ИНСТРУКЦИЯ
по медицинскому применению

ПРЕПАРАТА
НовоМикс® 30 ФлексПен®

Регистрационный номер: П №015640/01

Изменение № _1_

Срок введения изменений с «15» 03 2010 г.

Старая редакция	Новая редакция
Состав: В 1 мл препарата содержится: *активное вещество:* инсулин аспарт (растворимый инсулин аспарт (30%) и кристаллы инсулина аспарт протамина (70%)) 100 ЕД (1 ЕД соответствует 0,035 мг (или 6 нмоль) безводного инсулина аспарт); *вспомогательные вещества:* маннит (маннитол), фенол, метакрезол, цинка хлорид, натрия хлорид, натрия гидрофосфата дигидрат, протамина сульфат, натрия гидроксид, кислота хлористоводородная, вода для инъекций.	**Состав:** В 1 мл препарата содержится: *активное вещество:* инсулин аспарт (растворимый инсулин аспарт (30%) и кристаллы инсулина аспарт протамина (70%)) 100 ЕД (1 ЕД соответствует 0,035 мг (или 6 нмоль) безводного инсулина аспарт); *вспомогательные вещества:* глицерол, фенол, метакрезол, цинка хлорид, натрия хлорид, натрия гидрофосфата дигидрат, протамина сульфат, натрия гидроксид, кислота хлористоводородная, вода для инъекций. 1 картридж (3 мл) содержит 300 ЕД.
Фармакологические свойства ***Фармакодинамика.*** НовоМикс® 30 ФлексПен® представляет собой двухфазную суспензию, состоящую из растворимого инсулина аспарт (30% аналога инсулина короткого действия) и кристаллов инсулина аспарт протамина (70% аналога инсулина средней	**Фармакологические свойства** ***Фармакодинамика.*** НовоМикс® 30 ФлексПен® представляет собой двухфазную суспензию, состоящую из растворимого инсулина аспарт (30% аналога инсулина короткого действия) и кристаллов инсулина аспарт протамина (70% аналога инсулина средней

Старая редакция	Новая редакция
продолжительности действия). Активным веществом НовоМикс 30 ФлексПен является инсулин аспарт, произведенный методом биотехнологии рекомбинантной ДНК с использованием штамма Saccharomyces cerevisiae. Взаимодействует со специфическим рецептором внешней цитоплазматической мембраны клеток и образует инсулин-рецепторный комплекс, стимулирующий внутриклеточные процессы, в т. ч. синтез ряда ключевых ферментов (гексокиназа, пируваткиназа, гликогенсинтетаза и др.). Снижение содержания глюкозы в крови обусловлено повышением ее внутриклеточного транспорта, усилением усвоения тканями, стимуляцией липогенеза, гликогеногенеза, снижением скорости продукции глюкозы печенью и др. По сравнению с растворимым человеческим инсулином, инсулин аспарт (быстродействующий аналог человеческого инсулина) начинает действовать более быстро, поэтому его можно вводить непосредственно перед приемом пищи (от 0 до 10 минут перед приемом пищи). Кристаллическая фаза (70%) состоит из инсулина аспарт протамина (аналога человеческого инсулина средней продолжительности действия), действие которого сходно с действием человеческого изофан инсулина. После подкожного введения НовоМикс 30 ФлексПен эффект развивается в течение 10-20 минут. Максимальный эффект наблюдается в пределах от 1 до 4 часов после инъекции. Продолжительность действия препарата достигает 24 часов. Трехмесячное клиническое исследование с участием пациентов с сахарным диабетом 1 и 2 типа показало, что НовоМикс 30 ФлексПен оказывает такое же воздействие на уровень гликозилированного гемоглобина, как и двухфазный человеческий инсулин 30.	продолжительности действия). Активным веществом НовоМикс® 30 ФлексПен® является инсулин аспарт, произведенный методом биотехнологии рекомбинантной ДНК с использованием штамма Saccharomyces cerevisiae. Взаимодействует со специфическим рецептором внешней цитоплазматической мембраны клеток и образует инсулин-рецепторный комплекс, стимулирующий внутриклеточные процессы, в т. ч. синтез ряда ключевых ферментов (гексокиназа, пируваткиназа, гликогенсинтетаза и др.). Снижение содержания глюкозы в крови обусловлено повышением ее внутриклеточного транспорта, усилением усвоения тканями, стимуляцией липогенеза, гликогеногенеза, снижением скорости продукции глюкозы печенью и др. По сравнению с растворимым человеческим инсулином, инсулин аспарт (быстродействующий аналог человеческого инсулина) начинает действовать более быстро, поэтому его можно вводить непосредственно перед приемом пищи (от 0 до 10 минут перед приемом пищи).. Кристаллическая фаза (70%) состоит из инсулина аспарт протамина (аналога человеческого инсулина средней продолжительности действия), действие которого сходно с действием человеческого изофан инсулина. После подкожного введения НовоМикс® 30 ФлексПен® эффект развивается в течение 10-20 минут. Максимальный эффект наблюдается в пределах от 1 до 4 часов после инъекции. Продолжительность действия препарата достигает 24 часов. Трехмесячное клиническое исследование с участием пациентов с сахарным диабетом 1 и 2 типа показало, что НовоМикс® 30 ФлексПен® оказывает такое же воздействие на концентрацию гликозилированного гемоглобина (HbA_{1C}), как и двухфазный человеческий инсулин 30. Инсулин

