insuficiencia hepática y renal: La farmacocinética de NovoMix® 30 no ha sido investigada en pacientes con insuficiencia hepática o renal.

Población pediátrica: La farmacocinética de NovoMix® 30 no ha sido investigada en niños o adolescentes. Sin embargo, se investigaron la farmacocinética y las propiedades farmacodinámicas de la insulina asparta soluble en niños (6–12 años) y adolescentes (13–17 años) con diabetes tipo 1. La insulina asparta se absorbió rápidamente en ambos grupos de edades, con valores de t_{max} similar a los de los adultos. Sin embargo, el nivel de C_{max} difirió entre los grupos de edades, lo cual destaca la importancia del ajuste individual de la dosis de insulina asparta.

5.3 Datos preclínicos de seguridad

Los datos no clínicos no revelan riesgos especiales para los seres humanos en base a estudios convencionales de farmacología de seguridad, toxicidad de dosis reiteradas, genotoxicidad y toxicidad en la reproducción.

REF. MT1326572/20 REG. ISP N° B-1897/20
FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
NOVOMIX 30 RECOMBINANTE SUSPENSIÓN INYECTABLE 100 U/mL

En los análisis *in vitro*, incluidos los sitios de unión a insulina y al receptor de IGF-1 y los efectos sobre el crecimiento celular, la insulina asparta se comportó de una manera que se asemejaba mucho a la de la insulina humana. Los estudios también demuestran que la disociación de la unión al receptor de insulina de la insulina asparta es equivalente a la de la insulina humana.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

De acuerdo con la fórmula autorizada en el registro sanitario.

6.4 Precauciones especiales para la conservación

Conservación cuando no está en uso: Conservar en refrigerador (2°C – 8°C). Mantener alejado del elemento enfriador. No congelar.

La fecha de vencimiento está impresa en la etiqueta y la caja.

Después de retirar NovoMix® 30 FlexPen® del refrigerador, se recomienda dejar que NovoMix® 30 FlexPen® llegue a temperatura ambiente antes de resuspender la insulina según las instrucciones para utilizarlo por primera vez.

Conservación durante el uso o cuando se lleva como repuesto: El NovoMix® 30 FlexPen® que se esté utilizando o se lleve como repuesto no se conservará en el refrigerador. Se lo puede mantener a temperatura ambiente (por debajo de los 30°C) hasta 4 semanas.

Mantener la tapa del dispositivo en el FlexPen® para protegerlo de la luz.

NovoMix® 30 debe estar protegido del calor y la luz excesivos.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

De acuerdo con la fórmula autorizada en el registro sanitario.

6.6 Precauciones especiales para desecho y otras manipulaciones

No se deben compartir las agujas y NovoMix® 30 FlexPen®. No se debe rellenar el cartucho.

No se debe utilizar NovoMix® 30 si el líquido resuspendido no se ve uniformemente blanco y lechoso.

Se debe recalcar al paciente la necesidad de resuspender la suspensión de NovoMix® 30 FlexPen® inmediatamente antes de usar.

No se debe utilizar NovoMix® 30 si éste fue congelado.

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

Titular de la autorización de comercialización

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

INSTRUCCIONES DE USO PARA EL PACIENTE

No use NovoMix® 30

► **Si es alérgico (hipersensible)** a la insulina asparta o a alguno de los demás ingredientes de NovoMix® 30 (ver *Lista de excipientes*).

REF. MT1326572/20 REG. ISP N° B-1897/20
FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
NOVOMIX 30 RECOMBINANTE SUSPENSIÓN INYECTABLE 100 U/mL

- ▶ Si sospecha que está comenzando un episodio de hipoglucemia (bajo nivel de azúcar en sangre) (ver *Hipoglucemia*).
- ▶ En bombas de perfusión ~~infusión~~ de insulina.
- ▶ Si FlexPen® se cae, se daña o se rompe.
- ▶ Si no ha sido conservado correctamente o si fue congelado.
- ▶ Si la insulina resuspendida no se ve uniformemente blanca y lechosa.
- ▶ Si, después de resuspender, se observan grumos de material o si hay partículas blancas sólidas adheridas al fondo o a la pared del cartucho.

