МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ИНСТРУКЦИЯ
по применению лекарственного препарата для медицинского применения

НовоМикс® 30 ФлексПен®

суспензия для подкожного введения 100 ЕД/мл

Ново Нордиск А/С, Дания

Регистрационный номер: П № 015640/01 от 06.10.2008

Изменение № 2

Дата внесения Изменения «___» 250712 20___ 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:* 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.	**Состав** В 1 мл препарата содержится: *активное вещество:* инсулин аспарт (растворимый инсулин аспарт (30%) и кристаллы инсулина аспарт протамина (70%)) 100 ЕД (3,5 мг); *вспомогательные вещества:* глицерол 16,0 мг, фенол 1,50 мг, метакрезол 1,72 мг, цинка хлорид 19,6 мкг, натрия хлорид 0,877 мг, натрия гидрофосфата дигидрат 1,25 мг, протамина сульфат около 0,33 мг, натрия гидроксид около 2,2 мг, кислота хлористоводородная около 1,7 мг, вода для инъекций до 1,0 мл. 1 предварительно заполненная шприц-ручка (3 мл) содержит 300 ЕД.
Фармакологические свойства	**Фармакологические свойства**

Старая редакция	Новая редакция
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 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	***Фармакодинамика*** НовоМикс® 30 ФлексПен® представляет собой двухфазную суспензию, состоящую из смеси аналогов инсулина: растворимого инсулина аспарт (30% аналога инсулина короткого действия) и кристаллов инсулина аспарт протамина (70% аналога инсулина средней продолжительности действия). Активным веществом НовоМикс® 30 ФлексПен® является инсулин аспарт, произведенный методом биотехнологии рекомбинантной ДНК с использованием штамма Saccharomyces cerevisiae. Инсулин аспарт является эквипотенциальным растворимому человеческому инсулину на основании показателей молярности. Снижение концентрации глюкозы в крови происходит за счет повышения ее внутриклеточного транспорта после связывания инсулина аспарт с инсулиновыми рецепторами мышечных и жировых тканей и одновременного торможения продукции глюкозы печенью. 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. В трехмесячном сравнительном

Старая редакция	Новая редакция
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 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 –	клиническом исследовании с участием пациентов с сахарным диабетом 1 и 2 типа, которые получали НовоМикс® 30 ФлексПен® и двухфазный человеческий инсулин 30 два раза в сутки перед завтраком и ужином, было показано, что НовоМикс® 30 ФлексПен® сильнее снижает постпрандиальную концентрацию глюкозы крови (после завтрака и ужина). Мета-анализ данных, полученных в ходе девяти клинических исследований с участием пациентов с сахарным диабетом 1 и 2 типа, показал, что НовоМикс® 30 ФлексПен® при введении перед завтраком и ужином, обеспечивает лучший контроль постпрандиальной концентрации глюкозы крови (среднее увеличение прандиальной концентрации глюкозы после завтрака, обеда и ужина), по сравнению с человеческим двухфазным инсулином 30. Хотя концентрация глюкозы натощак у пациентов, использующих НовоМикс® 30 ФлексПен®, была выше, в целом НовоМикс® 30 ФлексПен® оказывает такое же воздействие на концентрацию гликозилированного гемоглобина (HbA_{1c}), как и двухфазный человеческий инсулин 30. В клиническом исследовании с участием 341 пациента с сахарным диабетом 2 типа, пациенты были рандомизированы в

Старая редакция	Новая редакция
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	группы лечения только НовоМикс® 30 ФлексПен®, НовоМикс® 30 ФлексПен® в комбинации с метформином и метформином в комбинации с производным сульфонилмочевины. Концентрация HbA_{1c} после 16-ти недель лечения не отличалась у пациентов, получавших НовоМикс® 30 ФлексПен® в комбинации с метформином и у пациентов, получавших метформин в комбинации с производным сульфонилмочевины. В данном исследовании у 57% пациентов базовая концентрация HbA_{1c} была выше 9%; у этих пациентов терапия препаратом НовоМикс® 30 ФлексПен® в комбинации с метформином привела к более значительному снижению концентрации HbA_{1c}, чем у пациентов, получавших метформин в комбинации с производным сульфонилмочевины. В другом исследовании больные сахарным диабетом 2 типа с неудовлетворительным контролем гликемии, принимавшие пероральные гипогликемические препараты, были рандомизированы в нижеследующие группы: получавшие НовоМикс® 30 дважды в день (117 больных) и получавшие инсулин гларгин один раз в день (116 больных). По прошествии 28 недель применения препаратов среднее уменьшение концентрации HbA_{1c} в

Старая редакция	Новая редакция
значение глюкозы плазмы натощак снижалось примерно на 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}	группе НовоМикс® 30 ФлексПен® составило 2,8% (начальное среднее значение равнялось 9,7%). У 66% и 42% больных, применявших НовоМикс® 30 ФлексПен®, в конце исследования значения HbA_{1c} были ниже 7% и 6,5%, соответственно. Среднее значение глюкозы плазмы натощак снизилось примерно на 7 ммоль/л (с 14,0 ммоль/л в начале исследования до 7,1 ммоль/л). Результаты мета-анализа данных, полученных при проведении клинических исследований с участием пациентов с сахарным диабетом 2 типа, продемонстрировали снижение общего числа эпизодов ночной гипогликемии и тяжелой гипогликемии при применении НовоМикс® 30 ФлексПен®, по сравнению с двухфазным человеческим инсулином 30. При этом общий риск возникновения дневной гипогликемии у пациентов, получавших НовоМикс® 30 ФлексПен®, был выше. *Дети и подростки:* Было проведено 16-недельное клиническое исследование, в котором сравнивалось содержание глюкозы в крови после еды на фоне введения НовоМикс® 30 (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

Старая редакция	Новая редакция
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 В28 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 (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	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 повышение содержания глюкозы после приема пищи в группе больных, применявших НовоМикс® 30 ФлексПен®, были достоверно ниже по сравнению со значениями в группе больных, применявших двухфазный человеческий инсулин 30. Значения HbA_{1c} в конце исследования в группе применения двухфазного человеческого инсулина 30 были значительно ниже, чем в группе больных, применявших НовоМикс® 30 ФлексПен®. *Пожилые пациенты*: Фармакодинамика НовоМикс® 30 ФлексПен® у пациентов пожилого и старческого возраста не исследовалась. Однако в рандомизированном двойном слепом перекрестном исследовании, проведенном на 19 больных сахарным диабетом 2 типа в возрасте 65-83 лет

Старая редакция	Новая редакция
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 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	(средний возраст — 70 лет), сравнивали фармакодинамику и фармакокинетику инсулина аспарт и растворимого человеческого инсулина. Относительные различия значений показателей фармакодинамики (максимальной скорости инфузии глюкозы - GIR_{max} и площади под кривой скорости ее инфузии в течение 120 мин после введения препаратов инсулина - $AUC_{GIR,\ 0\text{-}120\ min}$) между инсулином аспарт и человеческим инсулином у пожилых пациентов были схожи с таковыми у здоровых добровольцев и у более молодых больных сахарным диабетом. ***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. Остальные 70% приходятся на долю кристаллической формы протамин-инсулина аспарт, скорость всасывания которого такая же, как у человеческого НПХ инсулина.

