NovoMix 50 Penfill

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

NovoMix 50 Penfill 100 eenheden/ml suspensie voor injectie in een patroon
NovoMix 50 FlexPen 100 eenheden/ml suspensie voor injectie in een voorgevulde pen

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

NovoMix 50 Penfill
1 ml van de suspensie bevat 100 eenheden opgeloste insuline aspart*/insuline aspart* protamine in kristallijne vorm in de verhouding 50/50 (equivalent aan 3,5 mg). 1 patroon bevat 3 ml equivalent aan 300 eenheden.

NovoMix 50 FlexPen
1 ml van de suspensie bevat 100 eenheden opgeloste insuline aspart*/insuline aspart* protamine in kristallijne vorm in de verhouding 50/50 (equivalent aan 3,5 mg). 1 voorgevulde pen bevat 3 ml equivalent aan 300 eenheden.

*Insuline aspart wordt geproduceerd in *Saccharomyces cerevisiae* met behulp van recombinant-DNA-technologie.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Suspensie voor injectie.

De suspensie is troebel, wit en waterig.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

NovoMix 50 is geïndiceerd voor de behandeling van diabetes mellitus bij volwassenen.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

De sterkte van insuline-analogen, waaronder insuline aspart, wordt uitgedrukt in eenheden, terwijl de sterkte van humane insuline uitgedrukt wordt in internationale eenheden.

De dosering van NovoMix 50 is per persoon verschillend en wordt bepaald in overeenstemming met de behoeften van de patiënt. Bloedglucosecontrole en aanpassingen van de insulinedosis worden aanbevolen om een optimale controle van de glykemie te bereiken.

De individuele insulinebehoefte is doorgaans tussen 0,5 en 1,0 eenheid/kg/dag. NovoMix 50 kan in deze behoefte geheel of gedeeltelijk voorzien.

Bij patiënten met diabetes type 2 kan NovoMix 50 als monotherapie of in combinatie met metformine gegeven worden wanneer de bloedglucosespiegel onvoldoende onder controle is met metformine alleen.

Aanpassing van de dosis kan noodzakelijk zijn wanneer patiënten hun lichamelijke activiteit vergroten, hun gebruikelijke dieet wijzigen of bij bijkomende ziekten.

Speciale doelgroepen

Bij oudere patiënten (≥ 65 jaar) en bij patiënten met lever- of nieraandoeningen moet de glucosespiegel vaker gecontroleerd worden en de dosis insuline aspart individueel aangepast worden.

De insulinebehoefte van de patiënt kan afnemen door nier- of leveraandoeningen.

Pediatrische patiënten
De veiligheid en werkzaamheid van NovoMix 50 bij kinderen onder de 18 jaar zijn niet vastgesteld. Er zijn geen gegevens beschikbaar.

Overschakelen van andere geneesmiddelen met insuline

Bij het overschakelen naar NovoMix 50 van andere insulines kan een aanpassing van de dosis en het tijdstip van toedienen nodig zijn. Nauwgezette controle van de bloedglucosespiegel wordt aanbevolen tijdens de overschakeling en gedurende de eerste weken daarna (zie rubriek 4.4).

Wijze van toediening

NovoMix 50 is een bifasische suspensie van de insuline-analoog, insuline aspart. De suspensie bevat snelwerkend en middellangwerkend insuline aspart in de verhouding 50/50.

NovoMix 50 is **uitsluitend bestemd** voor subcutane toediening.

NovoMix 50 wordt subcutaan toegediend door middel van een injectie in de dij of de buikwand. Indien gewenst mag het gluteale gebied of het deltoïdeus gebied gebruikt worden. Injectieplaatsen moeten altijd binnen eenzelfde gebied afgewisseld worden om het risico op lipodystrofie en cutane amyloïdose te beperken (zie rubriek 4.4 en 4.8). De invloed van de verschillende injectieplaatsen op de absorptie van NovoMix 50 is niet onderzocht. De werkingsduur varieert afhankelijk van de dosis, injectieplaats, doorbloeding, temperatuur en mate van lichamelijke activiteit.

De werking van NovoMix 50 treedt sneller in dan bij bifasische humane insuline en moet in het algemeen direct voor een maaltijd worden toegediend. Indien nodig kan NovoMix 50 ook kort na een maaltijd worden toegediend.

Zie voor gedetailleerde gebruiksaanwijzingen de bijsluiter.

