

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

NovoMix 50 Penfill 100 j./ml zawiesina do wstrzykiwań we wkładzie.

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

1 ml zawiesiny zawiera 100 j. rozpuszczalnej insuliny aspart*/insuliny aspart* krystalizowanej z protaminą 100 j./ml w stosunku 50/50 (odpowiadające 3,5 mg). 1 wkład zawiera 3 ml odpowiadające 300 j.

* Insulina aspart otrzymywana jest w wyniku rekombinacji DNA *Saccharomyces cerevisiae*.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Zawiesina do wstrzykiwań we wkładzie. Penfill.

Biała zawiesina.

4. SZCZEGÓLNE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Leczenie cukrzycy u dorosłych.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Siła działania analogów insuliny, w tym insuliny aspart wyrażana jest w jednostkach (j.), natomiast siła działania insuliny ludzkiej wyrażana jest w jednostkach międzynarodowych (j.m.).

Dawkowanie NovoMix 50 jest indywidualne i określone zgodnie z zapotrzebowaniem pacjenta. W celu optymalnej kontroli glikemii należy monitorować stężenie glukozy we krwi i dostosować dawkę insuliny.

Indywidualne zapotrzebowanie na insulinę wynosi u dorosłych zwykle od 0,5 do 1 j./kg mc./dobę i może być w pełni lub całkowicie pokryte dzięki zastosowaniu produktu NovoMix 50. Dobowe zapotrzebowanie na insulinę może być większe u pacjentów z insulinopornością (np. spowodowaną otyłością) i mniejsze u pacjentów ze szczątkową produkcją endogennej insuliny.

U pacjentów z cukrzycą typu 2 NovoMix 50 może być stosowany w monoterapii lub w skojarzeniu z metforminą, gdy stężenie glukozy we krwi jest niewystarczająco kontrolowane samą metforminą.

Dostosowanie dawki może być konieczne w przypadku, gdy pacjenci zwiększają aktywność fizyczną, zmieniają dotychczas stosowaną dietę lub w przypadku współistniejących chorób.

U pacjentów z cukrzycą, optymalna kontrola metaboliczna skutecznie opóźnia początek i spowalnia rozwój późnych powikłań cukrzycy. Dlatego, zaleca się optymalną kontrolę metaboliczną, w tym monitorowanie stężenia glukozy we krwi.

Szczególne grupy pacjentów

Tak, jak w przypadku wszystkich insulinowych produktów leczniczych, u pacjentów w podeszłym wieku (≥ 65 lat) i u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby lub nerek, zaleca się zintensyfikowane monitorowanie stężenia glukozy i dostosowanie dawki insuliny aspart do indywidualnych potrzeb.

Zaburzenia czynności nerek lub wątroby mogą zmniejszać zapotrzebowanie pacjenta na insulinę.

Dzieci i młodzież

Nie przeprowadzono badań klinicznych z zastosowaniem produktu NovoMix 50 u dzieci lub młodzieży w wieku poniżej 18 lat.

Dlatego, NovoMix 50 powinien być stosowany w tej grupie wiekowej tylko pod ścisłym nadzorem medycznym.

Zmiana stosowanych rodzajów insulinowych produktów leczniczych

Zmiana jednego rodzaju insuliny na NovoMix 50 może wymagać dostosowania dawki i godzin przyjmowania. Tak, jak w przypadku wszystkich insulinowych produktów leczniczych, w czasie zmiany stosowanego rodzaju insuliny i kilka tygodni po zmianie, zaleca się dokładne monitorowanie stężenia glukozy (patrz punkt 4.4).

Sposób podawania

NovoMix 50 podaje się **tylko** podskórnie. Produktu NovoMix 50 nie wolno podawać dożylnie, gdyż może to spowodować ciężką hipoglikemię. Należy unikać podania domięśniowego. NovoMix 50 nie może być stosowany w pompach insulinowych.

Szybki początek działania i wczesnie występujące działanie maksymalne insuliny aspart pozwala na podanie produktu NovoMix 50 bezpośrednio przed posiłkiem. W razie potrzeby, NovoMix 50 może być podany wkrótce po posiłku.

NovoMix 50 jest przeznaczony do stosowania z systemami podawania insuliny firmy Novo Nordisk i igłami NovoFine lub NovoTwist. Pacjent powinien być poinformowany o nieużywaniu sfałszowanych igieł.

Do opakowania produktu NovoMix 50 Penfill dołączona jest ulotka ze szczegółową instrukcją użytkowania, do której należy się stosować.

