

## RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

<b>Nombre del producto:</b>	NOVOMIX® 30 FLEXPEN® (Insulina asparta bifásica)
<b>Forma farmacéutica:</b>	Suspensión para inyección SC.
<b>Fortaleza:</b>	100 U/mL
<b>Presentación:</b>	Estuche por 1 o 5 plumas prellenadas con 3 mL cada una.
<b>Titular del Registro Sanitario, ciudad, país:</b>	Novo Nordisk A/S, Bagsvaerd, Dinamarca.
<b>Fabricante (s) del producto, ciudad(es), país (es):</b>	<ol style="list-style-type: none"><li>1. NOVO NORDISK A/S, Bagsvaerd, Dinamarca. Ingrediente farmacéutico activo. Producto terminado.</li><li>2. NOVO NORDISK A/S, Kalundborg, Dinamarca. Ingrediente farmacéutico activo. Producto terminado.</li><li>3. NOVO NORDISK A/S, Hilleroed, Dinamarca. Producto terminado.</li></ol>
<b>Número de Registro Sanitario:</b>	B-07-126-A10.
<b>Fecha de Inscripción:</b>	25 de junio de 2007.
<b>Composición:</b>	
Cada mL contiene:	
Insulina asparta bifásica	100,0 U
Metacresol	
Glicerol	
Fenol	
Zinc	
Fosfato disódico dihidratado	
Sulfato de protamina	
Cloruro de sodio	
Agua para inyección	
<b>Plazo de validez:</b>	Producto antes de abrir: 24 meses. Producto una vez abierto: 4 semanas.
<b>Condiciones de almacenamiento:</b>	Producto antes de abrir: Almacenar de 2 a 8 °C. No congelar. Protéjase de la luz. Producto una vez abierto: Almacenar por debajo de 30 °C.

## **Indicaciones terapéuticas:**

Tratamiento de la diabetes mellitus en adultos, adolescentes y niños de 10 años o más.

## **Contraindicaciones:**

Hipersensibilidad a insulina asparta o a cualquiera de sus excipientes. Hipoglicemia

## **Advertencias especiales y precauciones de uso:**

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

Antes de viajar entre diferentes zonas horarias el paciente debe solicitar asesoría médica pues quizá tenga que comer y administrarse la insulina a diferentes horas.

## **Hiper glucemia**

La dosificación inadecuada o la suspensión del tratamiento, en particular en diabetes tipo 1, puede conducir a hiper glucemia y cetoacidosis diabética. Por lo general, los primeros síntomas de hiper glucemia se desarrollan gradualmente en un periodo de horas o días. Estos incluyen sed, aumento en la frecuencia de micción, náusea, vómito, mareos, piel seca y enrojecida, boca seca, pérdida de apetito así como aliento olor cetona. En diabetes tipo 1, los eventos hiper glucémicos sin tratar pueden conducir a la larga a cetoacidosis diabética, que es potencialmente mortal.

## **Hipog lucemia**

La omisión de una comida o ejercicio físico extenuante no planeado puede conducir a hipog lucemia.

La hipog lucemia puede ocurrir si la dosis de insulina es muy alta con relación al requerimiento de insulina.

En comparación con insulina humana bifásica, NOVOMIX® 30 puede tener un efecto reductor de glucosa más pronunciado hasta 6 horas después de la inyección. Esto debe compensarse en cada paciente, ajustando la dosis de insulina y/o la ingesta de alimentos.

Los pacientes cuyo control de glucosa en sangre mejora bastante, por ejemplo con terapia intensificada de insulina, pueden experimentar un cambio en los síntomas habituales de advertencia de hipog lucemia, y deberán recibir asesoría. En pacientes con diabetes prolongada, los síntomas habituales de advertencia pueden desaparecer.

Un control más estrecho de los niveles de glucosa puede aumentar los episodios hipog lucémicos potenciales y por lo tanto requiere atención especial durante la intensificación de la dosis.

Puesto que NOVOMIX® 30 debe administrarse en relación inmediata con los alimentos, el inicio rápido de la acción debe considerarse en pacientes con enfermedades concomitantes o medicamentos con los que se pueda esperar un retraso en la absorción de los alimentos.

Las enfermedades concomitantes, en especial infecciones y condiciones febriles, por lo general aumentan los requerimientos de insulina del paciente.