NovoMix 50 Penfill
Toediening met een insulinetoedieningssysteem
NovoMix 50 Penfill is ontworpen voor gebruik met Novo Nordisk insulinetoedieningssystemen en NovoFine of NovoTwist naalden. NovoMix 50 Penfill is alleen geschikt voor subcutane injecties uit een herbruikbare pen. Als toediening met een injectiespuit noodzakelijk is, moet een injectieflacon worden gebruikt.

NovoMix 50 FlexPen
Toediening met FlexPen
NovoMix 50 FlexPen is een voorgevulde pen (met kleurcodering), ontworpen voor gebruik met NovoFine of NovoTwist naalden. FlexPen geeft 1–60 eenheden in stappen van 1 eenheid. NovoMix 50 FlexPen is alleen geschikt voor subcutane injecties. Als toediening met een injectiespuit noodzakelijk is, moet een injectieflacon worden gebruikt.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

NovoMix 50 mag niet intraveneus worden toegediend aangezien dit kan leiden tot ernstige hypoglykemie. Intramusculaire toediening moet worden vermeden. NovoMix 50 mag niet worden gebruikt in insuline-infusiepompen.

De patiënt moet een arts raadplegen als hij van plan is te gaan reizen tussen verschillende tijdzones, omdat dit kan betekenen dat de insuline en de maaltijden op verschillende tijdstippen moeten worden gebruikt.

Hyperglykemie

Een inadequate dosering of het onderbreken van de behandeling kan, voornamelijk bij diabetes type 1, leiden tot hyperglykemie en diabetische ketoacidose. Gewoonlijk ontwikkelen de eerste symptomen van hyperglykemie zich geleidelijk over een periode van uren tot dagen. Deze symptomen zijn: dorst, frequentere mictie, misselijkheid, braken, sufheid, een rode droge huid, een droge mond en gebrek aan eetlust; ook kan de adem naar aceton ruiken. Onbehandelde hyperglykemie kan bij diabetes type 1 uiteindelijk leiden tot diabetische ketoacidose, die overlijden tot gevolg kan hebben.

Hypoglykemie

Het overslaan van een maaltijd of onverwachte zware fysieke inspanning kan leiden tot hypoglykemie.

Hypoglykemie kan optreden wanneer de insulinedosis te hoog is ten opzichte van de insulinebehoefte. In geval van hypoglykemie of bij verdenking van hypoglykemie mag NovoMix niet worden geïnjecteerd. Na stabilisatie van de bloedglucosespiegel van de patiënt moet een aanpassing van de dosis worden overwogen (zie rubrieken 4.2, 4.8 en 4.9).

Patiënten bij wie de bloedglucoseregulatie sterk verbeterd is door bijvoorbeeld een intensieve insulinetherapie, kunnen de voor hen gebruikelijke waarschuwingssymptomen van een hypoglykemie anders waarnemen. Zij moeten hierover geïnformeerd worden. De gebruikelijke waarschuwingssymptomen kunnen bij patiënten die al lang diabetes hebben verdwijnen.

Aangezien de toediening van NovoMix 50 altijd verbonden moet zijn met het nuttigen van een maaltijd, moet bij patiënten met bijkomende ziekten of bij patiënten die een behandeling ondergaan waarbij een vertraagde voedselopname te verwachten is, rekening worden gehouden met de snelle werking van NovoMix 50.

Bijkomende ziekten, vooral infecties en ziekten die gepaard gaan met koorts, verhogen in het algemeen de insulinebehoefte van de patiënt. Bijkomende aandoeningen van de nier, de lever of aandoeningen die de werking van de bijnier, de hypofyse of de schildklier beïnvloeden, kunnen wijzigingen in de insulinedosis noodzakelijk maken.

Wanneer patiënten worden overgeschakeld tussen verschillende types insulines, kunnen de vroege waarschuwingssymptomen van hypoglykemie veranderen of minder uitgesproken zijn dan het geval was bij hun vorige insuline.

Overschakelen van andere geneesmiddelen met insuline

Het overschakelen van een patiënt op een ander type of merk insuline moet geschieden onder strikt medisch toezicht. Veranderingen in sterkte, merk (fabrikant), type, oorsprong (dierlijke insuline, humane insuline of insuline-analoog) en/of productiemethode (recombinant-DNA versus insuline van dierlijke oorsprong) kunnen een wijziging van de dosis noodzakelijk maken. Het is mogelijk dat patiënten die van een ander insulinetype zijn overgeschakeld op NovoMix 50, dagelijks meer injecties of een andere dosis nodig hebben dan bij de geneesmiddelen met insuline die men voorheen gebruikte. Indien een aanpassing nodig is, kan deze plaatsvinden bij de eerste dosis of gedurende de eerste paar weken of maanden.