Старая редакция	Новая редакция
Инсулин аспарт имеет одинаковую активность с человеческим инсулином в молярном эквиваленте. В клиническом исследовании с участием 341 пациента с сахарным диабетом 2 типа, пациенты были рандомизированы в группы лечения только препаратом НовоМикс 30, препаратом НовоМикс 30 ФлексПен в комбинации с препаратом метформин и препаратом метформин комбинации с сульфонилмочевиной. Переменная величина первичной эффективности – HbA_{1C} после 16-ти недель лечения – не отличалась у пациентов, получавших НовоМикс 30 ФлексПен в комбинации с препаратом метформин и у пациентов, получавших метформин в комбинации с сульфонилмочевиной. В данном исследовании 57% пациентов имели базовый уровень HbA_{1C} выше 9%; у этих пациентов терапия препаратом НовоМикс 30 в комбинации с метформином привела к более значительному снижению HbA_{1C}, чем у пациентов, получавших метформин в комбинации с сульфонилмочевиной. ***Фармакокинетика.*** В инсулине аспарт замещение аминокислоты пролин в позиции B28 на аспарагиновую кислоту уменьшает тенденцию молекул к образованию гексамеров в растворимой фракции НовоМикс 30 ФлексПен, которая наблюдается в растворимом человеческом инсулине. В связи с этим инсулин аспарт (30%) абсорбируется из подкожной жировой клетчатки быстрее, чем растворимый инсулин, содержащийся в двухфазном человеческом инсулине. Инсулина аспарт протамин (70%), как и человеческий изофан инсулин, всасывается дольше. При использовании НовоМикс 30 ФлексПен максимальная концентрация инсулина в сыворотке в среднем на 50% выше, чем при использовании двухфазного человеческого инсулина 30. В среднем время достижения максимальной концентрации в два	аспарт имеет одинаковую активность с человеческим инсулином в молярном эквиваленте. В клиническом исследовании с участием 341 пациента с сахарным диабетом 2 типа, пациенты были рандомизированы в группы лечения только препаратом НовоМикс® 30 ФлексПен®, препаратом НовоМикс® 30 ФлексПен® в комбинации с препаратом метформин и препаратом метформин в комбинации с производным сульфонилмочевины. Переменная величина первичной эффективности – HbA_{1C} после 16-ти недель лечения – не отличалась у пациентов, получавших НовоМикс® 30 ФлексПен® в комбинации с препаратом метформин и у пациентов, получавших метформин в комбинации с производным сульфонилмочевины. В данном исследовании 57% пациентов имели базовый уровень HbA_{1C} выше 9%; у этих пациентов терапия препаратом НовоМикс® 30 ФлексПен® в комбинации с метформином привела к более значительному снижению HbA_{1C}, чем у пациентов, получавших метформин в комбинации с производным сульфонилмочевины. В другом исследовании больные диабетом 2 типа, не поддающимся эффективному контролю при помощи приема пероральных гипогликемических препаратов, были рандомизированы в нижеследующие группы: применение НовоМикс® 30 ФлексПен® дважды в день (117 больных) и применение инсулина гларгин один раз в день (116 больных). По прошествии 28 недель применения препаратов среднее уменьшение HbA_{1C} в группе применения НовоМикс® 30 ФлексПен® составило 2,8% (начальное среднее значение равнялось 9,7%). 66% и 42% больных, применявших НовоМикс® 30 ФлексПен®, в конце исследования характеризовались значениями HbA_{1C} ниже 7% и 6,5%, соответственно. Среднее значение глюкозы плазмы натощак снижалось примерно на

Старая редакция	Новая редакция
раза меньше, чем у двухфазного человеческого инсулина 30. У здоровых добровольцев при подкожном введении препарата в дозе 0,2 ЕД/кг массы тела средняя максимальная концентрация инсулина в сыворотке составляла 140 ± 32 пмоль/л и достигалась через 60 минут после инъекции. Средний период полувыведения ($t_{1/2}$) НовоМикс 30 ФлексПен, отражающий скорость абсорбции протамин-связанной фракции, составлял около 8-9 часов. Концентрация инсулина в сыворотке возвращается к исходному уровню через 15 - 18 часов после подкожного введения. У пациентов, с сахарным диабетом 2 типа, максимальная концентрация инсулина в сыворотке достигается через 95 минут и поддерживается на уровне значительно выше 0 в течение не менее 14 часов после введения препарата. У пациентов старшего возраста, детей, а также пациентов с нарушенной функцией печени или почек изучение фармакокинетики препарата НовоМикс 30 ФлексПен не проводилось. ***Доклинические данные по безопасности*** В тестах *in vitro*, включавших в себя связывание с инсулином и рецепторами ИФР-1 и влияние на рост клеток, было показано, что свойства инсулина аспарт аналогичны свойствам человеческого инсулина. Кроме того, было обнаружено, что инсулин аспарт связывается с инсулиновыми рецепторами аналогично человеческому инсулину. При изучении острой (один месяц) и хронической (12 месяцев) токсичности не было получено данных о наличии у инсулина аспарт клинически значимых токсических свойств.	7 ммоль/л (с 14,0 ммоль/л в начале исследования до 7,1 ммоль/л). *Дети и подростки:* было проведено 16-недельное клиническое исследование, в котором сравнивалось содержание глюкозы в крови после еды на фоне введения НовоМикс® 30 ФлексПен® (до еды), человеческого инсулина/ двухфазного человеческого инсулина 30 (до еды) и изофан-инсулина (вводимого перед сном). В исследовании участвовало 167 больных в возрасте от 10 до 18 лет. Средние значения HbA_{1C} в обеих группах оставались близкими к начальным значениям на протяжении всего исследования. Также при применении НовоМикс® 30 ФлексПен® или двухфазного человеческого инсулина 30 не наблюдалось различий в частоте возникновения гипогликемии. Также было проведено двойное слепое перекрестное исследование в популяции больных в возрасте от 6 до 12 лет (всего 54 больных, по 12 недель на каждый вид лечения). Частота возникновения гипогликемии и повышения содержания глюкозы после приема пищи в группе применявших НовоМикс® 30 ФлексПен® были ниже по сравнению со значениями в группе применявших двухфазный человеческий инсулин 30. Значения HbA_{1C} в конце исследования в группе применения двухфазного человеческого инсулина 30 были значительно ниже, чем в группе применявших НовоМикс® 30 ФлексПен®. ***Фармакокинетика.*** В инсулине аспарт замещение аминокислоты пролин в позиции B28 на аспарагиновую кислоту уменьшает тенденцию молекул к образованию гексамеров в растворимой фракции НовоМикс® 30 ФлексПен®, которая наблюдается в растворимом человеческом инсулине. В связи с этим инсулин аспарт (30%) абсорбируется из подкожной жировой клетчатки быстрее, чем растворимый инсулин,

Старая редакция	Новая редакция
	содержащийся в двухфазном человеческом инсулине. Инсулина аспарт протамин (70%), как и человеческий изофан инсулин, всасывается дольше. При использовании НовоМикс® 30 ФлексПен® максимальная концентрация инсулина в сыворотке в среднем на 50% выше, чем при использовании двухфазного человеческого инсулина 30. В среднем время достижения максимальной концентрации (t_{max}) в два раза меньше, чем у двухфазного человеческого инсулина 30. У здоровых добровольцев при подкожном введении препарата в дозе 0,2 ЕД/кг массы тела средняя максимальная концентрация инсулина в сыворотке (C_{max}) составляла 140±32 пмоль/л и достигалась через 60 минут после инъекции. Средний период полувыведения ($t_{1/2}$) НовоМикс® 30 ФлексПен®, отражающий скорость абсорбции протамин-связанной фракции, составлял около 8-9 часов. Концентрация инсулина в сыворотке возвращается к исходному уровню через 15-18 часов после подкожного введения. У пациентов с сахарным диабетом 2 типа максимальная концентрация инсулина в сыворотке достигается через 95 минут и поддерживается на уровне значительно выше 0 в течение не менее 14 часов после введения препарата. *Дети и подростки*: фармакокинетические свойства НовоМикс® 30 ФлексПен® у детей и подростков не изучались. Однако, фармакокинетические и фармакодинамические свойства растворимого инсулина аспарт изучались у детей (от 6 до 12 лет) и подростков (от 13 до 17 лет), страдающих сахарным диабетом 1 типа. У больных обеих возрастных групп инсулин аспарт характеризовался быстрой абсорбцией и значениями t_{max}, схожими с таковыми у взрослых. Однако, значения C_{max} в двух возрастных группах были различными, что указывает на важность