Старая редакция	Новая редакция
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.	Максимальная концентрация инсулина в сыворотке крови после введения НовоМикс® 30 ФлексПен® на 50% выше, чем у двухфазного человеческого инсулина 30, а время ее достижения вдвое короче по сравнению с двухфазным человеческим инсулином 30. У здоровых добровольцев после подкожного введения препарата НовоМикс® 30 из расчета 0,20 ЕД/кг массы тела максимальная концентрация инсулина аспарт в сыворотке крови достигалась через 60 мин и составляла 140±32 пмоль/л. Длительность периода полувыведения ($t_{½}$) препарата НовоМикс® 30, которая отражает скорость всасывания связанной с протамином фракции, составляла 8–9 часов. Уровень инсулина в сыворотке крови возвращался к исходному через 15–18 ч после подкожного введения препарата. У больных сахарным диабетом 2 типа максимальная концентрация достигалась через 95 минут после введения и оставалась выше исходной не менее 14 часов. *Пациенты пожилого и старческого возраста*: Изучение фармакокинетики препарата НовоМикс® 30 у пациентов пожилого и старческого возраста не проводилось. Однако относительные различия значений показателей фармакокинетики между

Старая редакция	Новая редакция
	инсулином аспарт и человеческим растворимым инсулином у пожилых больных сахарным диабетом 2 типа (в возрасте 65-83 лет, средний возраст — 70 лет) были схожи с таковыми у здоровых добровольцев и у более молодых больных сахарным диабетом. У пожилых пациентов наблюдалось уменьшение скорости абсорбции, что приводило к замедлению t_{max} (82 минуты (межквартильный размах: 60-120 минут)), тогда как средняя максимальная концентрация C_{max} была схожа с таковой, наблюдаемой у более молодых больных сахарным диабетом 2 типа, и немного меньше, чем у больных сахарным диабетом 1 типа. *Пациенты с нарушением функции почек и печени:* Изучение фармакокинетики препарата НовоМикс® 30 ФлексПен® у пациентов с нарушением функции почек и печени не проводилось. Тем не менее, при увеличении дозы препарата у пациентов с различной степенью нарушения функции почек и печени не отмечено изменения в фармакокинетике растворимого инсулина аспарт. *Дети и подростки:* Фармакокинетические свойства препарата НовоМикс® 30 ФлексПен® у детей и подростков не изучались. Однако фармакокинетические и

Старая редакция	Новая редакция
	фармакодинамические свойства растворимого инсулина аспарт изучались у детей (от 6 до 12 лет) и подростков (от 13 до 17 лет), с 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 индивидуального подбора доз инсулина аспарт. ***Доклинические данные по безопасности*** В ходе доклинических исследований не было выявлено какой-либо опасности для людей, исходя из данных общепринятых исследований фармакологической безопасности, токсичности повторного применения, генотоксичности и репродуктивной токсичности. В тестах *in vitro*, включавших в себя связывание с инсулиновыми и ИФР-1 рецепторами и влияние на рост клеток, было показано, что свойства инсулина аспарт аналогичны свойствам человеческого инсулина. Результаты исследований также показали, что диссоциация связывания инсулина аспарт с инсулиновыми рецепторами эквивалентна таковой для человеческого инсулина.
Противопоказания • Гипогликемия	**Противопоказания** • Повышенная индивидуальная

Старая редакция	Новая редакция
• 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.	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 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 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	**Применение при беременности и в период грудного вскармливания** Клинический опыт применения препарата НовоМикс® 30 ФлексПен® при беременности ограничен. Исследования по применению препарата НовоМикс® 30 ФлексПен® у беременных женщин не проводились. Тем не менее, данные двух рандомизированных контролируемых клинических исследований (соответственно, 157 и 14 беременных, получавших инсулин аспарт в базис-болюсном режиме терапии) не выявили никакого неблагоприятного воздействия инсулина аспарт на течение беременности или здоровье плода/новорожденного по сравнению с растворимым человеческим инсулином. Кроме того, в клиническом рандомизированном исследовании с участием 27 женщин с гестационным сахарным диабетом, получавших инсулин аспарт и растворимый человеческий инсулин (инсулин аспарт получали 14 женщин, человеческий инсулин – 13)

Старая редакция	Новая редакция
необходимость в коррекции дозы НовоМикс® 30 ФлексПен®.	были продемонстрированы сходные профили безопасности для обоих типов инсулина. В период возможного наступления беременности и в течение всего ее срока необходимо вести тщательное наблюдение за состоянием пациенток, с сахарным диабетом, и контролировать концентрацию 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 препарата 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 концентрации глюкозы в крови. В среднем суточная доза	**Способ применения и дозы** НовоМикс® 30 ФлексПен® предназначен для подкожного введения. Нельзя вводить НовоМикс® 30 ФлексПен® внутривенно, так как это может привести к тяжёлой гипогликемии. Следует также избегать внутримышечного введения НовоМикс® 30 ФлексПен®. Нельзя применять

Старая редакция	Новая редакция
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. 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	НовоМикс® 30 ФлексПен® для подкожных инсулиновых инфузий (ППИИ) в инсулиновых насосах. Доза препарата НовоМикс® 30 ФлексПен® определяется врачом индивидуально в каждом конкретном случае, в соответствии с потребностями пациента. Для достижения оптимального уровня гликемии рекомендуется проводить контроль концентрации глюкозы в крови и коррекцию дозы препарата. Пациентам с 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. **Начало терапии** Для больных сахарным диабетом 2 типа, которым впервые назначен инсулин, рекомендуемая начальная доза НовоМикс® 30 ФлексПен® составляет 6 ЕД перед завтраком и 6 ЕД перед ужином. Также допускается введение 12 ЕД НовоМикс® 30 ФлексПен® один раз в день вечером (перед ужином). **Перевод пациента с других препаратов инсулина** При переводе пациента с двухфазного

Старая редакция	Новая редакция
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:	человеческого инсулина на НовоМикс® 30 ФлексПен® следует начинать с той же дозы и режима введения. Затем корректируют дозу в соответствии с индивидуальными потребностями пациента (см. приведенные ниже рекомендации по титрованию дозы препарата). Как и всегда при переводе пациента на новый тип инсулина необходим строгий медицинский контроль в период перевода пациента и в первые недели применения нового препарата.