Las enfermedades concomitantes en riñones o hígado, o que afecten las glándulas suprarrenales, hipófisis o el tiroides, quizá requieran cambios en la dosis de insulina.

Cuando se transfiere a los pacientes entre diferentes tipos de productos de insulina, los síntomas anteriores de advertencia de hipoglucemia pueden cambiar o volverse menos pronunciados que los experimentados con la insulina anterior.

### **Transferencia de otros productos de insulina**

La transferencia de un paciente a otro tipo o marca de insulina se debe realizar bajo estricta supervisión médica. Los cambios de potencia, marca (fabricante), tipo, origen (insulina humana, insulina análoga) y/o método de fabricación pueden resultar en una necesidad de cambio de dosificación. Los pacientes transferidos a NOVOMIX® 30 desde otro tipo de insulina pueden requerir un aumento en el número de inyecciones diarias o un cambio en la dosificación de aquella que usaban con sus productos de insulina habituales. En caso de necesitarse un ajuste, esto puede ocurrir con la primera dosis o durante las primeras semanas o meses.

### **Reacciones en el sitio de inyección**

Al igual que con cualquier terapia de insulina, pueden ocurrir reacciones en el sitio de inyección incluyendo dolor, enrojecimiento, urticaria, inflamación, hematomas, hinchazón y comezón. Una rotación continua del sitio de inyección dentro de un área dada puede ayudar a reducir o prevenir estas reacciones. Por lo general las reacciones se resuelven en unos cuantos días o semanas. Las reacciones del sitio de inyección raramente pueden requerir de la suspensión de NOVOMIX® 30.

### **Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo**

Se debe enseñar a los pacientes a realizar una rotación continua del punto de inyección para reducir el riesgo de sufrir lipodistrofia y amiloidosis cutánea. Hay un posible riesgo de retraso de la absorción de insulina y empeoramiento del control de la glucemia tras las inyecciones de insulina en puntos con estas reacciones. Se ha notificado que un cambio repentino en el punto de inyección en una zona no afectada produce hipoglucemia. Se recomienda vigilar la glucosa en sangre después de cambiar el punto de inyección de una zona afectada a una no afectada, y podrá considerarse el ajuste de las medicaciones antidiabéticas.

### **Combinación de tiazolidinedionas y medicamentos de insulina**

Se han reportado casos de insuficiencia cardíaca congestiva al usar tiazolidinedionas en combinación con insulina, en particular en pacientes con factores de riesgo para el desarrollo de insuficiencia cardíaca congestiva. Esto se debe tener en mente si se considera el tratamiento con la combinación de tiazolidinedionas y medicamentos de insulina. Si se usa esta combinación, se debe observar a los pacientes en busca de signos y síntomas de insuficiencia cardíaca congestiva, aumento de peso y edema. Se deben suspender las tiazolidinedionas en caso de ocurrir cualquier deterioro de los síntomas cardíacos.

### **Anticuerpos contra la insulina**

La administración de insulina puede provocar la formación de anticuerpos contra la insulina. En raras ocasiones, la presencia de estos anticuerpos contra la insulina puede necesitar de un

ajuste de la dosis de insulina para corregir una tendencia a la hiper o a la hipoglucemia.

### Evitar confusiones accidentales/errores de medicación

A los pacientes se les debe indicar que deben revisar siempre la etiqueta de la insulina antes de cada inyección para evitar confusiones accidentales entre NOVOMIX® 30 y otros productos de insulina.

### Efectos indeseables:

Las reacciones adversas observadas en pacientes que usan NOVOMIX® 30 se deben principalmente al efecto farmacológico de la insulina.

La reacción adversa reportada con mayor frecuencia durante el tratamiento es hipoglucemia. La frecuencia de hipoglucemia puede variar con la población de pacientes, los regímenes de dosis y el nivel de control glucémico. Por favor consulte la sección c a continuación.

Al inicio del tratamiento con insulina, pueden ocurrir anomalías de refracción, edema y reacciones en el sitio de inyección (dolor, enrojecimiento, urticaria, inflamación, hematomas, hinchazón y comezón en el sitio de inyección). Por lo general estas reacciones son de naturaleza transitoria. Una mejoría rápida del control de glucosa en sangre puede asociarse con neuropatía dolorosa agua, que por lo general es reversible. La intensificación de la terapia de insulina con una mejoría abrupta del control glucémico puede asociarse con un empeoramiento temporal de la retinopatía diabética, mientras que una mejoría del control glucémico a largo plazo disminuye el riesgo de progresión de retinopatía diabética.