Reacties op de injectieplaats

Net als bij iedere andere insulinetherapie, kunnen reacties op de injectieplaats optreden zoals pijn, roodheid, urticaria, ontsteking, blauwe plekken, zwelling en jeuk. Continu afwisselen van de injectieplaats binnen hetzelfde gebied verkleint de kans op het ontwikkelen van deze reacties. Deze reacties verdwijnen gewoonlijk binnen enkele dagen tot enkele weken. In zeldzame gevallen kunnen reacties op de injectieplaats de stopzetting van NovoMix 50 noodzakelijk maken.

Huid- en onderhuidaandoeningen

Patiënten moeten worden geïnstrueerd om de injectieplaats telkens af te wisselen om het risico op het ontstaan van lipodystrofie en cutane amyloïdose te beperken. Er bestaat een potentieel risico op vertraagde insuline-absorptie en verslechterde glykemische regulatie na insuline-injecties op plaatsen waar deze reacties optreden. Er is gemeld dat een plotselinge verandering van injectieplaats naar een niet-aangedaan gebied resulteerde in hypoglykemie. Controle van de bloedglucosespiegel wordt aanbevolen na de verandering van injectieplaats van een aangedaan naar een niet-aangedaan gebied, en dosisaanpassing van antidiabetica kan worden overwogen.

Gebruik van NovoMix in combinatie met pioglitazon

Er zijn gevallen van hartfalen gemeld wanneer pioglitazon werd gebruikt in combinatie met insuline, in het bijzonder bij patiënten met risicofactoren voor het ontwikkelen van hartfalen. Hiermee moet rekening gehouden worden als een behandeling met de combinatie van pioglitazon en NovoMix wordt overwogen. Als de combinatie wordt gebruikt, moeten patiënten opgevolgd worden voor klachten en verschijnselen zoals hartfalen, gewichtstoename en oedeem. De behandeling met pioglitazon moet gestaakt worden als verslechtering van cardiovasculaire symptomen optreedt.

Vermijden van onbedoelde verwisselingen en medicatiefouten

Patiënten moeten worden geïnstrueerd om altijd voor elke injectie het etiket van de insuline te controleren om onbedoelde verwisselingen tussen NovoMix en andere insulineproducten te vermijden.

Insuline-antilichamen

Insulinetoediening kan de vorming van insuline-antilichamen veroorzaken. In zeldzame gevallen kan de aanwezigheid van dergelijke insuline-antilichamen een aanpassing in de insulinedosis noodzakelijk maken om zo een neiging tot hyper- of hypoglykemie te corrigeren.

Terugvinden herkomst

Om het terugvinden van de herkomst van biologicals te verbeteren moeten de naam en het batchnummer van het toegediende product goed geregistreerd worden.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Van een aantal geneesmiddelen is bekend dat ze een interactie hebben met het glucosemetabolisme.

De volgende stoffen kunnen de insulinebehoefte van de patiënt verlagen:
Orale bloedglucoseverlagende geneesmiddelen, monoamineoxidaseremmers (MAO-remmers), bètablokkers, angiotensine-converterend enzymremmers (ACE-remmers), salicylaten, anabole steroïden en sulfonamiden.

De volgende stoffen kunnen de insulinebehoefte van de patiënt verhogen:
Orale anticonceptiva, thiaziden, glucocorticoïden, schildklierhormonen, sympathicomimetica, groeihormoon en danazol.

Bètablokkers kunnen de symptomen van hypoglykemie maskeren.

Octreotide/lanreotide kunnen de insulinebehoefte zowel verhogen als verlagen.

Alcohol kan het hypoglykemisch effect van insuline versterken of verminderen.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Er is slechts beperkte klinische ervaring opgedaan met het gebruik van NovoMix 50 tijdens de zwangerschap.

Uit voortplantingsonderzoek bij dieren is geen verschil gebleken tussen insuline aspart en humane insuline qua embryotoxiciteit of teratogeniteit.