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

Интенсификация терапии

Усилить терапию НовоМикс® 30 ФлексПен® можно с помощью перехода с однократной суточной дозы на двукратную. 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 (перед завтраком и ужином).

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 (трёхкратная суточная доза).

Коррекция дозы

Для корректировки дозы препарата НовоМикс® 30 ФлексПен® используется наименьшее значение концентрации

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	глюкозы в крови натощак, полученное в течение последних трех дней. Для оценки адекватности предыдущей дозы используют значение концентрации глюкозы в крови перед следующим приемом пищи. Коррекцию дозы можно проводить один раз в неделю до достижения целевого значения HbA_{1c}. Не следует увеличивать дозу препарата, если в этот период наблюдалась гипогликемия. Коррекция дозы может быть необходима при усилении физической активности пациента, изменении его обычной диеты или наличии сопутствующего заболевания. Для коррекции дозы препарата НовоМикс® 30 ФлексПен® рекомендуется использовать приведённые ниже рекомендации по титрованию дозы: **Концентрация глюкозы крови перед приемом пищи** / **Корректировка дозы НовоМикс® 30** | <4.4 ммоль/л | < 80 мг/дл | - 2 ЕД | | 4.4-6.1 ммоль/л | 80-110 мг/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 | **Особые группы пациентов** Как всегда при применении препаратов инсулина, у пациентов особых групп следует более тщательно контролировать

Старая редакция	Новая редакция
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.	концентрацию глюкозы в крови и корректировать дозу инсулина аспарт индивидуально. *Пациенты пожилого и старческого возраста*: НовоМикс® 30 ФлексПен® может применяться у пожилых пациентов, однако, опыт его применения в комбинации с пероральными гипогликемическими препаратами у пациентов старше 75 лет ограничен. *Пациенты с недостаточностью функции почек и печени*: У пациентов с почечной или печеночной недостаточностью потребность в инсулине может быть снижена. *Дети и подростки*: НовоМикс® 30 ФлексПен® может применяться для лечения детей и подростков в возрасте старше 10 лет в тех случаях, когда предпочтительно применение предварительно смешанного инсулина. Существуют ограниченные клинические данные для детей в возрасте 6 – 9 лет (см. раздел *Фармакодинамические свойства*). 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

Старая редакция	Новая редакция
	предотвратить развитие липодистрофий. Как и при применении любых других препаратов инсулина, продолжительность действия НовоМикс® 30 ФлексПен® зависит от дозы, места введения, интенсивности кровотока, температуры и уровня физической активности. По сравнению с двухфазным человеческим инсулином, НовоМикс® 30 ФлексПен® начинает действовать более быстро, поэтому его следует вводить непосредственно перед приемом пищи. При необходимости можно вводить НовоМикс® 30 ФлексПен® вскоре после приема пищи.
Побочное действие: Побочные реакции, наблюдаемые у 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,	**Побочное действие** Побочные реакции, наблюдаемые у пациентов, применяющих препарат НовоМикс® 30, обусловлены, в основном, фармакологическим эффектом инсулина. Наиболее часто встречающимся нежелательным явлением при применении инсулина является гипогликемия. Частота возникновения побочных эффектов на фоне применения препарата НовоМикс® 30 изменяется в зависимости от популяции пациентов, режима дозирования препарата и контроля гликемии. На начальной стадии инсулинотерапии могут возникать нарушения рефракции, отеки и реакции в местах введения

Старая редакция	Новая редакция
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). ***Расстройства иммунной системы*** Крапивница, сыпь – редко	препарата (включающие боль, покраснение, крапивницу, воспаление, гематомы, припухлость и зуд в месте инъекции). Эти симптомы обычно носят временный характер. Быстрое улучшение контроля гликемии может приводить к состоянию «острой болевой нейропатии», которая обычно является обратимой. Интенсификация инсулинотерапии с резким улучшением контроля углеводного обмена может привести к временному ухудшению состояния диабетической ретинопатии, в то же время длительное улучшение контроля гликемии снижает риск прогрессирования диабетической ретинопатии. Перечень побочных явлений представлен в таблице. Все представленные ниже побочные эффекты, основанные на данных, полученных в ходе клинических исследований, распределены по группам согласно частоте развития в соответствии с MedDRA и системами органов. Частота развития побочных эффектов определена как: очень часто (≥ 1/10); часто (≥ 1/100 до <1/10); нечасто (≥1/1,000 до <1/100); редко (≥1/10,000 до <1/1,000), очень редко (<1/10,000) и неизвестно (невозможно оценить на основании имеющихся данных). Нарушения со стороны иммунной – Нечасто - крапивница, кожная сыпь, высыпания на коже

Старая редакция	Новая редакция	
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 опасными для жизни. ***Расстройства нервной системы*** Периферическая нейропатия – редко Быстрое улучшение контроля гликемии может быть ассоциировано с развитием обычно обратимой острой болевой нейропатии. ***Офтальмологические расстройства*** Нарушения рефракции – нечасто Аномалии рефракции могут развиваться при начале инсулинотерапии. Эти симптомы являются обычно обратимыми. Диабетическая ретинопатия – нечасто 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.	системы	Очень редко - анафилактические реакции*
	Нарушения со стороны обмена веществ и питания	Очень часто – гипогликемия*
	Нарушения со стороны нервной системы	Редко - периферическая нейропатия («острая болевая нейропатия»)
	Нарушения со стороны органа зрения	Нечасто - нарушения рефракции
		Нечасто - диабетическая ретинопатия
	Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей	Нечасто – липодистрофия*
	Общие расстройства и нарушения в месте введения	Нечасто - реакции в местах введения
		Нечасто - отёки
	*См. «Описание отдельных побочных реакций» Описание отдельных побочных реакций: *Анафилактические реакции* Отмечены очень редкие реакции генерализованной гиперчувствительности (в том числе генерализованная кожная сыпь, зуд, потливость, желудочно-кишечные расстройства, ангионевротический отек, затруднение дыхания, учащенное сердцебиение, снижение артериального давления), которые являются потенциально опасными для жизни. *Гипогликемия* Гипогликемия является наиболее частым побочным явлением. Она может	