Las reacciones adversas enlistadas a continuación se basan en datos de estudios clínicos y se clasifican conforme a la Clasificación de órganos del sistema MedDRA. Las categorías de frecuencia se definen conforme al siguiente acuerdo: Muy frecuente ( $\geq 1/10$ ); frecuentes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ); poco frecuentes ( $\geq 1/1,000$  a  $< 1/100$ ); rara ( $\geq 1/10,000$  a  $< 1/1,000$ ); muy rara ( $< 1/10,000$ ); desconocida (no puede calcularse con los datos disponibles).

Desórdenes del sistema inmune	Poco frecuente – Urticaria, sarpullido,
	Muy raras – Reacciones anafilácticas*
Desórdenes de metabolismo y nutrición	Muy frecuente – Hipoglucemia*
Desórdenes del sistema nervioso	Raras –Neuropatía periférica (neuropatía dolorosa)
Desórdenes oculares	Poco frecuente – Desórdenes de refracción
	Poco frecuente – Retinopatía diabética
Desórdenes de la piel y el tejido subcutáneo	Poco frecuente – Lipodistrofia*
	No conocida: Amiloidosis cutánea*†
Desórdenes generales y condiciones del sitio de administración	Poco frecuente – Reacciones en el sitio de inyección
	Poco frecuente – Edema

\*ver descripción de reacciones adversas seleccionadas.

† RAM de fuentes postcomercialización

## Reacciones anafilácticas

La ocurrencia de reacciones de hipersensibilidad generalizada (incluyendo urticaria generalizada de la piel, comezón, sudoración, molestia gastrointestinal, edema angioneurótico, dificultad para respirar, palpitación y reducción de la presión sanguínea) es muy rara pero puede, potencialmente, poner en peligro la vida.

## Hipoglucemia

La reacción adversa reportada con mayor frecuencia es hipoglucemia. La hipoglucemia puede ocurrir si la dosis de insulina es muy alta con relación al requerimiento de insulina. La hipoglucemia severa puede conducir a perder la conciencia y/o a convulsiones y puede resultar en daño temporal o permanente de la función cerebral o incluso la muerte. Los síntomas de hipoglucemia por lo general ocurren súbitamente. Pueden incluir sudores fríos, piel pálida y fría, fatiga, nerviosismo o temblor, ansiedad, cansancio o debilidad inusual, confusión, dificultad para concentrarse, mareos, hambre excesiva, cambios en la visión, dolor de cabeza, náusea y palpitaciones.

En estudios clínicos, la frecuencia de hipoglucemia varió con la población de pacientes, los regímenes de dosis y el nivel de control glucémico. Durante los estudios clínicos, las tasas generales de hipoglucemia no difirieron entre pacientes tratados con insulina asparta en comparación con insulina humana.

## Lipodistrofia

Puede producirse lipodistrofia (incluidas lipohipertrofia y lipoatrofia) y amiloidosis cutánea en el punto de inyección y retrasar la absorción local de insulina. La rotación continua del punto de inyección dentro la zona de administración de la inyección puede ayudar a reducir o prevenir estas reacciones.

## **Posología y modo de administración:**

NOVOMIX® 30 comienza a actuar más rápidamente que la insulina humana bifásica y, por lo general, debe ser administrado inmediatamente antes de los alimentos. Cuando lo sea necesario, NOVOMIX® 30 puede ser administrado poco tiempo después de los alimentos.

NOVOMIX® 30 es administrado por la vía subcutánea en el muslo o en la pared abdominal. En caso de ser conveniente, es posible utilizar la región del glúteo o del deltoides. Los sitios de inyección deben ser alternados dentro de una misma región. Tal como sucede con todas las insulinas, la duración de la acción variará dependiendo de la dosis, del sitio de inyección, del flujo sanguíneo, de la temperatura y del nivel de actividad física. La influencia del uso de diferentes sitios de inyección sobre la absorción de NOVOMIX® 30 no ha sido investigada. Jamás se deberá administrar NOVOMIX® 30 por la vía intravenosa.