Antes de usar NovoMix® 30

- ▶ Chequee la etiqueta para asegurarse de que sea el tipo de insulina correcto.
- ▶ Siempre use una aguja nueva en cada inyección para evitar la contaminación.
- ▶ No se deben compartir las agujas y NovoMix® 30 FlexPen®.

NovoMix® 30 se inyecta debajo de la piel (por vía subcutánea). Nunca inyecte la insulina directamente en una vena (por vía endovenosa) o un músculo (por vía intramuscular). Cambie el sitio de la inyección dentro de la misma región de piel con cada inyección. Esto reduce el riesgo de desarrollar endurecimiento o bultos en la piel. Los mejores lugares para inyectarse son: el frente de la cintura (abdomen); las nalgas; el frente de los muslos o la parte superior de las piernas. La insulina actuará más rápidamente si la inyecta alrededor de la cintura. Siempre debe medir el nivel de azúcar en sangre en forma regular.

Cómo manipular NovoMix® 30 FlexPen®

Lea y siga cuidadosamente las instrucciones incluidas sobre cómo usar NovoMix® 30 Suspensión Inyectable en FlexPen®.

*NovoMix®, FlexPen®, NovoFine® y NovoTwist®
son marcas registradas de propiedad de
Novo Nordisk A/S, Dinamarca*

© 2020

Novo Nordisk A/S

Instrucciones de uso de NovoMix® 30 suspensión inyectable en dispositivo FlexPen®.

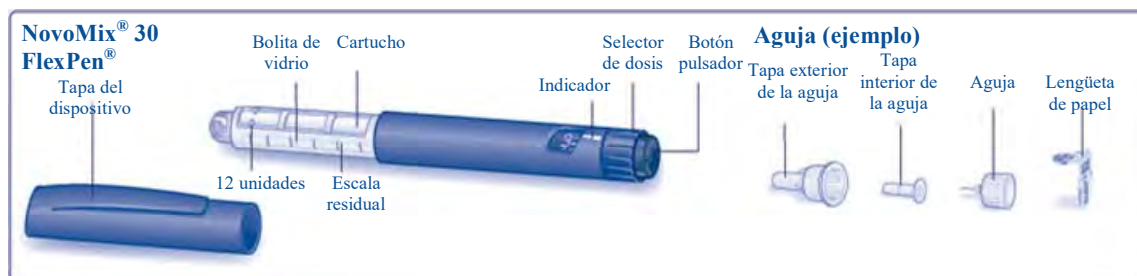
Lea atentamente las siguientes instrucciones antes de utilizar FlexPen®. Si no sigue las instrucciones minuciosamente, es posible que se administre muy poca o demasiada insulina, lo que puede provocarle niveles de glucosa en sangre demasiado altos o demasiado bajos.

Su FlexPen® es un dispositivo prellenado para administración de insulina con dosificador.

- ▶ Se pueden seleccionar dosis de 1 a 60 unidades en incrementos de 1 unidad.
- ▶ FlexPen® está diseñado para utilizarse con agujas desechables NovoFine® o NovoTwist® de hasta 8 mm de longitud.

REF. MT1326572/20 REG. ISP N° B-1897/20
FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
NOVOMIX 30 RECOMBINANTE SUSPENSIÓN INYECTABLE 100 U/mL

- Lleve siempre un dispositivo de administración de insulina de repuesto por si su FlexPen® se pierde o se daña.



Cuidado del dispositivo

- FlexPen® debe manejarse con cuidado. Si se cae, daña o se golpea, existe el riesgo de que se produzcan fugas de insulina. Esto puede ocasionar que se administren dosis inexactas, lo que puede provocarle niveles de glucosa en sangre demasiado altos o demasiado bajos.
- Para limpiar el exterior de FlexPen® utilice un algodón de calidad médica. No lo moje, lo lave ni lo lubrique porque podría dañarse.
- **No rellene su FlexPen®.**

Resuspensión de la insulina

A

Verifique el nombre y el código de color de su dispositivo para asegurarse de que contenga el tipo de insulina correcto. Esto tiene especial importancia si usa varios tipos de insulina. Si se administra el tipo incorrecto de insulina, su nivel de glucosa en sangre puede bajar o subir demasiado.