Старая редакция	Новая редакция
Поражения кожи и подкожных тканей Липодистрофия – нечасто Липодистрофия может развиваться в месте инъекции в случае невозможности изменить его в пределах анатомической области. Местные реакции гиперчувствительности – нечасто Местные реакции гиперчувствительности (покраснение, отек и зуд в месте инъекции) могут наблюдаться при применении 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.	развиться, если доза инсулина слишком высока по отношению к потребности в инсулине. Тяжелая гипогликемия может приводить к потере сознания и/или судорогам, временному или необратимому нарушению функции головного мозга вплоть до летального исхода. Симптомы гипогликемии, как правило, развиваются внезапно. Они могут включать «холодный пот», бледность кожных покровов, повышенную утомляемость, нервозность или тремор, чувство тревоги, необычную усталость или слабость, нарушение ориентации, снижение концентрации внимания, сонливость, выраженное чувство голода, нарушение зрения, головную боль, тошноту и учащенное сердцебиение. Клинические исследования показали, что частота развития гипогликемии варьирует в зависимости от популяции пациентов, режима дозирования и контроля гликемии. В ходе клинических исследований не выявлено разницы в общей частоте наступления эпизодов гипогликемии между пациентами, получающими терапию инсулином аспарт, и пациентами, использующими препараты человеческого инсулина. *Липодистрофия* Сообщалось о нечастых случаях развития липодистрофии. Липодистрофия может

Старая редакция	Новая редакция
	развиваться в месте введения препарата.
Передозировка Специфические признаки передозировки инсулина отсутствуют. Однако, при приеме препаратов инсулина в дозах, превышающих потребности в нем, может развиваться гипогликемия. *Лечение:* легкую гипогликемию пациент может устранить сам, приняв внутрь глюкозу, сахар или богатые углеводами продукты питания. Поэтому, больным сахарным диабетом рекомендуется постоянно носить с собой сахар, сладости, печенье или сладкий фруктовый сок. В тяжелых случаях, при потере пациентом сознания, внутривенно вводят 40 % раствор декстрозы (глюкозы); внутримышечно, подкожно – глюкагон (0,5 – 1 мг). После восстановления сознания пациенту рекомендуют принять пищу, богатую углеводами, для предотвращения повторного развития гипогликемии.	**Передозировка** Определенной дозы, необходимой для передозировки инсулина не установлено, однако гипогликемия может развиваться постепенно, если вводятся слишком высокие дозы инсулина по отношению к потребности пациента. - Легкую гипогликемию пациент может устранить сам, приняв внутрь глюкозу или сахаросодержащие продукты питания. Поэтому, больным сахарным диабетом рекомендуется постоянно носить с собой сахаросодержащие продукты. - В случае тяжелой гипогликемии, когда пациент находится без сознания, следует ввести от 0,5 мг до 1 мг глюкагона внутримышечно или подкожно (может вводить обученный человек), либо внутривенно раствор глюкозы (декстрозы) (может вводить только медицинский работник). Также необходимо внутривенно ввести декстрозу в случае, если через 10-15 мин после введения глюкагона пациент не приходит в сознание. После восстановления сознания пациенту рекомендуется принять богатую углеводами пищу для профилактики рецидива гипогликемии.
Взаимодействие с другими лекарственными средствами	**Взаимодействие с другими лекарственными средствами**

Старая редакция	Новая редакция
Имеется ряд лекарственных средств, которые влияют на потребность в инсулине.	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 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, салицилаты.
Гипогликемическое действие инсулина ослабляют пероральные контрацептивы, глюкокортикостероиды, тиреоидные гормоны, тиазидные диуретики, гепарин, трициклические антидепрессанты, симпатомиметики, даназол, клонидин, блокаторы кальциевых каналов, диазоксид, морфин, фенитоин, никотин.	Гипогликемическое действие инсулина ослабляют пероральные контрацептивы, глюкокортикостероиды, тиреоидные гормоны, тиазидные диуретики, гепарин, трициклические антидепрессанты, симпатомиметики, соматропин, даназол, клонидин, блокаторы «медленных» 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.
Бета-адреноблокаторы могут маскировать симптомы гипогликемии.	Октреотид/ланреотид может как повышать, так и снижать потребность организма в инсулине.
Октреотид/ланреотид могут как увеличивать так и уменьшать потребность в инсулине.	Алкоголь может усиливать или уменьшать гипогликемический эффект инсулина.
Алкоголь может усиливать и	

Старая редакция	Новая редакция
пролонгировать гипогликемический эффект инсулина. **Несовместимость.** Поскольку исследования совместимости не проводились, НовоМикс® 30 ФлексПен® не должен смешиваться с другими препаратами.	**Несовместимость.** Поскольку исследования совместимости не проводились, НовоМикс® 30 ФлексПен® не должен смешиваться с другими препаратами.
Особые указания Недостаточная доза препарата или прекращение лечения, особенно при сахарном диабете 1 типа (инсулинзависимый сахарный диабет) может привести к развитию гипергликемии или диабетического кетоацидоза, - состояниям, которые являются потенциально летальными. После компенсации углеводного обмена, например, при интенсифицированной инсулинотерапии, у пациентов могут измениться типичные для них симптомы-предвестники гипогликемии, о чем больные должны быть проинформированы. НовоМикс 30 ФлексПен следует применять в непосредственной связи с приемом пищи. Следует учитывать высокую скорость наступления эффекта препарата при лечении пациентов, имеющих сопутствующие заболевания или принимающих лекарственные средства, замедляющие всасывание пищи. При наличии сопутствующих заболеваний, особенно инфекционной природы,	**Особые указания** Перед длительной поездкой, связанной со сменой часовых поясов, пациент должен проконсультироваться со своим лечащим врачом, поскольку смена часового пояса означает, что пациент должен принимать пищу и вводить инсулин в другое время. **Гипергликемия** Недостаточная доза препарата или прекращение лечения, особенно при сахарном диабете 1 типа, может привести к развитию гипергликемии или диабетического кетоацидоза. Как правило, первые симптомы гипергликемии появляются постепенно, в течение нескольких часов или дней. Симптомами гипергликемии являются чувство жажды, увеличение количества выделяемой мочи, тошнота, рвота, сонливость, покраснение и сухость кожи, сухость во рту, потеря аппетита, а также появление запаха ацетона в выдыхаемом воздухе. Без соответствующего лечения гипергликемия у пациентов с сахарным диабетом 1 типа может приводить к диабетическому кетоацидозу -