In het algemeen wordt bij zwangere vrouwen met diabetes mellitus een intensieve bloedglucoseregulatie en controle aanbevolen gedurende de zwangerschap; dit geldt ook als een patiënte overweegt zwanger te worden. De insulinebehoefte wordt in het eerste trimester in het algemeen lager en tijdens het tweede en derde trimester hoger. Na de bevalling keert de insulinebehoefte snel terug naar het niveau van vóór de zwangerschap.

Borstvoeding

Er zijn geen beperkingen voor de behandeling met NovoMix 50 tijdens de borstvoeding. De insulinebehandeling van moeders die borstvoeding geven houdt geen risico in voor de baby. Soms is het echter nodig de dosis NovoMix 50 aan te passen.

Vruchtbaarheid

Uit voortplantingsonderzoek bij dieren is geen verschil gebleken tussen insuline aspart en humane insuline qua vruchtbaarheid.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Het concentratie- en reactievermogen van patiënten kan verminderd zijn bij hypoglykemie. Dit kan gevaar opleveren in die omstandigheden waar dit vermogen van groot belang is (bijvoorbeeld het besturen van voertuigen of bedienen van machines).

Patiënten moet geadviseerd worden om maatregelen te nemen om hypoglykemie te vermijden bij het besturen van voertuigen of het bedienen van een machine. Dit is met name belangrijk voor patiënten met verminderde of afwezige herkenning van symptomen van hypoglykemie of voor patiënten die frequente episoden van hypoglykemie hebben. Onder dergelijke omstandigheden moet de raadzaamheid van het besturen van voertuigen of het bedienen van een machine worden overwogen.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

Bijwerkingen, die waargenomen zijn bij patiënten die met NovoMix worden behandeld, zijn voornamelijk gebaseerd op het farmacologische effect van insuline aspart.

De meest frequent gemelde bijwerking tijdens de behandeling is hypoglykemie. De frequentie van het optreden van hypoglykemie varieert afhankelijk van de patiëntenpopulatie, dosisregimes en mate van glykemische controle, zie 'Beschrijving van bepaalde bijwerkingen' hieronder.

Bij het begin van de insulinebehandeling kunnen refractie-anomalieën, oedeem en reacties op de injectieplaats (pijn, roodheid, urticaria, ontsteking, blauwe plekken, zwelling en jeuk op de injectieplaats) voorkomen. Deze symptomen zijn meestal van voorbijgaande aard. Een snelle verbetering van de bloedglucoseregulatie kan gepaard gaan met acute pijnlijke neuropathie, die meestal reversibel is. Intensivering van de insulinebehandeling met een abrupte verbetering in de glykemische regulatie kan gepaard gaan met tijdelijke verergering van diabetische retinopathie. Een verbeterde glykemische regulatie over een langdurige periode vermindert echter het risico op progressie van diabetische retinopathie.

Tabel met een lijst van de bijwerkingen

De hierna vermelde bijwerkingen zijn gebaseerd op gegevens van klinische studies en geclassificeerd volgens MedDRA frequentie en systeem/orgaanklasse. Frequentiecategorieën zijn gedefinieerd aan de hand van de volgende regel: zeer vaak (≥ 1/10), vaak (≥ 1/100, < 1/10), soms (≥ 1/1.000, < 1/100), zelden (≥ 1/10.000, < 1/1.000), zeer zelden (< 1/10.000), niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Immuunsysteemaandoeningen	Soms – urticaria, rash, huiduitslag
	Zeer zelden – anafylactische reacties*
Stofwisselings- en voedingsstoornissen	Zeer vaak – hypoglykemie*
Zenuwstelselaandoeningen	Zelden – perifere neuropathie (pijnlijke neuropathie)
Oogaandoeningen	Soms – refractieaandoeningen
	Soms – diabetische retinopathie
Huid- en onderhuidaandoeningen	Soms – lipodystrofie*
	Niet bekend – Cutane amyloïdose*†
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Soms – oedeem
	Soms – reacties op de injectieplaats

* zie 'Beschrijving van bepaalde bijwerkingen'
† ADR (*Adverse Drug Reaction*) afkomstig van postmarketing bronnen.

Beschrijving van bepaalde bijwerkingen

Anafylactische reacties:
Gegeneraliseerde overgevoeligheidsreacties (gegeneraliseerde huiduitslag, jeuk, transpireren, gastro-intestinale klachten, angioneurotisch oedeem, ademhalingsproblemen, hartkloppingen en een verlaging van de bloeddruk) komen zeer zelden voor maar kunnen levensbedreigend zijn.