Старая редакция	Новая редакция
	индивидуального подбора доз инсулина аспарт. У пациентов старшего возраста, а также пациентов с нарушенной функцией печени или почек изучение фармакокинетики препарата НовоМикс® 30 ФлексПен® не проводилось. ***Доклинические данные по безопасности*** В тестах *in vitro*, включавших в себя связывание с инсулином и рецепторами ИФР-1 и влияние на рост клеток, было показано, что свойства инсулина аспарт аналогичны свойствам человеческого инсулина. Кроме того, было обнаружено, что инсулин аспарт связывается с инсулиновыми рецепторами аналогично человеческому инсулину. При изучении острой (один месяц) и хронической (12 месяцев) токсичности не было получено данных о наличии у инсулина аспарт клинически значимых токсических свойств.
Противопоказания: • Гипогликемия • Повышенная индивидуальная чувствительность к инсулину аспарт или любому из компонентов препарата Не рекомендуется применять у детей до 18 лет, т.к. клинические исследования НовоМикс 30 ФлексПен у них не проводились.	**Противопоказания:** • Гипогликемия • Повышенная индивидуальная чувствительность к инсулину аспарт или любому из компонентов препарата Не рекомендуется применять у детей до 6 лет, т.к. клинические исследования НовоМикс® 30 ФлексПен® у них не проводились.
Применение при беременности и в период грудного вскармливания: Клинический опыт применения инсулина аспарт при беременности весьма ограничен. Исследования на животных не выявили различий между эмбриотоксичностью или тератогенностью инсулина аспарт и человеческого инсулина. В период возможного наступления беременности и в течение всего ее срока необходимо вести тщательное наблюдение за состоянием пациенток,	**Применение при беременности и в период грудного вскармливания:** Клинический опыт применения препарата НовоМикс® 30 ФлексПен® при беременности весьма ограничен. Исследования на животных не выявили различий между эмбриотоксичностью или тератогенностью инсулина аспарт и человеческого инсулина. В период возможного наступления беременности и в течение всего ее срока необходимо вести тщательное

Старая редакция	Новая редакция
страдающих сахарным диабетом, и контролировать уровень глюкозы в крови. Потребность в инсулине, как правило, снижается в I триместре и постепенно повышается во II и III триместрах беременности. Вскоре после родов потребность в инсулине быстро возвращается к уровню, который был до беременности. В период кормления грудью НовоМикс 30 ФлексПен может применяться без ограничений. Введение инсулина кормящей матери не представляет угрозы для ребенка. Однако может возникнуть необходимость в коррекции дозы НовоМикс 30 ФлексПен.	наблюдение за состоянием пациенток, страдающих сахарным диабетом, и контролировать уровень глюкозы в крови. Потребность в инсулине, как правило, снижается в I триместре и постепенно повышается во II и III триместрах беременности. Вскоре после родов потребность в инсулине быстро возвращается к уровню, который был до беременности. В период кормления грудью НовоМикс® 30 ФлексПен® может применяться без ограничений. Введение инсулина кормящей матери не представляет угрозы для ребенка. Однако может возникнуть необходимость в коррекции дозы НовоМикс® 30 ФлексПен®.
Способ применения и дозы: НовоМикс 30 ФлексПен предназначен для подкожного введения. Никогда не следует вводить НовоМикс 30 ФлексПен внутривенно. Доза препарата определяется врачом индивидуально в каждом конкретном случае, на основании уровня глюкозы в крови. В среднем суточная доза препарата колеблется от 0,5 до 1 ЕД/кг/сутки (зависит от индивидуальных особенностей пациента и уровня глюкозы в крови). У пациентов с резистентностью к инсулину (например, в связи с ожирением) ежедневная потребность в инсулине может быть повышена, а у пациентов с остаточной эндогенной секрецией инсулина - понижена. Пациентам, страдающим сахарным диабетом 2 типа, НовоМикс 30 ФлексПен можно назначать как в виде монотерапии, так и в сочетании с метформином в тех случаях, когда содержание глюкозы в крови недостаточно регулируется одним метформином. Рекомендуемая стартовая доза НовоМикс 30 ФлексПен при сочетании с метформином составляет 0,2 ЕД/кг/сутки, и ее следует регулировать в зависимости от индивидуальной потребности в	**Способ применения и дозы:** НовоМикс® 30 ФлексПен® предназначен для подкожного введения. Никогда не следует вводить НовоМикс® 30 ФлексПен® внутривенно. Доза препарата определяется врачом индивидуально в каждом конкретном случае, на основании концентрации глюкозы в крови. В среднем суточная доза препарата у пациентов с диабетом 1 типа колеблется от 0,5 до 1 ЕД/кг/сутки (зависит от индивидуальных особенностей пациента и концентрации глюкозы в крови). У пациентов с резистентностью к инсулину (например, в связи с ожирением) ежедневная потребность в инсулине может быть повышена, а у пациентов с остаточной эндогенной секрецией инсулина – понижена. Пациентам, страдающим сахарным диабетом 2 типа, НовоМикс® 30 ФлексПен® можно назначать как в виде монотерапии, так и в сочетании с пероральными гипогликемическими препаратами в тех случаях, когда содержание глюкозы в крови недостаточно регулируется только пероральными гипогликемическими препаратами.

Старая редакция	Новая редакция
инсулине, базирующейся на содержании глюкозы в крови. НовоМикс 30 ФлексПен следует вводить непосредственно перед приемом пищи. При необходимости можно вводить НовоМикс 30 ФлексПен вскоре после начала приема пищи. Температура вводимого инсулина должна соответствовать комнатной. НовоМикс 30 ФлексПен следует вводить подкожно в область бедра или передней брюшной стенки. При желании препарат можно вводить в область плеча или ягодицы. Необходимо менять места инъекций в пределах анатомической области, чтобы предотвратить развитие липодистрофий. Как и при использовании любых других препаратов инсулина, продолжительность действия НовоМикс 30 ФлексПен зависит от дозы, места введения, интенсивности кровотока, температуры и уровня физической активности. Зависимость абсорбции НовоМикс 30 ФлексПен от места введения не изучалась.	Для больных сахарным диабетом 2 типа рекомендуемая начальная доза НовоМикс® 30 ФлексПен® составляет 6 ЕД утром и 6 ЕД вечером (с завтраком и ужином, соответственно). Также допускается введение 12 ЕД НовоМикс® 30 ФлексПен® один раз в день вечером. В последнем случае рекомендуется после достижения дозы 30 ЕД препарата переходить на применение НовоМикс® 30 ФлексПен® два раза в день, разделив дозу на две равные части – утреннюю и вечернюю. Безопасный переход на применение НовоМикс® 30 ФлексПен® три раза в день возможен при помощи разделения утренней дозы на две равные части и введения этих двух частей утром и в обед. Для корректировки доз рекомендуется использовать следующую таблицу: **Концентрация глюкозы в крови перед приемом пищи** / **Корректировка дозы НовоМикс® 30** < 4.4 ммоль/л / < 80 мг/дл / - 2 ЕД 4.4-6.1ммоль/л / 80 -110мг/дл / 0 (не требуется) 6.2-7.8 ммоль/л / 111-140 мг/дл / + 2 ЕД 7.9-10 ммоль/л / 141-180 мг/дл / + 4 ЕД > 10 ммоль/л / >180 мг/дл / + 6 ЕД Для корректировки используется наименьшее значение концентрации глюкозы в крови перед приемом пищи, полученное в течение последних трех дней. Не следует увеличивать дозу препарата, если в этот период наблюдалась гипогликемия. Коррекцию дозы можно проводить один раз в неделю до достижения целевого значения гликозилированного гемоглобина (HbA_{1C}). Для оценки адекватности предыдущей дозы используют значение концентрации глюкозы в крови перед приемом пищи. При переводе пациента с двухфазного человеческого инсулина на НовоМикс® 30 ФлексПен® следует начинать с той же дозы и режима введения. Затем корректируют дозу в соответствии с