Cada vez que utilice un nuevo dispositivo

Permita que la insulina alcance temperatura ambiente antes de usarla. De esa manera, la resuspensión será más fácil.

Retire la tapa del dispositivo.



B

Antes de la primera inyección con un FlexPen® nuevo, deberá resuspender la insulina:

Haga girar el dispositivo entre las palmas de las manos 10 veces. Es importante que al hacerlo el dispositivo se mantenga en posición **horizontal** (nivelado con el suelo).

REF. MT1326572/20 REG. ISP N° B-1897/20
FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
NOVOMIX 30 RECOMBINANTE SUSPENSIÓN INYECTABLE 100 U/mL



C

Después, mueva el dispositivo arriba y abajo 10 veces entre las dos posiciones que se muestran para que la **bolita de vidrio** que está en el interior **se mueva** de un lado al otro del cartucho.

Repita las acciones de giro y movimiento del dispositivo hasta que el líquido adquiera un aspecto blanco y turbio uniforme.

En las siguientes inyecciones

Mueva el dispositivo arriba y abajo entre las dos posiciones por lo menos 10 veces hasta que el líquido adquiera un aspecto blanco y turbio uniforme.

- Asegúrese siempre de haber resuspendido la insulina antes de cada inyección. Esto reduce el riesgo de que se produzca un nivel de glucosa en sangre demasiado alto o demasiado bajo. Una vez que haya resuspendido la insulina, complete todos los pasos de inyección siguientes lo más rápido posible.



- ⚠ Verifique siempre que el cartucho contenga como mínimo **12 unidades de insulina** para permitir la resuspensión. Si quedan menos de 12 unidades, utilice un nuevo FlexPen®. En la escala residual están marcadas 12 unidades. Consulte la imagen grande que se encuentra arriba de estas instrucciones.

- ⚠ No use el dispositivo si la insulina **resuspendida** no tiene un aspecto **blanco y turbio uniforme**.

Colocación de la aguja

D

Tome una aguja nueva y desprenda la lengüeta de papel.

Enrosque la aguja recta y firmemente en su FlexPen®.



E

Retire la tapa exterior de la aguja y guárdela para usarlo más adelante.

REF. MT1326572/20 REG. ISP N° B-1897/20
FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
NOVOMIX 30 RECOMBINANTE SUSPENSIÓN INYECTABLE 100 U/mL



F

Retire la tapa interior de la aguja y descártela.

Nunca trate de volver a colocar la tapa interior de la aguja. Podría pincharse con esta.



⚠ Utilice siempre una aguja nueva para cada inyección. Esto reduce el riesgo de contaminación, infección, filtración de insulina, agujas obstruidas e imprecisión en la dosis.

⚠ Tenga cuidado de no doblar ni dañar la aguja antes de utilizarla.

Comprobación del flujo de insulina

Antes de cada inyección, es probable que se acumulen pequeñas burbujas de aire en el cartucho con el uso normal. Para evitar la inyección de aire y asegurar que la dosis que se aplique sea la correcta:

G

Gire el selector de dosis hasta 2 unidades.



H

Mantenga su FlexPen® con la aguja hacia arriba y golpee suavemente el cartucho con el dedo varias veces para que las burbujas de aire se concentren en la parte superior del mismo.



I

Manteniendo la aguja hacia arriba, presione el pulsador hasta el final. El selector de dosis regresará a 0.

REF. MT1326572/20 REG. ISP N° B-1897/20
FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
NOVOMIX 30 RECOMBINANTE SUSPENSIÓN INYECTABLE 100 U/mL

En la punta de la aguja debería aparecer una gota de insulina. En caso contrario, cambie la aguja y repita el procedimiento hasta 6 veces.

Si la gota de insulina sigue sin aparecer, significa que el dispositivo está defectuoso y deberá utilizar uno nuevo.