Старая редакция	Новая редакция
потребность в инсулине, как правило, возрастает. Нарушение функции почек или печени может привести к снижению потребности в инсулине. Пропуск приема пищи или незапланированная физическая нагрузка могут привести к развитию гипогликемии. По сравнению с двухфазным человеческим инсулином введение НовоМикс 30 ФлексПен оказывает более сильное гипогликемическое действие в первые 6 часов после введения. В связи с этим, в отдельных случаях, может потребоваться коррекция дозы инсулина и/или характера питания. Перевод пациента на новый тип инсулина или препарат инсулина другого производителя необходимо осуществлять под строгим медицинским контролем. При изменении концентрации, типа, производителя и вида (человеческий инсулин, инсулин животного происхождения, аналог человеческого инсулина) препаратов инсулина и/или метода изготовления может потребоваться изменение дозы. Пациентам, переходящим на лечение НовоМикс 30 ФлексПен, может потребоваться изменение дозы по сравнению с дозами ранее применявшихся препаратов инсулина. При необходимости коррекции дозы, она	состоянию, которое является потенциально летальным. **Гипогликемия**. Пропуск приема пищи или незапланированная интенсивная физическая нагрузка могут привести к гипогликемии. Гипогликемия также может развиться, если введена слишком высокая по отношению к потребности пациента доза инсулина (см. разделы *Побочное действие* и *Передозировка*). По сравнению с двухфазным человеческим инсулином введение НовоМикс® 30 ФлексПен® оказывает более выраженное гипогликемическое действие в течение 6 часов после введения. В связи с этим, в отдельных случаях, может потребоваться коррекция дозы инсулина и/или характера питания. После компенсации углеводного обмена, например, при интенсифицированной инсулинотерапии, у пациентов могут измениться типичные для них симптомы-предвестники гипогликемии, о чем больные должны быть проинформированы. Обычные симптомы-предвестники могут исчезать при длительном течении сахарного диабета. Более строгий контроль уровня гликемии у больных может увеличивать риск развития гипогликемии, поэтому увеличение дозы препарата НовоМикс® 30 ФлексПен® необходимо осуществлять

Старая редакция	Новая редакция
может быть произведена уже при первом введении препарата или в течение первых недель или месяцев лечения. Кроме того, изменение дозы препарата может потребоваться при изменении диеты и при повышенных физических нагрузках. Физические упражнения, выполняемые сразу после приема пищи, могут увеличивать риск развития гипогликемии. Нельзя использовать препарат НовоМикс 30 ФлексПен в инсулиновых насосах. При смене препаратов инсулина возможно изменение ранних предвестников гипогликемии, а также снижение их интенсивности по сравнению с наблюдавшимися при использовании предыдущего препарата инсулина, о чем пациенты должны быть предупреждены. Как и другие препараты инсулина, применять НовоМикс 30 ФлексПен в комбинации с пиоглитазоном следует с осторожностью, оценивая степень риска развития у пациентов нежелательных явлений, связанных с задержкой жидкости. Также имеются сообщения о случаях сердечной недостаточности при использовании пиоглитазона в комбинации с инсулином, особенно у пациентов с факторами риска развития сердечной недостаточности. При использовании препарата НовоМикс 30 ФлексПен в комбинации с пиоглитазоном	под строгим медицинским контролем, как это описывается в разделе *Способ применения и дозы.* Поскольку НовоМикс® 30 ФлексПен® следует применять в непосредственной связи с приемом пищи, следует учитывать высокую скорость наступления эффекта препарата при лечении пациентов, имеющих сопутствующие заболевания или принимающих лекарственные средства, замедляющие всасывание пищи. Сопутствующие заболевания, особенно инфекционные и сопровождающиеся лихорадкой, обычно повышают потребность организма в инсулине. Коррекция дозы препарата может также потребоваться при наличии у пациента сопутствующих заболеваний почек, печени, нарушении функции надпочечников, гипофиза или щитовидной железы. При переводе пациента на другие типы инсулина, ранние симптомы-предвестники гипогликемии могут изменяться или становиться менее выраженными, по сравнению с таковыми при применении предыдущего типа инсулина. **Перевод больного с других препаратов инсулина** Перевод пациента на новый тип инсулина или препарат инсулина другого

Старая редакция	Новая редакция
необходимо обследовать пациентов на наличие признаков и симптомов сердечной недостаточности, увеличения массы тела и появления отеков. Вследствие повышения чувствительности к инсулину у пациентов на фоне применения пиоглитазона в комбинации с инсулином, может возникнуть опасность развития дозозависимой гипогликемии, поэтому может потребоваться снижение дозы инсулина. ***Влияние на способность управлять автомобилем и работать с механизмами.*** Способность пациентов к концентрации внимания и скорость реакции могут нарушаться во время гипогликемии, что может представлять опасность в тех ситуациях, когда это особенно необходимо (например, при управлении автомобилем или работе с машинами и механизмами). Пациентам необходимо рекомендовать предпринимать меры для предупреждения развития гипогликемии при вождении автомобиля и работе с механизмами. Это особенно важно для пациентов с отсутствием или снижением выраженности симптомов-предвестников развивающейся гипогликемии или страдающих частыми эпизодами гипогликемии. В этих случаях следует рассмотреть целесообразность выполнения подобных работ.	производителя необходимо осуществлять под строгим медицинским контролем. При изменении концентрации, типа, производителя и вида (человеческий инсулин, аналог человеческого инсулина) препаратов инсулина и/или способа производства может потребоваться изменение дозы. Пациентам, переходящим с других препаратов инсулина на лечение препаратом НовоМикс® 30 ФлексПен®, может потребоваться увеличение частоты инъекций или изменение дозы по сравнению с дозами ранее применявшихся препаратов инсулина. При необходимости коррекции дозы, она может быть произведена уже при первом введении препарата или в течение первых недель или месяцев лечения. **Реакции в месте введения** Как и при лечении другими препаратами инсулина, могут развиваться реакции в месте введения, что проявляется болью, покраснением, крапивницей, воспалением, гематомами, отёчностью и зудом. Регулярная смена места инъекции в одной и той же анатомической области может уменьшить симптомы или предотвратить развитие этих реакций. Реакции обычно исчезают в течение от нескольких дней до нескольких недель. В редких случаях может потребоваться отмена НовоМикс® 30 ФлексПен® из-за