Hypoglykemie:
De meest frequent gemelde bijwerking is hypoglykemie. Hypoglykemie kan optreden wanneer de insulinedosis te hoog is ten opzichte van de insulinebehoefte. Ernstige hypoglykemie kan leiden tot bewustzijnsverlies en/of convulsies en kan een tijdelijke of permanente beschadiging van de hersenfunctie of zelfs overlijden tot gevolg hebben. De symptomen van hypoglykemie treden meestal plotseling op. Deze symptomen kunnen zijn: koud zweet, een koude en bleke huid, vermoeidheid, zenuwachtigheid of beven, angstgevoelens, ongewone vermoeidheid of zwakte, verwardheid, concentratiestoornissen, sufheid, overmatig hongergevoel, visusstoornissen, hoofdpijn, misselijkheid en hartkloppingen.

In klinische studies varieerde de frequentie van hypoglykemie met de patiëntenpopulatie, dosisregimes en mate van glykemische controle. Tijdens klinische studies waren er geen verschillen in de mate waarin hypoglykemie optrad tussen patiënten die werden behandeld met insuline aspart in vergelijking met humane insuline.

Huid- en onderhuidaandoeningen:
Lipodystrofie (waaronder lipohypertrofie, lipoatrofie) en cutane amyloïdose kunnen optreden op de injectieplaats en kunnen de plaatselijke insuline-absorptie vertragen. Het continue afwisselen van de injectieplaats binnen eenzelfde gebied kan helpen deze reacties te verminderen of te voorkomen

(zie rubriek 4.4).

Pediatrische patiënten

De veiligheid en werkzaamheid van NovoMix 50 bij kinderen onder de 18 jaar zijn niet vastgesteld. Er zijn geen gegevens beschikbaar.

Andere speciale doelgroepen

Op basis van post-marketinggegevens en klinische studies werd geen verschil in frequentie, type en ernst van bijwerkingen waargenomen bij oudere patiënten en bij patiënten met nier- of leveraandoeningen in vergelijking met de uitgebreidere ervaring in de algemene populatie.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het nationale meldsysteem:

België

Federaal agentschap voor geneesmiddelen en gezondheidsproducten

Afdeling Vigilantie
Postbus 97
B-1000 Brussel Madou
Website: www.eenbijwerkingmelden.be
e-mail: adr@fagg.be

4.9 Overdosering

Voor insuline bestaat er geen specifieke definiëring van overdosering. Er kan echter hypoglykemie ontstaan, die zich in een aantal achtereenvolgende stadia kan ontwikkelen als te hoge doses worden toegediend in verhouding tot de behoefte van de patiënt:

- Episoden van milde hypoglykemie kunnen worden behandeld door orale toediening van glucose of suikerhoudende producten. Het verdient daarom aanbeveling dat diabetespatiënten altijd suikerhoudende producten bij zich hebben.
- Episoden van ernstige hypoglykemie, waarbij de patiënt het bewustzijn heeft verloren, kunnen worden behandeld met glucagon (0,5 tot 1 mg), dat intramusculair of subcutaan wordt toegediend, door iemand die daarin is geoefend, of door het intraveneus toedienen van glucose door een beroepsbeoefenaar in de gezondheidszorg. Glucose moet intraveneus worden toegediend wanneer de patiënt niet binnen 10 tot 15 minuten reageert op glucagon. Om een terugval te voorkómen, wordt aanbevolen de patiënt oraal koolhydraten toe te dienen, wanneer deze weer bij bewustzijn is.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Geneesmiddelen gebruikt bij diabetes. Insulines en analogen voor injectie, middellangwerkend of langwerkend gecombineerd met snelwerkend. ATC-code: A10AD05.