- ⚠ Asegúrese siempre de que aparezca la gota en la punta de la aguja antes de inyectarse. Esto garantiza que hay flujo de insulina. Si no aparece ninguna gota, no se inyectará insulina, aun cuando el contador de dosis pudiera moverse. Esto puede indicar que la aguja está obstruida o dañada.
- ⚠ Siempre verifique el flujo antes de inyectar. Si no verifica el flujo, es posible que se administre muy poca insulina o nada de insulina, lo cual puede conducir a un nivel de glucosa en sangre demasiado alto.

Seleccione su dosis

Verifique que el selector de dosis se encuentre en 0.

J

Gire el selector de dosis hasta el número de unidades que desee inyectar.

La **dosis se puede corregir** hacia arriba o hacia abajo girando el selector en cualquier dirección hasta que la dosis correcta se alinee con el indicador. Al girar el selector de dosis, tenga cuidado de no presionar el pulsador porque se desperdiciaría insulina.

No podrá seleccionar una dosis mayor que la cantidad de unidades que quedan en el cartucho.



- ⚠ Siempre use el selector de dosis y el indicador de dosis para ver cuántas unidades seleccionó antes de inyectar la insulina.

REF. MT1326572/20 REG. ISP N° B-1897/20
FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
NOVOMIX 30 RECOMBINANTE SUSPENSIÓN INYECTABLE 100 U/mL

- ⚠ No cuente los sonidos que emite el dispositivo. Si selecciona e inyecta la dosis incorrecta, su nivel de glucosa en sangre puede subir o bajar demasiado. No use la escala residual; esta solo indica en forma aproximada cuánta insulina queda en su dispositivo.

Aplicación de la inyección

Introduzca la aguja en la piel. Utilice la técnica de inyección que le indicó su médico o enfermera.

K

Inyecte la dosis presionando el pulsador completamente hasta que el 0 se alinee con el indicador. El pulsador solo debe presionarse durante la inyección.

La acción de girar el selector por sí sola no inyectará la insulina.



L

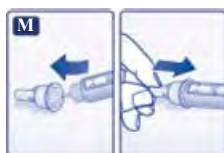
- ▶ Mantenga **el pulsador presionado completamente** y deje que la aguja permanezca debajo de la piel **por lo menos durante 6 segundos**. De esta manera, se asegura que recibe la dosis completa.
- ▶ Retire la aguja de la piel y luego suelte el pulsador.
- ▶ Asegúrese siempre de que el selector de dosis regrese a 0 tras la inyección. Si el selector de dosis se detiene antes de regresar a 0, eso implica que la dosis no se ha administrado por completo, lo cual puede conducir a un nivel de glucosa en sangre demasiado alto.



M

Coloque la aguja dentro de la tapa exterior sin tocarla. Cuando la aguja esté tapada, presione con cuidado la tapa exterior completamente y luego desenrosque la aguja.

Descártela con cuidado y coloque la tapa del dispositivo nuevamente.



REF. MT1326572/20 REG. ISP N° B-1897/20
FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
NOVOMIX 30 RECOMBINANTE SUSPENSIÓN INYECTABLE 100 U/mL

- ⚠ Retire siempre la aguja después de cada inyección y almacene su FlexPen® sin la aguja puesta. Esto reduce el riesgo de contaminación, infección, filtración de insulina, agujas obstruidas e imprecisión en la dosis.

Información adicional importante

- ⚠ Las personas a cargo del cuidado del enfermo deben ser muy cuidadosas al manipular las agujas usadas con el fin de reducir el riesgo de pinchazos con agujas e infecciones cruzadas.
- ⚠ Deseche cuidadosamente su FlexPen® usado sin la aguja.
- ⚠ Nunca comparta su dispositivo ni sus agujas con otras personas. Esto podría ocasionar infecciones cruzadas.
- ⚠ Nunca comparta su dispositivo con otras personas. Su medicamento podría ser perjudicial para la salud de otras personas.
- ⚠ Mantenga siempre el dispositivo y las agujas fuera de la vista y del alcance de otras personas, en especial, niños.