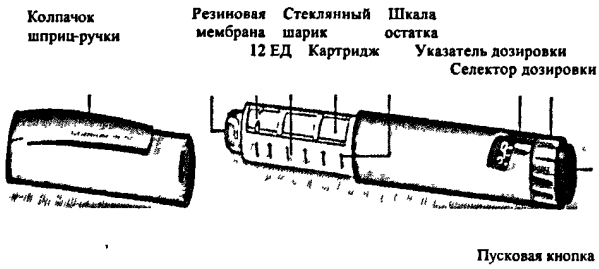
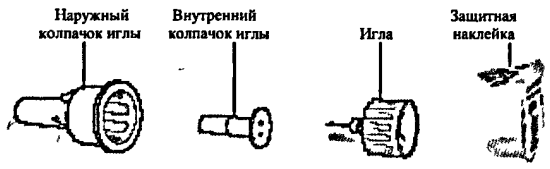
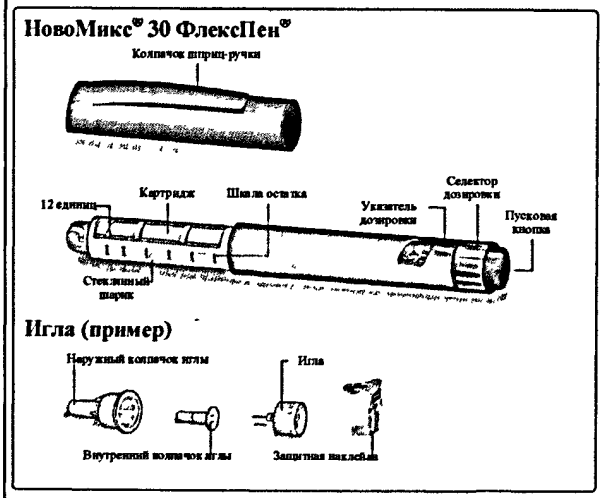
Старая редакция	Новая редакция
	реакций в местах введения. **Одновременное применение препаратов группы тиазолидиндиона и препаратов инсулина** Сообщалось о случаях развития хронической сердечной недостаточности при лечении пациентов тиазолидиндионами в комбинации с препаратами инсулина, особенно при наличии у таких пациентов факторов риска развития хронической сердечной недостаточности. Следует учитывать данный факт при назначении пациентам комбинированной терапии тиазолидиндионами и препаратами инсулина. При назначении такой комбинированной терапии необходимо проводить медицинские обследования пациентов на предмет выявления у них признаков и симптомов хронической сердечной недостаточности, увеличения массы тела и наличия отеков. В случае ухудшения у пациентов симптоматики сердечной недостаточности лечение тиазолидиндионами необходимо прекратить. *Влияние на способность к управлению транспортными средствами и работе с механизмами* Способность пациентов к концентрации внимания и скорость реакции могут нарушаться во время гипогликемии, что может представлять опасность в тех

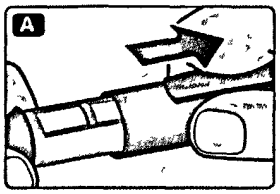
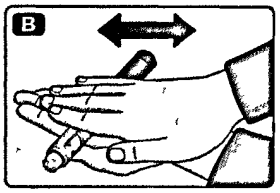
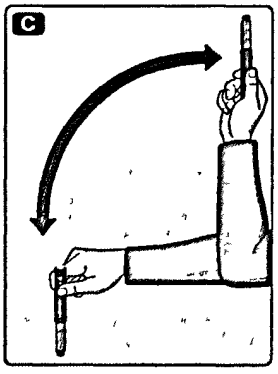
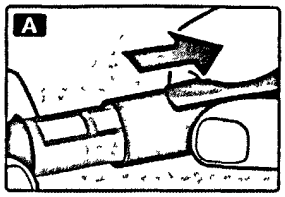
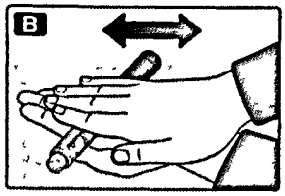
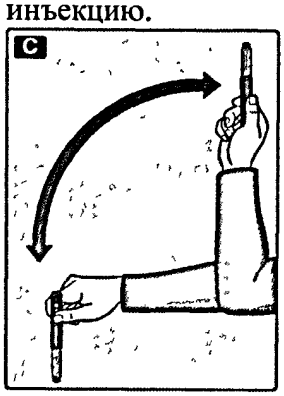
Старая редакция	Новая редакция
	ситуациях, когда эти способности особенно необходимы (например, при управлении транспортными средствами или работе с машинами и механизмами). Пациентам необходимо рекомендовать предпринимать меры для предупреждения развития гипогликемии при управлении транспортными средствами. Это особенно важно для пациентов с отсутствием или снижением выраженности симптомов-предвестников развивающейся гипогликемии или страдающих частыми эпизодами гипогликемии. В этих случаях следует рассмотреть целесообразность управления транспортными средствами и выполнения подобных работ.
Условия хранения Список Б. Хранить при температуре от 2°С до 8°С (в холодильнике), но не слишком близко к морозильной камере. Не замораживать. Защищать от света. *Для шприц-ручки, находящейся в использовании:* хранить при температуре не выше 30°С в течение 4-х недель. Не хранить используемую шприц-ручку в холодильнике или при температуре выше 30°С (если используемая шприц-ручка все-таки хранилась в холодильнике, то перед её дальнейшим использованием следует произвести перемешивание содержимого шприц-ручки по методике, описанной в «Инструкции для пациентов по	**Условия хранения** Хранить при температуре от 2 °С до 8 °С (в холодильнике), но не рядом с морозильной камерой. Не замораживать. Используемую или переносимую в качестве запасной шприц-ручку с препаратом не хранить в холодильнике. Хранить при температуре не выше 30 °С. Использовать в течение 4 недель. Для защиты от света хранить шприц-ручку с надетым колпачком. НовоМикс® 30 ФлексПен® следует предохранять от воздействия избыточного тепла и света. Хранить в недоступном для детей месте.