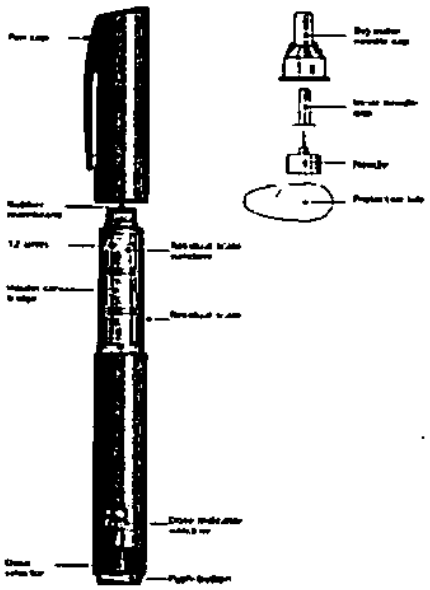
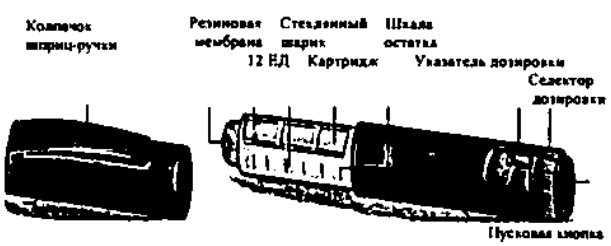
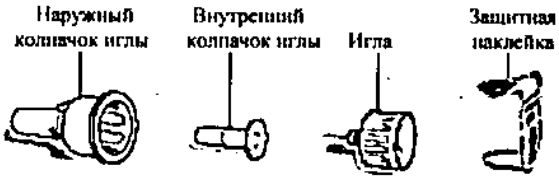
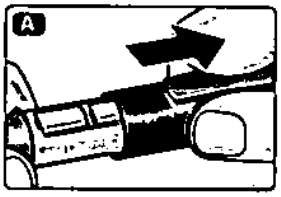
Старая редакция	Новая редакция
	индивидуальными потребностями пациента (см. приведенную выше таблицу). НовоМикс® 30 ФлексПен® может использоваться у пожилых пациентов, однако, опыт его применения в комбинации с пероральными гипогликемическими препаратами у пациентов старше 75 лет ограничен. НовоМикс® 30 ФлексПен® следует вводить непосредственно перед приемом пищи. При необходимости можно вводить НовоМикс® 30 ФлексПен® вскоре после начала приема пищи. Температура вводимого инсулина должна соответствовать комнатной. НовоМикс® 30 ФлексПен® следует вводить подкожно в область бедра или передней брюшной стенки. При желании препарат можно вводить в область плеча или ягодицы. Необходимо менять места инъекций в пределах анатомической области, чтобы предотвратить развитие липодистрофий. Как и при использовании любых других препаратов инсулина, продолжительность действия НовоМикс® 30 ФлексПен® зависит от дозы, места введения, интенсивности кровотока, температуры и уровня физической активности. Зависимость абсорбции НовоМикс® 30 ФлексПен® от места введения не изучалась. У пациентов с почечной или печеночной недостаточностью потребность в инсулине может быть снижена. НовоМикс® 30 ФлексПен® может применяться для лечения детей и подростков в возрасте от 10 лет в тех случаях, когда предпочтительно использование предварительно смешанного инсулина. Существуют ограниченные клинические данные для детей в возрасте 6 – 9 лет. Для детей младше 6 лет клинические исследования не проводились.
Побочное действие: Побочные реакции, наблюдаемые у	**Побочное действие:** Побочные реакции, наблюдаемые у