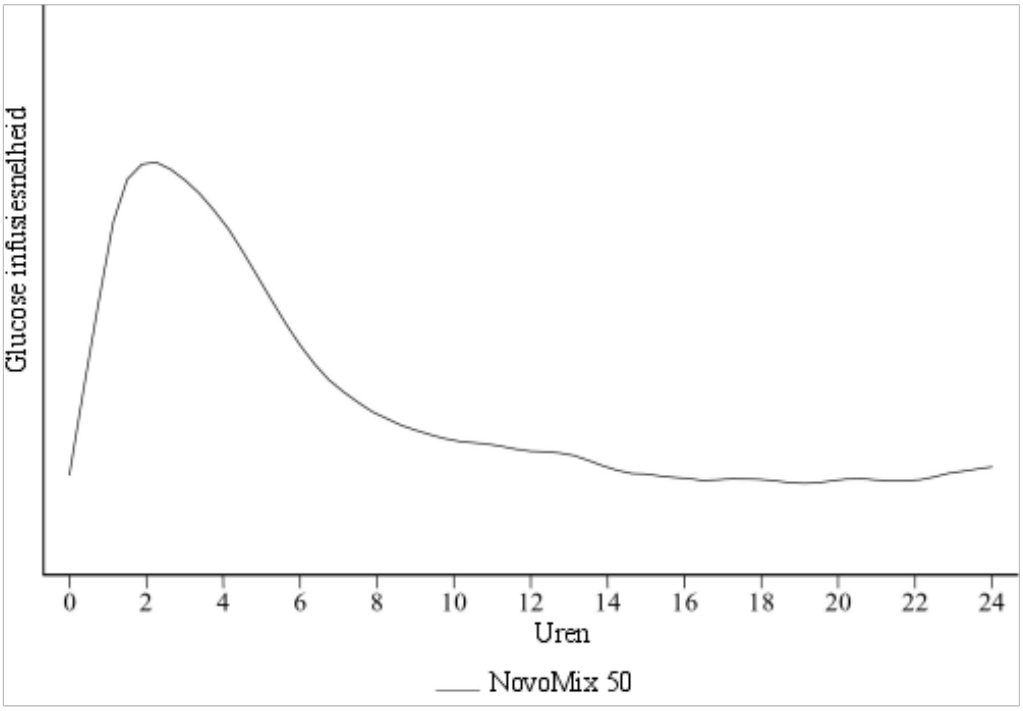
NovoMix 50 is een bifasische suspensie van 50% opgeloste insuline aspart (snelwerkend humaan insuline-analoog) en 50% insuline aspart protamine in kristallijne vorm (middellangwerkend humaan insuline-analoog).

Werkingsmechanisme en farmacodynamische effecten

Het bloedglucoseverlagende effect van insuline aspart is het gevolg van een verbeterde opname van glucose na binding van insuline op de receptoren van spier- en vetcellen en de gelijktijdige remming van de glucosevrijgave vanuit de lever.

NovoMix 50 is een bifasische insuline die voor 50% uit opgeloste insuline aspart bestaat. Doordat de werking snel intreedt, kan NovoMix 50 korter voor of na een maaltijd (tussen 0 tot 10 minuten ervoor of erna) worden toegediend dan opgeloste humane insuline. De kristallijne fase (50%) bestaat uit insuline aspart protamine in kristallijne vorm, met een werkingsprofiel vergelijkbaar met dat van humane NPH-insuline.

Wanneer NovoMix 50 subcutaan wordt geïnjecteerd, treedt de werking binnen 10 tot 20 minuten na het injecteren in. Het maximale effect treedt 1 tot 4 uur na het injecteren op. De werking kan 14 tot 24 uur aanhouden (Afbeelding 1).



Afbeelding 1: Werkingsprofiel van NovoMix 50 bij gezonde Kaukasische personen.

Insuline aspart is molair equipotent met humane insuline.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie, distributie en eliminatie

De substitutie van het aminozuur proline door asparaginezuur op positie B28 bij insuline aspart vermindert de neiging tot hexameervorming zoals vastgesteld bij opgeloste humane insuline. De insuline aspart in de opgeloste fase van NovoMix 50 omvat 50% van de totale insuline; deze wordt sneller uit de subcutane laag opgenomen dan de opgeloste insulinecomponent van bifasische humane insuline. De resterende 50% komt in kristallijne vorm voor als insuline aspart protamine; het verlengde opnameprofiel hiervan komt overeen met dat van humane NPH-insuline.

Bij gezonde vrijwilligers werd een gemiddelde maximale serumconcentratie van 445 ± 135 pmol/l bereikt circa 60 minuten na de subcutane toediening van een dosis van 0,30 eenheden/kg lichaamsgewicht. Bij patiënten met diabetes type 2 werd de maximale concentratie circa 95 minuten na de toediening van een dosis bereikt.