El paso de otras preparaciones de insulina a NOVOMIX® 30 puede requerir un ajuste de la dosis y de la hora de administración. Tal como sucede con todas las insulinas, se recomienda efectuar un monitoreo cercano de la glucosa durante la transición y durante las semanas sucesivas.

En los pacientes con diabetes mellitus, un control metabólico optimizado retarda eficazmente el inicio de los síntomas y hace más lenta la progresión de las complicaciones tardías de la diabetes.

Por lo tanto, se recomienda efectuar un control metabólico optimizado que incluya el monitoreo de la glucosa.

Tal como sucede con todas las insulinas, el monitoreo de la glucosa deberá ser intensificado y la dosis deberá ser ajustada de manera individual en el caso de los pacientes de edad avanzada y de los pacientes con deterioro hepático o renal. El deterioro hepático o renal puede reducir las necesidades de insulina del paciente.

NOVOMIX® 30 puede ser utilizado en niños y adolescentes de 10 o más años de edad cuando se prefiere el uso de una insulina premezclada. Existen datos clínicos limitados para niños de 6 a 9 años de edad. No se han realizado estudios en niños menores de 6 años.

#### Recomendación de dosificación:

La dosis de NOVOMIX® 30 es individual y es determinada de acuerdo con las necesidades del paciente.

En pacientes con diabetes tipo 2, NOVOMIX® 30 puede ser administrado como monoterapia o en combinación con antidiabéticos orales y/o agonistas del receptor GLP-1 cuando la glucosa en sangre no sea controlada adecuadamente con los antidiabéticos orales por sí solos. En el caso de los pacientes con diabetes tipo 2, la dosis inicial recomendada de NOVOMIX® 30 es de 6 U junto con el desayuno y 6 U junto con la merienda (alimentos tomados por la noche). También es posible iniciar el tratamiento con NOVOMIX® 30 administrando 12 U una vez al día junto con la merienda. Cuando se utilice NOVOMIX® 30 una vez al día y se alcance una dosis de 30 unidades, generalmente se recomienda pasar a un régimen de dos inyecciones al día dividiendo la dosis en dos inyecciones equivalentes, una administrada junto con el desayuno y otra con la merienda. Asimismo, se puede pasar de un régimen de dos inyecciones al día a otro de tres inyecciones al día dividiendo la dosis matinal de NOVOMIX® 30 en una dosis administrada por la mañana y otra administrada con el almuerzo.

Quizá sea necesario ajustar la dosificación en caso de que los pacientes realicen mayores actividades físicas, cambien su dieta habitual o durante enfermedades concomitantes.

Se recomienda seguir los lineamientos que se presentan a continuación para realizar los ajustes a la dosis:

Nivel de glucosa en sangre antes de los alimentos		Ajuste de la dosis de NOVOMIX® 30
< 4.4 mmol/l	< 80 mg/dL	- 2 U
4.4 a 6.1 mmol/l	80 a 110 mg/dL	0
6.2 a 7.8 mmol/l	111 a 140 mg/dL	+ 2 U
7.9 a 10 mmol/l	141 a 180 mg/dL	+ 4 U
> 10 mmol/l	> 180 mg/dL	+ 6 U

Se deberá utilizar el más bajo de los niveles preprandiales registrados en los tres días anteriores. No se deberá incrementar la dosis si se ha presentado hipoglicemia en los tres días anteriores. Se podrá ajustar la dosis una vez por semana hasta alcanzar el nivel objetivo de HbA1c. Los niveles de glucosa en sangre preprandial deberán ser utilizados para evaluar la idoneidad de la dosis precedente.

En pacientes con diabetes tipo 2, se recomienda una reducción de la dosis del 20% en pacientes con una HbA1c inferior al 8% cuando se agrega un agonista del receptor GLP-1 a NovoMix 30, para minimizar el riesgo de hipoglucemia. En pacientes con una HbA1c superior al 8% se debe considerar una reducción de la dosis. Posteriormente, la dosis se debe ajustar individualmente.

En los pacientes con diabetes tipo 1, la necesidad individual de insulina suele ser de entre 0.5 y 1.0 unidades/kg/día. NOVOMIX® 30 puede cumplir total o parcialmente con dicho requisito. La necesidad diaria de insulina puede ser más elevada en los pacientes con resistencia a la insulina (por ejemplo, a causa de obesidad) y más baja en los pacientes con producción endógena residual de insulina.