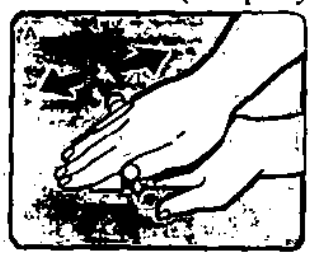
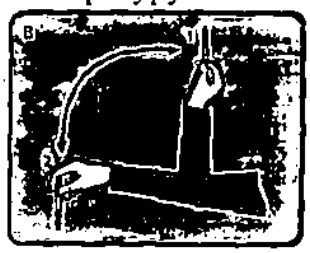
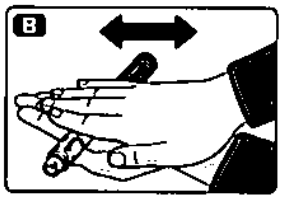
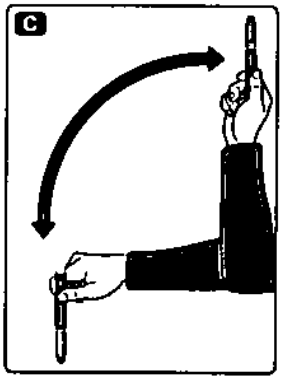
Старая редакция	Новая редакция
пациентов, использующих препарат НовоМикс 30 ФлексПен, являются в основном дозозависимыми и обусловлены фармакологическим эффектом инсулина. Наиболее часто встречающимся нежелательным явлением при применении инсулина является *гипогликемия*. Гипогликемия развивается в случае, если введена слишком большая доза инсулина относительно потребности организма в инсулине. Симптомы гипогликемии могут включать: «холодный» пот, бледность кожных покровов, нервозность или тремор, чувство тревоги, необычную усталость или слабость, нарушение ориентации, нарушение концентрации внимания, головокружение, выраженное чувство голода, временное нарушение зрения, головную боль, тошноту, тахикардию. Выраженная гипогликемия может привести к потере сознания, временному или необратимому нарушению работы головного мозга или к смерти. При проведении клинических исследований, а также уже после поступления препарата в продажу наблюдаемая частота этого осложнения варьировала в зависимости от исследуемой популяции, режимов дозирования, поэтому указать частоту развития гипогликемии на фоне приема НовоМикс 30 ФлексПен не представляется возможным. В клинических исследованиях не было выявлено различий в частоте гипогликемии при приеме инсулин аспарт и препаратов человеческого инсулина. Частота возникновения побочных эффектов на фоне применения НовоМикс 30 ФлексПен (инсулина аспарт) представлена ниже. Частота возникновения побочных эффектов определялась как: нечастые (>1/1,000, <1/100) и редкие (>1/10,000, <1/1,000). Отдельные спонтанные случаи представлены как очень редкие и определены как (<1/10,000 – включая отдельные случаи).	пациентов, использующих препарат НовоМикс® 30 ФлексПен®, являются в основном дозозависимыми и обусловлены фармакологическим эффектом инсулина. Наиболее часто встречающимся нежелательным явлением при применении инсулина является *гипогликемия*. Гипогликемия развивается в случае, если введена слишком большая доза инсулина относительно потребности организма в инсулине. Симптомы гипогликемии могут включать: «холодный» пот, бледность кожных покровов, нервозность или тремор, чувство тревоги, необычную усталость или слабость, нарушение ориентации, нарушение концентрации внимания, головокружение, выраженное чувство голода, временное нарушение зрения, головную боль, тошноту, тахикардию. Выраженная гипогликемия может привести к потере сознания, временному или необратимому нарушению работы головного мозга или к смерти. При проведении клинических исследований, а также уже после поступления препарата в продажу наблюдаемая частота этого осложнения варьировала в зависимости от исследуемой популяции, режимов дозирования, поэтому указать частоту развития гипогликемии на фоне приема НовоМикс® 30 ФлексПен® не представляется возможным. В клинических исследованиях не было выявлено различий в частоте гипогликемии при приеме инсулина аспарт и препаратов человеческого инсулина. Частота возникновения побочных эффектов на фоне применения НовоМикс® 30 ФлексПен® (инсулина аспарт)_ представлена ниже. Частота возникновения побочных эффектов определялась как: нечастые (>1/1,000, <1/100) и редкие (>1/10,000, <1/1,000). Отдельные спонтанные случаи представлены как очень редкие и определены как (<1/10,000 – включая отдельные случаи).

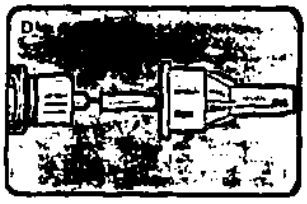
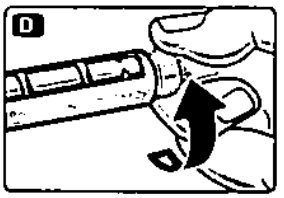
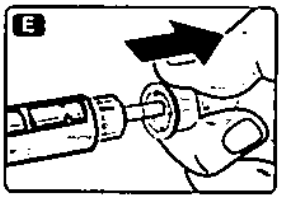
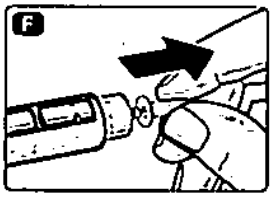
Старая редакция	Новая редакция
Расстройства иммунной системы	***Расстройства иммунной системы***
Крапивница, сыпь – редко	Крапивница, сыпь – редко
Анафилактические реакции – крайне редко.	Анафилактические реакции – очень редко
Симптомы генерализованной реакции гиперчувствительности могут включать в себя: генерализованную кожную сыпь, зуд, повышенное потоотделение, желудочно-кишечные расстройства, ангионевротический отек, затруднение дыхания, тахикардию и снижение артериального давления. Реакции генерализованной гиперчувствительности являются потенциально жизнеопасными.	Симптомы генерализованной реакции гиперчувствительности могут включать в себя: генерализованную кожную сыпь, зуд, повышенное потоотделение, желудочно-кишечные расстройства, ангионевротический отек, затруднение дыхания, тахикардию и снижение артериального давления. Реакции генерализованной гиперчувствительности являются потенциально опасными для жизни.
Расстройства нервной системы	***Расстройства нервной системы***
Периферическая нейропатия – крайне редко	Периферическая нейропатия – редко
Быстрое улучшение контроля гликемии может быть ассоциировано с развитием обычно обратимой острой болевой нейропатии.	Быстрое улучшение контроля гликемии может быть ассоциировано с развитием обычно обратимой острой болевой нейропатии.
Офтальмологические расстройства	***Офтальмологические расстройства***
Нарушения рефракции – редко	Нарушения рефракции – нечасто
Аномалии рефракции могут развиваться при начале инсулинотерапии. Эти симптомы являются обычно обратимыми.	Аномалии рефракции могут развиваться при начале инсулинотерапии. Эти симптомы являются обычно обратимыми.
Диабетическая ретинопатия – редко.	Диабетическая ретинопатия – нечасто
Длительный адекватный контроль гликемии уменьшает риск прогрессирования диабетической ретинопатии.	Длительный адекватный контроль гликемии уменьшает риск прогрессирования диабетической ретинопатии.
Однако повышение интенсивности инсулинотерапии с резким улучшением контроля гликемии может ассоциироваться с транзиторным ухудшением течения диабетической ретинопатии.	Однако повышение интенсивности инсулинотерапии с резким улучшением контроля гликемии может ассоциироваться с транзиторным ухудшением течения диабетической ретинопатии.
Поражения кожи и подкожных тканей	***Поражения кожи и подкожных тканей***
Липодистрофия – редко	Липодистрофия – нечасто
Липодистрофия может развиваться в месте инъекции в случае невозможности изменить его в пределах анатомической области.	Липодистрофия может развиваться в месте инъекции в случае невозможности изменить его в пределах анатомической области.
Местные реакции гиперчувствительности – редко	Местные реакции гиперчувствительности – нечасто
Местные реакции гиперчувствительности (покраснение,	Местные реакции гиперчувствительности (покраснение, отек и зуд в месте инъекции) могут наблюдаться при применении