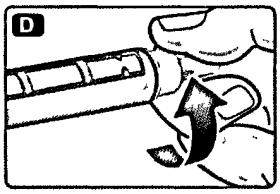
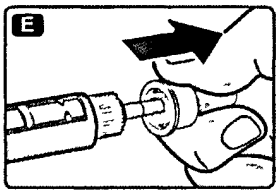
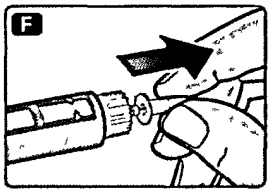
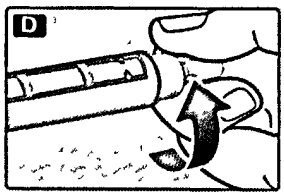
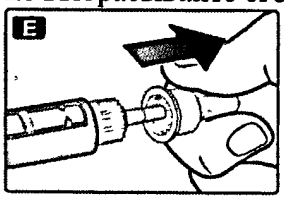
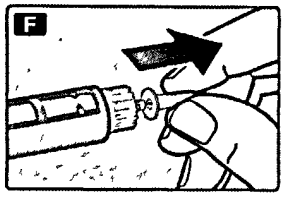
Старая редакция	Новая редакция
использованию НовоМикс® 30 ФлексПен®» (см. раздел «Приступая к работе»)). Для защиты от света шприц-ручку следует закрывать колпачком. Хранить в недоступном для детей месте.	
Инструкции по использованию и утилизации: В пачке содержится лист с инструкциями по использованию 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	**Меры предосторожности при применении:** НовоМикс® 30 ФлексПен® и иглы предназначены только для индивидуального использования. Не допускается повторное заполнение картриджа шприц-ручки. НовоМикс® 30 ФлексПен® нельзя применять, если он после перемешивания не становится однородно белым и мутным. Следует подчеркнуть пациенту необходимость перемешивания суспензии НовоМикс® 30 ФлексПен® непосредственно перед использованием. Нельзя применять НовоМикс® 30 ФлексПен®, если он был заморожен. Пациенты должны быть предупреждены о необходимости выбрасывать иглу после каждой инъекции.

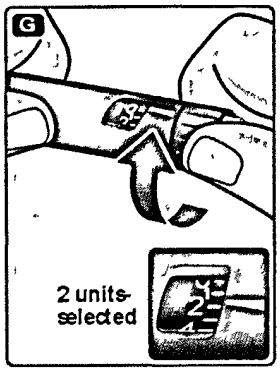
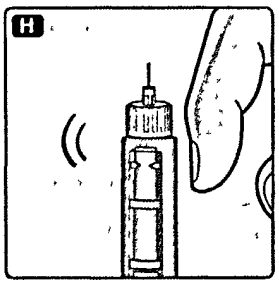
Старая редакция	Новая редакция
о необходимости выбрасывать иглу после каждой инъекции. Неиспользованный препарат и расходные материалы должны быть утилизированы в соответствии с требованиями местного законодательства.	
Инструкции по использованию НовоМикс® 30 ФлексПен®, которые необходимо дать пациенту **Перед использованием НовоМикс® 30 ФлексПен:** • Проверьте этикетку, чтобы убедиться в использовании необходимого типа инсулина. **НовоМикс ® 30 ФлексПен не должен использоваться** • В инсулиновых насосах • Если устройство ФлексПен было повреждено или разбито, а также если Вы уронили его, то имеется риск утечки инсулина • Если он хранился в недопустимых условиях или был заморожен • Если инсулин не является однородно белым и мутным после перемешивания • Если в препарате появились белые комочки или если белые частички прилипают ко дну или стенкам картриджа, придавая ему вид	**Инструкции для пациентов по применению НовоМикс® 30 ФлексПен®** Нельзя использовать НовоМикс® 30 ФлексПен®: • **Если у вас аллергия (гиперчувствительность) на инсулин аспарт** или любой из компонентов, входящих в состав препарата НовоМикс® 30 ФлексПен® (см. *Состав*). • **Если вы чувствуете приближение гипогликемии** (низкий уровень сахара крови) (см. раздел *Гипогликемия*). • **Для подкожных инсулиновых инфузий (ППИИ) в инсулиновых насосах.** • **Если ФлексПен® роняли, или он был поврежден или раздавлен.** • **Если были нарушены условия хранения препарата** или он был заморожен. • **Если инсулин не становится однородно белым и мутным после**

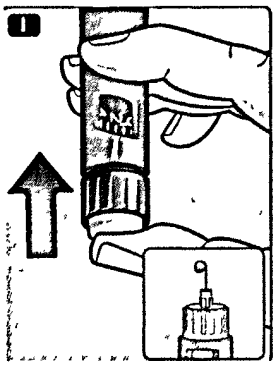
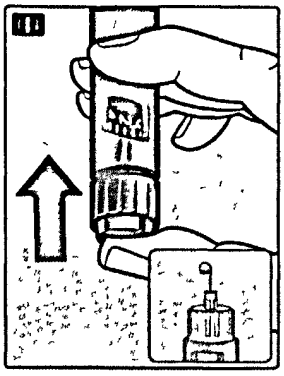
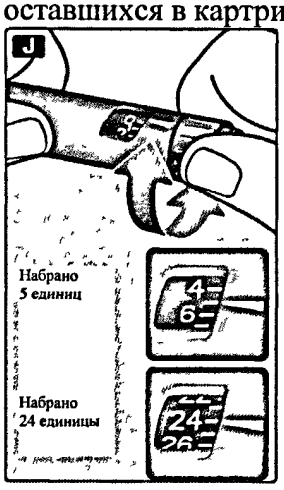
Старая редакция	Новая редакция
замороженного. НовоМикс 30 предназначен для подкожных инъекций. Никогда не вводите этот инсулин внутривенно и внутримышечно. Всегда меняйте места инъекции во избежание образования липодистрофии. Наиболее подходящими местами для инъекции являются: живот, ягодицы, передняя часть бедра или плечо. Инсулин будет действовать быстрее при введении его в область передней брюшной стенки.	**перемешивания.** • **Если в препарате после перемешивания остались белые комочки** или если белые частички прилипают ко дну или стенкам картриджа. **Перед применением НовоМикс® 30 ФлексПен®:** • **Проверьте этикетку, чтобы убедиться,** что выбран правильный тип инсулина. • **Всегда используйте новую иглу** для каждой инъекции, чтобы предотвратить заражение. • **НовоМикс® 30 ФлексПен® и иглы предназначены только для индивидуального использования.** **НовоМикс® 30 предназначен для подкожных инъекций.** Никогда не вводите этот инсулин внутривенно или внутримышечно. Каждый раз меняйте место инъекции в пределах анатомической области. Это поможет уменьшить риск образования уплотнений и изъязвлений в месте инъекции. Лучшими местами для инъекций являются: передняя брюшная стенка, ягодицы, передняя поверхность бедра или плечо. Инсулин будет действовать быстрее, если он введен в область передней брюшной стенки. Регулярно проводите контроль концентрации глюкозы крови.