NOVOMIX®30 puede ser utilizado en pacientes de edad avanzada; sin embargo, la experiencia de uso de NOVOMIX® 30 en combinación con ADOs en pacientes de más de 75 años de edad es limitada.

### **Interacciones con otros productos medicinales y otras formas de interacción:**

Varios medicamentos interactúan en el metabolismo de la glucosa.

Las siguientes sustancias pueden reducir las necesidades de insulina de los pacientes: Antidiabéticos orales (ADOs), inhibidores de la mono amino oxidasa (MAO), agentes bloqueadores beta-adrenérgicos no selectivos, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (ECA), salicilatos, alcohol, esteroides anabólicos y sulfonamidas.

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

Los agentes beta-bloqueadores pueden enmascarar los síntomas de la hipoglucemia y hacer más lenta la recuperación en caso de episodios de hipoglucemia.

La octreotida/lanreotida puede incrementar o disminuir la necesidad de insulina.

El alcohol puede intensificar y prolongar el efecto de disminución de la glucosa de la insulina.

### **Uso en embarazo y lactancia:**

La insulina asparta puede ser utilizada durante el embarazo. Los datos emanados de dos estudios clínicos aleatorizados controlados (en los cuales hubo 157 y 14 mujeres embarazadas expuestas a la insulina asparta, respectivamente) no indican que este producto tenga efecto adverso alguno durante el embarazo o sobre la salud del feto/recién nacido en comparación con la insulina humana.

No obstante, la porción cristalizada con protamina de la insulina asparta no ha sido investigada. En general, se recomienda intensificar el control de la glucosa en sangre y el monitoreo de la paciente en el caso de las mujeres diabéticas que estén embarazadas o que estén contemplando la posibilidad de embarazarse. Las necesidades de insulina suelen disminuir en el primer trimestre para posteriormente elevarse en el segundo y tercer trimestres. Después del parto, las necesidades de insulina regresan rápidamente a los niveles existentes en forma previa al embarazo.

No existen restricciones para el tratamiento con NOVOMIX® 30 durante la lactancia. El tratamiento con insulina de la madre no representa riesgo alguno para el lactante. Sin embargo, puede ser necesario ajustar la dosis de NOVOMIX® 30.

### **Efectos sobre la conducción de vehículos / maquinarias:**

No se han llevado a cabo estudios acerca de los efectos sobre la capacidad para conducir y

utilizar maquinaria.

La capacidad de concentración y reacción del paciente puede verse afectada como resultado de la hipoglicemia. Esto puede representar un riesgo en aquellas situaciones en que dichas capacidades sean de especial importancia (por ejemplo, al conducir u operar maquinaria).

Se deberá advertir a los pacientes que tomen precauciones con el fin de evitar la hipoglicemia al conducir. Esto es particularmente importante en el caso de aquellos pacientes que presentan dificultad o incapacidad para reconocer los signos indicativos de hipoglicemia o que presentan episodios frecuentes de hipoglicemia. Se deberá considerar qué tan aconsejable resulta conducir en dichas circunstancias.

### **Sobredosis:**

No es posible definir una sobredosis específica para la insulina; sin embargo, es posible que se desarrolle hipoglicemia en etapas secuenciales si se administran dosis demasiado elevadas en relación con la necesidad del paciente.

Los episodios leves de hipoglicemia pueden ser tratados a través de la administración de glucosa o productos azucarados por la vía oral. Por lo tanto, se recomienda que los pacientes diabéticos siempre traigan consigo productos que contengan azúcar.

Los episodios severos de hipoglicemia – en los cuales el paciente pierde la conciencia – pueden ser tratados a través de la administración de glucagón (0.5 a 1 mg) por la vía intramuscular o subcutánea por parte de una persona capacitada, o bien, mediante la administración de glucosa por la vía intravenosa por parte un profesional médico. Si el paciente no responde al glucagón al cabo de 10 a 15 minutos, también se deberá administrar glucosa por la vía intravenosa. Una vez que el paciente haya recuperado la conciencia, se recomienda administrar carbohidratos por la vía oral con el fin de evitar una recaída.

### **Propiedades farmacodinámicas:**

Código ATC: A10AD05.