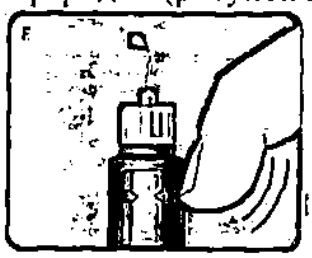
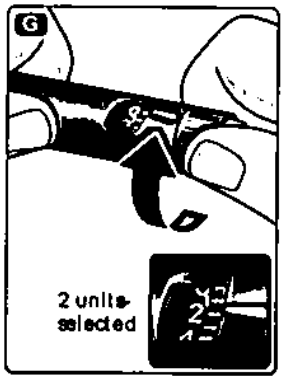
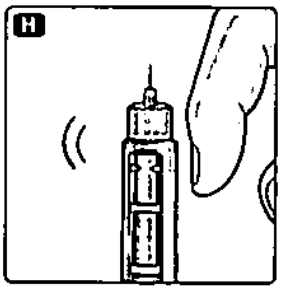
Старая редакция	Новая редакция
отек и зуд в месте инъекции) могут наблюдаться при применении препаратов инсулина. Обычно они являются транзиторными и исчезают при продолжении лечения. ***Системные расстройства*** Отеки – редко Отеки могут развиваться при начале инсулинотерапии. Обычно они являются транзиторными.	препаратов инсулина. Обычно они являются транзиторными и исчезают при продолжении лечения. ***Системные расстройства*** Отеки – нечасто Отеки могут развиваться при начале инсулинотерапии. Обычно они являются транзиторными. Отеки и увеличение массы тела могут возникнуть при применении НовоМикс® 30 ФлексПен® совместно с пероральными гипогликемическими препаратами.
Взаимодействие с другими лекарственными средствами Имеется ряд лекарственных средств, которые влияют на потребность в инсулине. Гипогликемическое действие инсулина усиливают пероральные гипогликемические препараты, ингибиторы моноаминооксидазы, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, ингибиторы карбоангидразы, неселективные бета-адреноблокаторы, бромокриптин, октреотид, сульфонамиды, анаболические стероиды, тетрациклины, клофибрат, кетоконазол, мебендазол, пиридоксин, теофиллин, циклофосфамид, фенфлурамин, препараты лития, препараты, содержащие этанол. Гипогликемическое действие инсулина ослабляют пероральные контрацептивы, глюкокортикостероиды, тиреоидные гормоны, тиазидные диуретики, гепарин, трициклические антидепрессанты, симпатомиметики, даназол, клонидин, блокаторы кальциевых каналов, диазоксид, морфин, фенитоин, никотин. Под влиянием резерпина и салицилатов возможно как ослабление, так и усиление действия препарата. Бета-адреноблокаторы могут маскировать симптомы гипогликемии. Алкоголь может усиливать и пролонгировать гипогликемический эффект инсулина.	**Взаимодействие с другими лекарственными средствами** Имеется ряд лекарственных средств, которые влияют на потребность в инсулине. Гипогликемическое действие инсулина усиливают пероральные гипогликемические препараты, ингибиторы моноаминооксидазы, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, ингибиторы карбоангидразы, неселективные бета-адреноблокаторы, бромокриптин, сульфонамиды, анаболические стероиды, тетрациклины, клофибрат, кетоконазол, мебендазол, пиридоксин, теофиллин, циклофосфамид, фенфлурамин, препараты лития, препараты, содержащие этанол. Гипогликемическое действие инсулина ослабляют пероральные контрацептивы, глюкокортикостероиды, тиреоидные гормоны, тиазидные диуретики, гепарин, трициклические антидепрессанты, симпатомиметики, даназол, клонидин, блокаторы кальциевых каналов, диазоксид, морфин, фенитоин, никотин. Под влиянием резерпина и салицилатов возможно как ослабление, так и усиление действия препарата. Бета-адреноблокаторы могут маскировать симптомы гипогликемии. Октреотид/ланреотид могут как увеличивать, так и уменьшать потребность в инсулине.

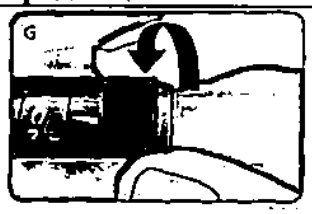
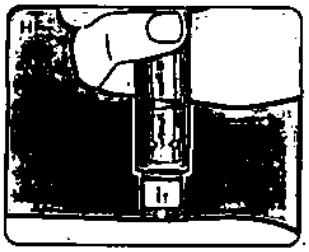
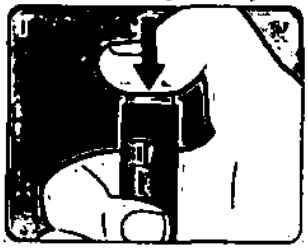
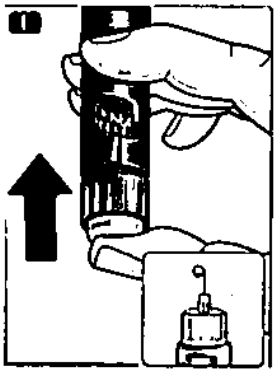
Старая редакция	Новая редакция
Несовместимость. Лекарственные средства, содержащие тиолы или сульфиты, при добавлении к инсулину аспарт вызывают его разрушение. НовоМикс 30 ФлексПен нельзя добавлять в инфузионные растворы.	Алкоголь может усиливать и пролонгировать гипогликемический эффект инсулина. ***Несовместимость.*** Поскольку исследования совместимость не проводились, НовоМикс® 30 ФлексПен® не должен смешиваться с другими препаратами.
Инструкции по хранению, использованию и утилизации: В пачке содержится лист с инструкциями по использованию и хранению. Необходимо подчеркнуть пациенту значимость перемешивания суспензии НовоМикс 30 непосредственно перед использованием. Правильно перемешанная жидкость должна быть однородно белой и мутной. НовоМикс 30 ФлексПен предназначен только для индивидуального использования. Не допускается повторное заполнение шприц-ручки НовоМикс 30 ФлексПен. Иглы НовоФайн® S предназначены для использования с ФлексПен.	**Инструкции по использованию и утилизации:** В пачке содержится лист с инструкциями по использованию и хранению. Необходимо подчеркнуть пациенту значимость перемешивания суспензии НовоМикс® 30 ФлексПен® непосредственно перед использованием. Перед первым использованием необходимо вынуть шприц-ручку НовоМикс® 30 ФлексПен® из холодильника и дать ему достичь комнатной температуры для облегчения перемешивания суспензии. Правильно перемешанная жидкость должна быть однородно белой и мутной. НовоМикс® 30 ФлексПен® предназначен только для индивидуального использования. Не допускается повторное заполнение шприц-ручки НовоМикс® 30 ФлексПен®. Иглы НовоФайн® и НовоТвист® предназначены для использования с ФлексПен®. Пациенты должны быть предупреждены о необходимости выбрасывать иглу после каждой инъекции. Неиспользованный препарат и расходные материалы должны быть утилизированы в соответствии с требованиями местного законодательства.
Инструкция для пациентов по использованию НовоМикс® 30 ФлексПен®: НовоМикс 30 ФлексПен - это уникальная шприц-ручка,	**Инструкция для пациентов по использованию НовоМикс® 30 ФлексПен®:** НовоМикс® 30 ФлексПен® - это уникальная шприц-ручка,