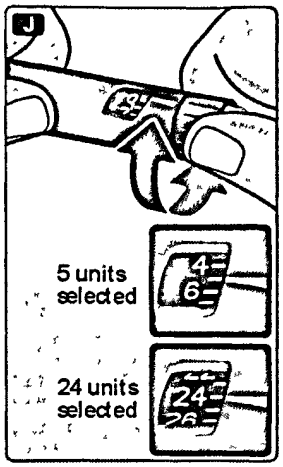
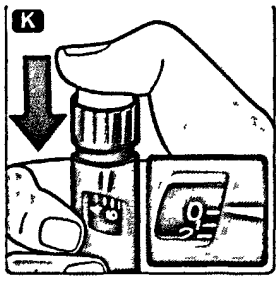
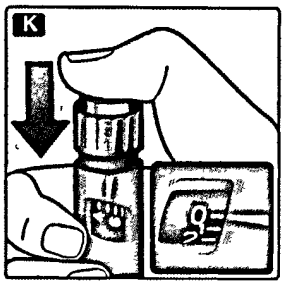
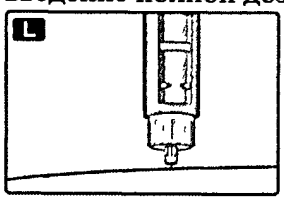
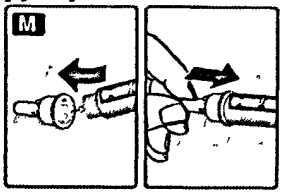
Старая редакция	Новая редакция
	Как обращаться с НовоМикс® 30 ФлексПен® Внимательно прочитайте прилагаемую инструкцию для пациентов по применению НовоМикс® 30 ФлексПен® и строго соблюдайте ее.
Инструкция для пациентов по использованию НовоМикс® 30 ФлексПен®: НовоМикс® 30 ФлексПен® - это уникальная шприц-ручка, 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®. **НовоМикс® 30 ФлексПен®**  Игла (пример)  **Приступая к работе** Проверьте этикетку, чтобы убедиться, что НовоМикс® 30 ФлексПен® содержит	**Инструкция для пациентов по применению НовоМикс® 30 ФлексПен®** **Пожалуйста, внимательно прочитайте эту инструкцию, прежде, чем использовать Ваш НовоМикс® 30 ФлексПен®** НовоМикс® 30 ФлексПен® - это уникальная инсулиновая шприц-ручка с дозатором. Вводимая доза инсулина, в пределах от 1 до 60 единиц, может изменяться с шагом в 1 единицу. НовоМикс® 30 ФлексПен® разработан для использования 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®. **НовоМикс® 30 ФлексПен®**  **Подготовка НовоМикс® 30 ФлексПен®** Проверьте этикетку, чтобы убедиться, что Ваш ФлексПен® содержит необходимый тип инсулина. Перед первой инъекцией необходимо перемешать инсулин:

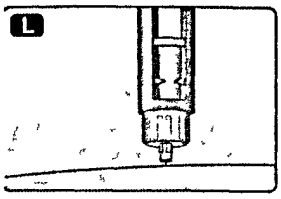
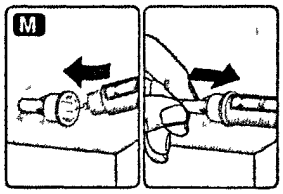
Старая редакция	Новая редакция
необходимый тип инсулина. Перед первой инъекцией необходимо ресуспендировать инсулин: **A** Для облегчения перемешивания дайте препарату нагреться до комнатной температуры. Снимите колпачок со шприц-ручки.  **B** Прокатайте шприц-ручку между ладонями 10 раз – важно, чтобы 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	**A** Для облегчения перемешивания дайте препарату нагреться до комнатной температуры. Снимите колпачок со шприц-ручки.  **B** Покатайте 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 следующей инъекцией** перемешивайте содержимое, как показано на рисунке **C** минимум 10 раз, пока содержимое картриджа не станет равномерно белым и мутным. После перемешивания сразу сделайте инъекцию. 

Старая редакция	Новая редакция
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®. **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	• 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®. **Присоединение иглы** **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.

Старая редакция	Новая редакция
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 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.	**Проверка поступления инсулина** **Даже при правильном использовании шприц-ручки, перед каждой инъекцией в картридже может скапливаться небольшое количество воздуха. Для предотвращения попадания пузырька воздуха и обеспечения введения правильной дозы препарата:** **G** Наберите 2 единицы препарата поворотом селектора дозировки.  **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
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 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.	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.  • Нельзя использовать шкалу остатка для отмеривания дозы инсулина. **Введение инсулина**

Старая редакция	Новая редакция
 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.**	**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.	**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 обеспечит введение полной дозы инсулина.	**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 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.
	

Старая редакция	Новая редакция
 **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. **Хранение и уход** НовоМикс® 30 ФлексПен® разработан для эффективного и безопасного применения и требует осторожного	• 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. • 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. • Иглы и НовоМикс® 30 ФлексПен® предназначены только для индивидуального использования. **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®.

Старая редакция	Новая редакция
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 и качества
Представительства Ново Нордиск А/С,
Дания в РФ _____ Моргунова Н.Г.

Novo Nordisk A/S * DK-2880 * Bagsvaerd-Denmark *