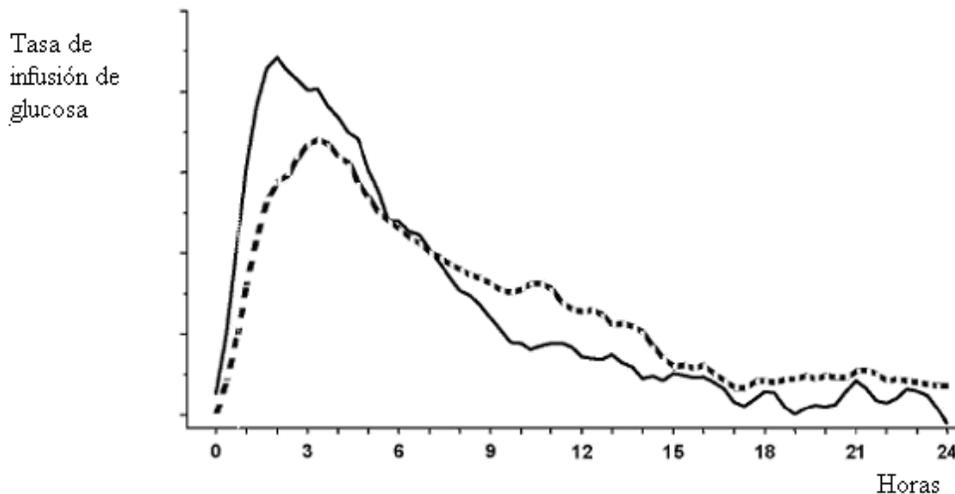
Grupo farmacoterapéutico: A - tracto alimentario y metabolismo, A10 - drogas usadas en diabetes, A10A - insulinas y análogos, A10AD - Combinaciones de insulinas y análogos de acción intermedia y acción rápida para inyección.

NOVOMIX® 30 es una suspensión bifásica de insulina asparta (análogo de insulina humana de acción rápida) e insulina asparta cristalizada con protamina (análogo de insulina humana de acción intermedia).

El efecto de disminución de la glucosa en sangre producido por la insulina tiene lugar cuando las moléculas facilitan la absorción de glucosa al unirse a los receptores para insulina presentes en las células musculares y adiposas, inhibiendo al mismo tiempo la producción de glucosa por parte del hígado.

NOVOMIX® 30 es una insulina bifásica que contiene un 30% de insulina asparta soluble. Esta última comienza a actuar rápidamente, lo cual hace posible su administración en forma más cercana a las comidas (0 a 10 minutos antes de los alimentos) en comparación con la insulina humana soluble. La fase cristalina (70%) está compuesta por insulina asparta cristalizada con protamina, la cual presenta un perfil de actividad similar al de la insulina NPH humana.

Cuando NOVOMIX® 30 es inyectado por la vía subcutánea, su acción da inicio entre 10 y 20 minutos después de la inyección. El efecto máximo tiene lugar entre 1 y 4 horas después de la inyección y la duración de acción es de hasta 24 horas (Figura 1).



**Figura 1: Perfil de actividad de NOVOMIX® 30 (línea continua) y de la insulina humana bifásica 30 (línea interrumpida) en sujetos sanos.**

La insulina asparta es equipotente con respecto a la insulina humana en términos molares. En un estudio de 3 meses en pacientes con diabetes Tipo 1 y Tipo 2, NOVOMIX® 30 exhibió un control de la hemoglobina glicosilada equivalente al logrado con un tratamiento con insulina humana bifásica 30.

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

**Embarazo.** Un estudio clínico que comparó la seguridad y la eficacia de la insulina asparta y de la insulina humana en el tratamiento de mujeres embarazadas con diabetes tipo 1 (siendo expuestas 322 mujeres embarazadas, 157 a la insulina asparta y 165 a la insulina humana) no indicó que la insulina asparta tuviese efecto adverso alguno sobre el embarazo o sobre la salud del feto o del recién nacido.

En forma adicional, los datos emanados de un estudio clínico que incluyó a 27 mujeres con diabetes gestacional que fueron aleatorizadas para recibir un tratamiento con insulina asparta o con insulina humana (14 y 13 mujeres, respectivamente) reveló que el perfil de seguridad fue similar con ambos tratamientos.

Sin embargo, la porción cristalizada con protamina de la insulina asparta no ha sido investigada.