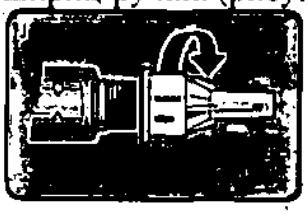
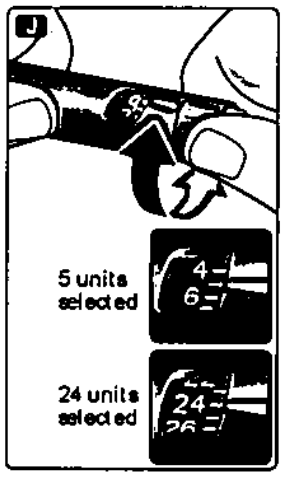
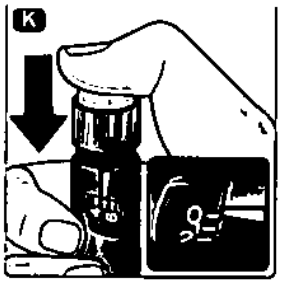
Старая редакция	Новая редакция
предназначенная для введения инсулина. Вводимая доза инсулина, в пределах от 1 до 60 единиц, может изменяться с шагом в 1 единицу. НовоМикс 30 ФлексПен используется с короткими иглами НовоФайн® **S** (8 мм или менее). Упаковка коротких игл НовоФайн имеет маркировку **S**. Маркировку **S** имеют иглы с коротким наконечником. В качестве меры предосторожности всегда носите запасную систему для введения инсулина в случае потери или повреждения Вашего ФлексПен.	предназначенная для введения инсулина. Вводимая доза инсулина, в пределах от 1 до 60 единиц, может изменяться с шагом в 1 единицу. НовоМикс® 30 ФлексПен® используется с одноразовыми иглами НовоФайн® или НовоТвист® длиной до 8 мм. В качестве меры предосторожности всегда носите с собой запасную систему для введения инсулина на случай утери или повреждения Вашего НовоМикс® 30 ФлексПен®. Цвет шприц-ручки, указанной на картинке, может отличаться от цвета Вашего НовоМикс® 30 ФлексПен®.
	
Pen cap – колпачок ручки Residual scale – шкала остатка Residual scale window – окошко шкалы остатка 12 units – 12 ЕД Rubber membrane – резиновая мембрана Insulin cartridge – картридж с инсулином Dosage indicator window – окошко индикатора дозировки Dose selector – селектор дозировки Push button – пусковая кнопка Outer needle cap – наружный колпачок иглы Inner needle cap – внутренний колпачок иглы Needle – игла Protective tab – защитная этикетка	Игла (пример) 
Приступая к работе Убедитесь в том, что НовоМикс 30	**Приступая к работе** Проверьте этикетку, чтобы убедиться, что НовоМикс® 30 ФлексПен® содержит необходимый тип инсулина. Перед первой инъекцией необходимо ресуспендировать инсулин: **А** Для облегчения перемешивания дайте препарату нагреться до комнатной температуры. Снимите колпачок со шприц-ручки. 

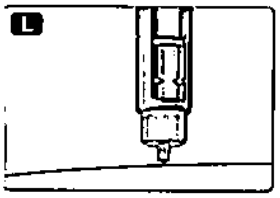
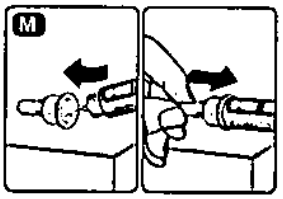
Старая редакция	Новая редакция
ФлексПен содержит необходимый тип инсулина. Снимите колпачок со шприц-ручки. Перед каждой инъекцией: • Проверьте, что в картридже осталось как минимум 12 единиц инсулина для обеспечения равномерного перемешивания. Если осталось менее 12 единиц – используйте новый НовоМикс 30 ФлексПен. • При использовании НовоМикс 30 ФлексПен в первый раз следует прокатать его между ладонями 10 раз – важно, чтобы шприц-ручка находилась в горизонтальном положении (см. рисунок **A**).  • Поднимите шприц-ручку вверх и вниз 10 раз от положения 1 к положению 2 (см. рисунок **B**), чтобы стеклянный шарик перемещался от одного конца картриджа к другому. Данные манипуляции необходимо повторить, по крайней мере, еще раз с тем, чтобы содержимое картриджа стало равномерно белым и мутным. Жидкость легче перемешивается, когда инсулин в картридже имеет комнатную температуру. 	**B** Прокатайте шприц-ручку между ладонями 10 раз – важно, чтобы она находилась в горизонтальном положении.  **C** Поднимите шприц-ручку вверх и вниз 10 раз, как показано на рисунке **C**, чтобы стеклянный шарик перемещался от одного конца картриджа к другому. Повторяйте указанные в пунктах **B** и **C** манипуляции до тех пор, пока содержимое картриджа не станет равномерно белым и мутным.  **Перед каждой инъекцией** перемешивайте содержимое как показано на рисунке **C** минимум 10 раз пока содержимое картриджа не станет равномерно белым и мутным. После перемешивания следует сразу сделать инъекцию. • Всегда проверяйте, чтобы в картридже оставалось как минимум 12 единиц инсулина для обеспечения равномерного перемешивания. Если осталось менее 12 единиц – используйте новый НовоМикс® 30 ФлексПен®.

Старая редакция	Новая редакция
• **Перед каждой инъекцией** поднимайте шприц-ручку вверх и вниз от положения 1 к положению 2 (см. рисунок B) минимум 10 раз, чтобы содержимое картриджа стало равномерно белым и мутным. Если этого будет недостаточно – прокатайте шприц-ручку между ладонями и поднимайте ее еще раз как описано выше, чтобы содержимое картриджа стало равномерно белым и мутным. • После перемешивания немедленно выполните следующие действия: • Продезинфицируйте резиновую мембрану ватой. • Удалите защитную наклейку с иглы НовоФайн S • Аккуратно и плотно навинтите иглу на НовоМикс 30 ФлексПен (рисунок C)  • Снимите большой наружный и внутренний колпачок иглы (рисунок **D**).  Не выбрасывайте большой наружный колпачок иглы. **Предварительное удаление воздуха из картриджа** Даже при правильном использовании шприц-ручки, перед каждой инъекцией в игле и в картридже может скапливаться небольшое количество воздуха.	**Присоединение иглы** **Продезинфицируйте резиновую мембрану ватным тампоном, смоченным в спирте** **D** Удалите защитную наклейку с одноразовой иглы. Аккуратно и плотно навинтите иглу на НовоМикс® 30 ФлексПен®.  **E** Снимите наружный колпачок иглы, но не выбрасывайте его.  **F** Снимите и выбросьте внутренний колпачок иглы.  • Для каждой инъекции используйте новую иглу, чтобы предотвратить заражение. • Будьте осторожны, не погните и не повредите иглу перед использованием. • Чтобы избежать случайных уколов, никогда не надевайте внутренний колпачок обратно на иглу. **Предварительное удаление воздуха из картриджа** **Даже при правильном использовании шприц-ручки, перед каждой инъекцией в картридже может**