Speciale doelgroepen

De farmacokinetische eigenschappen van NovoMix 50 zijn niet onderzocht bij pediatrische patiënten, oudere patiënten of bij patiënten met een verminderde nier- of leverfunctie.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Niet-klinische gegevens duiden niet op een speciaal risico voor mensen. Deze gegevens zijn afkomstig van conventioneel onderzoek op het gebied van veiligheidsfarmacologie, toxiciteit bij herhaalde dosering, genotoxiciteit, reproductie- en ontwikkelingstoxiciteit.

Bij *in-vitro*tests, waaronder binding aan insuline- en IGF-1-receptoren en effecten op de celgroei, gedroeg insuline aspart zich op een manier die veel leek op humane insuline. Uit onderzoeken blijkt ook dat de dissociatie van de binding aan de insulinereceptor van insuline aspart gelijk is aan humane insuline.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Glycerol
Fenol
Metacresol
Zinkchloride
Dinatriumfosfaatdihydraat
Natriumchloride
Protaminesulfaat
Zoutzuur (voor pH-aanpassing)
Natriumhydroxide (voor pH-aanpassing)
Water voor injecties

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Bij gebrek aan onderzoek naar onverenigbaarheden, mag dit geneesmiddel niet met andere geneesmiddelen gemengd worden.

6.3 Houdbaarheid

Vóór ingebruikname: 2 jaar.

Tijdens gebruik of wanneer meegenomen als reserve: het product mag maximaal 4 weken bewaard worden.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Vóór ingebruikname: bewaren in de koelkast (2°C–8°C). Uit de buurt houden van het koelelement. Niet in de vriezer bewaren.

NovoMix 50 Penfill
Tijdens gebruik of wanneer meegenomen als reserve: bewaren beneden 30°C. Niet in de koelkast bewaren. Niet in de vriezer bewaren.
Bewaar de patroon in de buitenverpakking ter bescherming tegen licht.

NovoMix 50 FlexPen
Tijdens gebruik of wanneer meegenomen als reserve: bewaren beneden 30°C. Niet in de koelkast bewaren. Niet in de vriezer bewaren.
Houd de dop op FlexPen ter bescherming tegen licht.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

NovoMix 50 Penfill
3 ml suspensie in een patroon (type 1 glas), met een zuiger (broombutyl) en een rubberen stop (broombutyl/polyisopreen). De patroon bevat een glazen bolletje waarmee de vloeistof gemakkelijk kan worden geresuspendeerd.

Verpakkingsgrootten met 1, 5 en 10 patronen. Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

NovoMix 50 FlexPen
3 ml suspensie in een patroon (type 1 glas), met een zuiger (broombutyl) en een rubberen stop (broombutyl/polyisopreen) in een voorgevulde wegwerppen voor meervoudig gebruik, gemaakt van polypropyleen. De patroon bevat een glazen bolletje waarmee de vloeistof gemakkelijk kan worden geresuspendeerd.

Verpakkingsgrootten met 1, 5 en 10 voorgevulde pennen. Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Nadat NovoMix 50 Penfill of NovoMix 50 FlexPen uit de koelkast is genomen, wordt het aanbevolen NovoMix 50 Penfill of NovoMix 50 FlexPen op kamertemperatuur te laten komen voordat de insuline wordt geresuspendeerd volgens de instructies bij het eerste gebruik.

Gebruik dit geneesmiddel niet als u ziet dat de geresuspendeerde vloeistof niet gelijkmatig wit, troebel en waterig is.
De patiënt moet er nadrukkelijk op worden gewezen dat de NovoMix 50 suspensie direct vóór gebruik geresuspendeerd moet worden.

NovoMix 50 dat bevroren is geweest, mag niet meer worden gebruikt.

De patiënt moet worden geadviseerd om na elke injectie de gebruikte naald weg te gooien.

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

Naalden, patronen en voorgevulde pennen mogen niet met anderen gedeeld worden.

De patroon mag niet opnieuw worden gevuld.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Novo Nordisk A/S
Novo Allé
DK-2880 Bagsværd
Denemarken

8. NUMMERS VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

NovoMix 50 Penfill
EU/1/00/142/011
EU/1/00/142/012
EU/1/00/142/013

NovoMix 50 FlexPen
EU/1/00/142/014
EU/1/00/142/015
EU/1/00/142/016

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 1 augustus 2000
Datum van laatste verlenging: 2 juli 2010

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

05/2023

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau http://www.ema.europa.eu.