En un estudio, 341 pacientes con diabetes tipo 2 fueron aleatorizados para recibir un tratamiento con NOVOMIX® 30 (ya fuera como monoterapia o en combinación con metformina) o con metformina más sulfonilurea. La variable primaria de la eficacia – la HbA1c al cabo de 16 semanas de tratamiento – no fue diferente en los pacientes tratados con NOVOMIX® 30 en combinación con metformina y en los pacientes tratados con metformina más sulfonilurea. En dicho estudio, 57% de los pacientes presentaba un valor de HbA1c superior al 9% en la línea de base; en esta subpoblación de pacientes, el tratamiento con NOVOMIX® 30.

30 en combinación con metformina produjo niveles significativamente más bajos de HbA1c que el tratamiento con metformina más sulfonilurea.

En otro estudio, pacientes con diabetes tipo 2 que no lograban un control suficiente de la glicemia con hipoglicémicos orales por sí solos, fueron aleatorizados para recibir un tratamiento con NOVOMIX® 30 dos veces al día (117 pacientes) o con insulina glargina una vez al día (116 pacientes). Al cabo de 28 semanas de tratamiento siguiendo los lineamientos de dosificación, la reducción media de la HbA1c con NOVOMIX® 30 fue de 2.8% (media en la línea de base =

9.7%). Con NOVOMIX® 30, 66% y 42% de los pacientes alcanzaron niveles de HbA1c por debajo de 7% y 6.5%, respectivamente, mientras que la GPA media se redujo en aproximadamente 7 mmol/L (de 14.0 mmol/L en la línea de base a 7.1 mmol/L).

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

**Niños y adolescentes:** Se llevó a cabo un estudio clínico con una duración de 16 semanas en el cual se comparó el control de la glicemia postprandial obtenido con NOVOMIX® 30 (administrado alrededor de la hora de los alimentos) o con insulina humana/insulina humana bifásica 30 (administradas alrededor de la hora de los alimentos) más insulina NPH (administrada a la hora de dormir). Se incluyó a 167 sujetos de 10 a 18 años de edad. La HbA1c media se mantuvo en niveles similares a los existentes en la línea de base en ambos grupos de tratamiento a lo largo del estudio y no hubo una diferencia en cuanto a la tasa de hipoglicemia con NOVOMIX® 30 y con la insulina humana bifásica 30.

En una población más reducida (54 sujetos) y más joven (rango: 6 a 12 años de edad), la cual fue tratada en un estudio cruzado con doble enmascaramiento (12 semanas con cada tratamiento), la tasa de episodios de hipoglicemia y el incremento de la glucosa postprandial fueron significativamente menores con NOVOMIX® 30 que con la insulina humana bifásica 30. La HbA1c final fue más baja en el grupo tratado con insulina humana bifásica 30 que en el tratado con NOVOMIX® 30.

**Pacientes de edad avanzada:** Se llevó a cabo un estudio farmacocinético/ farmacodinámico cruzado, aleatorizado y con doble enmascaramiento en el cual se comparó a la insulina asparta con la insulina humana soluble en 19 pacientes de edad avanzada (edad: 65 a 83 años; media: 70 años) con diabetes tipo 2. Las diferencias relativas entre la insulina asparta y la insulina humana, en lo que respecta a sus propiedades farmacodinámicas (GIR<sub>máx</sub>, ABCGIR, 0-120 min)\* en esta población, fueron similares a las observadas en sujetos sanos y en sujetos diabéticos de menor edad.

\* GIR = Tasa de infusión de glucosa (Glucose infusion rate)

### **Propiedades farmacocinéticas (absorción, distribución, biotransformación, e eliminación):**

La sustitución del aminoácido prolina por ácido aspártico en la posición B28 reduce la tendencia a formar hexámeros en la fracción soluble de NOVOMIX® 30 en comparación con la insulina humana soluble. La insulina asparta de la fase soluble de NOVOMIX® 30 representa un 30% de la insulina total; dicha fracción se absorbe más rápidamente de la capa subcutánea que el componente de insulina soluble de la insulina humana bifásica. El 70% restante se encuentra en forma cristalina (insulina asparta cristalizada con protamina); esta fracción presenta un perfil de absorción prolongado similar al de la insulina NPH humana.