Старая редакция	Новая редакция
Для предотвращения попадания пузырька воздуха и введения правильной дозы препарата, следуйте дальнейшим указаниям: • Наберите 2 единицы препарата (рисунок E)  • Держа НовоМикс 30 ФлексПен вертикально иглой вверх, несколько раз слегка постучите по картриджу кончиком пальца, чтобы пузырьки воздуха переместились в верхнюю часть картриджа (рисунок F).  • Удерживая НовоМикс 30 ФлексПен иглой вверх, нажмите пусковую кнопку до упора. Селектор дозировки возвратится к нулю. • На конце иглы должна появиться капля инсулина. Если этого не произошло, повторите процедуру, но не более шести раз. Если инсулин не поступает из иглы, это указывает на то, что шприц-ручка неисправна и не подлежит дальнейшему использованию. **Установка дозы** • Убедитесь, что селектор дозировки установлен в положение «0». • Наберите количество единиц, необходимое для инъекции (рисунок G).	**скапливаться небольшое количество воздуха. Для предотвращения попадания пузырька воздуха и обеспечения введения правильной дозы препарата:** **G** Наберите 2 единицы препарата.  Надпись на рисунке: «Набрано 2 единицы» **H** Держа НовоМикс® 30 ФлексПен® иглой вверх, несколько раз слегка постучите по картриджу кончиком пальца, чтобы пузырьки воздуха переместились в верхнюю часть картриджа.  **I** Удерживая шприц-ручку иглой вверх, нажмите пусковую кнопку до упора. Селектор дозировки возвратится к нулю. На конце иглы должна появиться капля инсулина. Если этого не произошло, замените иглу и повторите процедуру, но не более шести раз. Если инсулин не поступает из иглы, это указывает на то, что шприц-ручка

Старая редакция	Новая редакция
 Дозировка может регулироваться вращением селектора дозировки в любом направлении. При вращении селектора дозировки против часовой стрелки соблюдайте осторожность, чтобы случайно не нажать на пусковую кнопку, во избежание выброса дозы инсулина. Нельзя использовать шкалу остатка для отмеривания дозы инсулина. Установить дозу, превышающую количество единиц, оставшихся в картридже, невозможно. **Введение инсулина** • Введите иглу под кожу (рисунок **H**). Используйте технику инъекции, рекомендованную Вашим врачом.  • Чтобы сделать инъекцию, нажмите пусковую кнопку до упора (рисунок **I**). Будьте осторожны: при введении инсулина следует нажимать только на пусковую кнопку.  • При извлечении иглы удерживайте пусковую кнопку полностью нажатой. После	неисправна и не подлежит дальнейшему использованию.  **Установка дозы** **Убедитесь, что селектор дозировки установлен в положение «0»** **J** Наберите количество единиц, необходимое для инъекции. Доза может регулироваться вращением селектора дозировки в любом направлении, пока правильная доза не будет установлена напротив указателя дозировки. При вращении селектора дозировки соблюдайте осторожность, чтобы случайно не нажать на пусковую кнопку, во избежание выброса дозы инсулина. Невозможно установить дозу, превышающую количество единиц, оставшихся в картридже.

Старая редакция	Новая редакция
инъекции оставляйте иглу под кожей не менее 6 секунд. Это обеспечит введение полной дозы инсулина. **Удаление иглы** • Закройте иглу наружным колпачком и отвинтите ее от шприц-ручки. (рисунок J).  • Выбросьте иглу, соблюдая меры предосторожности. Всегда используйте новую иглу для каждой инъекции. Удаляйте иглу после каждой инъекции. В противном случае, при перепаде температуры возможно вытекание жидкости из НовоМикс 30 ФлексПен, что приведет к изменению концентрации инсулина. Медицинский персонал, родственники и другие лица по уходу за больным должны следовать общим правилам предосторожности при удалении и выбрасывании игл во избежание риска случайного укола иглой. Выбрасывайте использованный НовоМикс 30 ФлексПен с отсоединенной иглой. **Хранение и уход** НовоМикс 30 ФлексПен разработан для эффективного и безопасного применения. НовоМикс 30 ФлексПен требует осторожного обращения. Избегайте повреждения НовоМикс 30 ФлексПен. Поверхность НовоМикс 30 ФлексПен можно очищать ватным тампоном, смоченным в спирте. Не погружайте ручку в спирт, не мойте и не смазывайте ее т.к. это может повредить механизм. Не допускается повторное заполнение НовоМикс 30 ФлексПен.	J  Надписи на рисунке: «Набрано 5 единиц» «Набрано 24 единицы» • Нельзя использовать шкалу остатка для отмеривания дозы инсулина. **Введение инсулина** **Введите иглу под кожу. Используйте технику инъекции, рекомендованную Вашим врачом.** **K** Чтобы сделать инъекцию, нажмите пусковую кнопку до упора, пока напротив указателя дозировки не появится «0». Будьте осторожны: при введении препарата следует нажимать только на пусковую кнопку. При повороте селектора дозировки введения дозы не произойдет.  **L** Удерживайте пусковую кнопку полностью нажатой до тех пор, пока игла не будет извлечена из-под кожи. После инъекции оставляйте иглу под кожей не менее 6 секунд. Это

Старая редакция	Новая редакция
	обеспечит введение полной дозы инсулина.  M Направьте иглу в наружный колпачок иглы, не трогая колпачок. Когда игла войдет внутрь, наденьте наружный колпачок и отвинтите иглу. Выбросьте иглу, соблюдая меры предосторожности, и закройте шприц-ручку колпачком.  • Удаляйте иглу после каждой инъекции и никогда не храните НовоМикс® 30 ФлексПен® с присоединенной иглой. В противном случае, возможно вытекание жидкости из НовоМикс® 30 ФлексПен®, что может привести к введению неправильной дозы. • Медицинский персонал, родственники и другие лица, осуществляющие уход за больным, должны соблюдать предосторожность при удалении и выбрасывании игл во избежание риска случайного укола иглой. • Выбрасывайте использованный НовоМикс® 30 ФлексПен® с отсоединенной иглой. • НовоМикс® 30 ФлексПен® предназначен только для индивидуального использования.

Старая редакция	Новая редакция
	Хранение и уход НовоМикс® 30 ФлексПен® разработан для эффективного и безопасного применения и требует осторожного обращения. В случае падения или сильного механического воздействия, возможно повреждение шприц-ручки и вытекание инсулина. Поверхность НовоМикс® 30 ФлексПен® можно очищать ватным тампоном, смоченным в спирте. Не погружайте шприц-ручку в спирт, не мойте и не смазывайте ее, т.к. это может повредить механизм. Не допускается повторное заполнение НовоМикс® 30 ФлексПен®.

Руководитель отдела регистрации медицинской продукции Представительства компании Ново Нордиск А/С, Дания _____ Н.Г. Моргунова

М.П.

«___»_____ 200__ г.

РОСЗДРАВНАДЗОРА
ЭКСПЕРТНЫЙ ОТЧЕТ
ДЕЙСТВИТЕЛЕН ДЛЯ ДАННОЙ ВЕРСИИ ДОКУМЕНТА