En promedio, la máxima concentración de insulina en suero es 50% más elevada con NOVOMIX® 30 que con la insulina humana bifásica 30. En promedio, el tiempo necesario para alcanzar la concentración máxima es de la mitad del necesario con la insulina humana bifásica 30. En voluntarios sanos, se alcanzó una concentración sérica máxima media de  $140 \pm 32$  pmol/l aproximadamente 60 minutos después de la administración de una dosis subcutánea de 0.20 U/kg de peso corporal. La semivida ( $t_{1/2}$ ) media de NOVOMIX® 30 – la cual refleja la velocidad de absorción de la fracción unida a protamina – fue de aproximadamente 8 a 9 horas. Los niveles de insulina en suero regresaron a los existentes en la línea de base entre 15 y 18 horas después de la administración de una dosis subcutánea. En pacientes con diabetes tipo 2, la concentración máxima fue alcanzada aproximadamente 95 minutos después de la

administración de la dosis y se midieron concentraciones muy por encima de cero durante un mínimo de 14 horas después de la administración de la dosis.

Niños y adolescentes: La farmacocinética de NOVOMIX® 30 no ha sido investigada en niños o en adolescentes. Sin embargo, las propiedades farmacocinéticas y farmacodinámicas de la insulina asparta soluble han sido investigadas en niños (de 6 a 12 años) y en adolescentes (de 13 a 17 años) con diabetes tipo 1. La insulina asparta fue absorbida rápidamente en ambos grupos de edad, presentando los mismos una  $t_{máx}$  similar a la de los adultos. Sin embargo, la  $C_{máx}$  difirió en ambos grupos de edad, lo cual enfatiza la importancia del ajuste individual de la dosis de insulina asparta.

Pacientes de edad avanzada: Las diferencias relativas entre las propiedades farmacocinéticas de la insulina asparta y la insulina humana soluble en sujetos de edad avanzada (rango: 65 a 83 años; media: 70 años) con diabetes tipo 2 fueron similares a las observadas en sujetos sanos y en sujetos diabéticos más jóvenes. Los sujetos de edad avanzada exhibieron una disminución de la tasa de absorción, la cual provocó que la  $t_{máx}$  se presentara un poco más tarde (al cabo de 82 minutos [rango intercuartil: 60-120 minutos]), mientras que la  $C_{máx}$  fue similar a la observada en sujetos con diabetes tipo 2 más jóvenes y ligeramente menor a la observada en sujetos con diabetes tipo 1.

La farmacocinética de NOVOMIX® 30 no ha sido investigada en pacientes de edad avanzada o en pacientes con deterioro de la función renal o hepática.

Los datos preclínicos sobre la insulina asparta no revelan que haya riesgos especiales para los seres humanos con base en estudios convencionales de farmacología de seguridad, toxicidad de dosis repetidas, genotoxicidad y toxicidad reproductiva. En pruebas in vitro que han incluido pruebas de unión a sitios receptores de insulina y IGF-1 y pruebas de efectos sobre el crecimiento celular, la insulina asparta se ha comportado de manera muy similar a la insulina humana. Asimismo, los estudios demuestran que la disociación de la unión de la insulina asparta al receptor de insulina es similar a la presentada por la insulina humana.

### **Instrucciones de uso, manipulación y destrucción del remanente no utilizable del producto:**

NOVOMIX® 30 PENFILL®/FLEXPEN® debe ser utilizado por una sola persona. El cartucho no deberá ser rellenado.

Se deberá recalcar al paciente la necesidad de resuspender la suspensión NOVOMIX® 30 inmediatamente antes de su uso. El líquido resuspendido debe ser de color blanco y mostrar una apariencia uniformemente turbia.

NOVOMIX® 30 no deberá ser utilizado si ha sido congelado.

Se deberá indicar al paciente que deseche la aguja después de cada inyección. PENFILL®: Los cartuchos están diseñados para ser utilizados con los dispositivos de aplicación de Novo Nordisk (dispositivos para uso repetido) y con agujas NOVOFINE®. Se deberán seguir las instrucciones detalladas que vienen con el cartucho y con el dispositivo de aplicación.

FLEXPEN®: Las agujas NOVOFINE® y NOVOTWIST™ están diseñadas para ser utilizadas con el inyector tipo pluma precargado. Se deberán seguir las instrucciones detalladas que vienen con el sistema de aplicación.

**Fecha de aprobación / revisión del texto:** 8 de abril de 2022.