NovoMix 50 podaje się podskórnie w udo lub w okolicę brzucha. Można także, jeśli jest to wygodne, podawać insulinę w okolicę pośladkową lub okolicę mięśnia naramiennego. Miejsca wstrzyknięć należy zmieniać w obrębie tego samego obszaru. Nie badano wpływu zmiany miejsca wstrzyknięcia na szybkość wchłaniania produktu NovoMix 50. Tak jak w przypadku wszystkich insulinowych produktów leczniczych, czas działania może różnić się w zależności od dawki, miejsca wstrzyknięcia, przepływu krwi, temperatury i stopnia aktywności fizycznej pacjenta.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub którąkolwiek substancję pomocniczą.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Nieodpowiednie dawkowanie lub przerwanie leczenia, szczególnie w cukrzycy typu 1, może prowadzić do hiperglikemii i cukrzycowej kwasicy ketonowej. Zwykle pierwsze objawy hiperglikemii

pojawiają się stopniowo w ciągu kilku godzin lub dni i są to: wzmożone pragnienie, częstsze oddawanie moczu, nudności, wymioty, senność, zaczerwieniona sucha skóra, suchość w ustach, utrata apetytu oraz zapach acetonu w wydychanym powietrzu. W cukrzycy typu 1 nieleczona hiperglikemia może prowadzić do cukrzycowej kwasicy ketonowej, która stanowi zagrożenie życia.

Pacjent powinien skonsultować się z lekarzem przed podróżą pomiędzy różnymi strefami czasowymi, gdyż może być konieczne przyjmowanie insuliny i posiłków o innych porach.

Hipoglikemia

Ominięcie posiłku lub nieplanowany duży wysiłek fizyczny może prowadzić do hipoglikemii.

Hipoglikemia może wystąpić, gdy dawka insuliny jest zbyt duża w stosunku do zapotrzebowania na insulinę (patrz punkt 4.8 i 4.9).

U pacjentów, u których kontrola glikemii poprawiła się znacznie, np. w wyniku intensywnej insulinoterapii, mogą zmienić się zwykle dla nich objawy zapowiadające hipoglikemię, o czym powinni zostać poinformowani. U pacjentów długo chorujących na cukrzycę objawy zapowiadające hipoglikemię mogą nie występować.

Z uwagi na podawanie NovoMix 50 w bezpośrednim związku z posiłkiem należy uwzględnić szybki początek działania u pacjentów, u których współistniejące choroby lub leczenie mogą mieć wpływ na zwolnienie wchłaniania pokarmu.

Współistniejące choroby, zwłaszcza zakażenia i stany gorączkowe, zwykle zwiększają zapotrzebowanie pacjenta na insulinę. Współistniejące choroby nerek, wątroby lub choroby mające wpływ na nadnercza, przysadkę lub tarczycę mogą wymagać zmiany dawek insuliny.

Jeśli pacjent zmienia leczenie z jednego typu produktu insulinowego na inny, wczesne objawy zapowiadające hipoglikemię mogą ulec zmianie lub stać się mniej nasilone w porównaniu do objawów występujących podczas stosowania poprzedniego typu insuliny.

Zmiana stosowanych rodzajów insulinowych produktów leczniczych

Zmiana typu lub rodzaju insuliny powinna odbywać się pod ścisłą kontrolą lekarza. Zmiany stężenia insuliny, rodzaju (wytwórca), typu, pochodzenia (zwierzęca, ludzka, analog insuliny ludzkiej) i (lub) metody wytwarzania (rekombinowane DNA lub insulina zwierzęca), mogą spowodować zmianę dawki. Pacjenci zmieniający leczenie z innej insuliny na NovoMix 50 mogą wymagać większej liczby dziennych wstrzyknień lub zmiany dawki w porównaniu z dotychczas przyjmowanymi insulinami. Jeśli dostosowanie jest konieczne może to nastąpić podczas podania pierwszej dawki lub w ciągu pierwszych kilku tygodni lub miesięcy.

Reakcje w miejscu wstrzyknięcia

Tak, jak w przypadku leczenia każdą insuliną, mogą wystąpić reakcje w miejscu wstrzyknięcia: ból, zaczerwienienie, wysypka, stan zapalny, obrzęk i swędzenie. Ciągłe zmiany miejsc wstrzyknięć w obrębie jednego obszaru anatomicznego mogą zmniejszyć występowanie tych reakcji lub im zapobiec. Reakcje zwykle ustępują w ciągu kilku dni lub tygodni. W rzadkich przypadkach reakcje w miejscu wstrzyknięcia mogą wymagać przerwania leczenia produktem NovoMix 50.

Stosowanie insuliny NovoMix w skojarzeniu z pioglitazonem

Zgłaszane przypadki niewydolności serca związane z leczeniem pioglitazonem w skojarzeniu z insuliną dotyczyły w szczególności pacjentów obciążonych czynnikami ryzyka rozwoju niewydolności krążenia z przyczyn sercowych. Powinno to być brane pod uwagę w przypadku

rozważania leczenia skojarzonego pioglitazonem i produktem NovoMix. Jeśli stosuje się leczenie skojarzone, pacjentów należy obserwować, czy nie pojawią się u nich oznaki i objawy niewydolności serca, przyrost masy ciała i obrzęki. Należy zaprzestać stosowania pioglitazonu w przypadku nasilenia się objawów sercowych.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Wiele produktów leczniczych ma wpływ na metabolizm glukozy.

Zapotrzebowanie pacjentów na insulinę mogą zmniejszać następujące produkty: doustne leki przeciwcukrzycowe, inhibitory monoaminooksydazy (MAO), leki blokujące receptory beta-adrenergiczne, inhibitory enzymu konwertującego angiotensynę (ACE), salicylany, steroidy anaboliczne i sulfonamidy.

Zapotrzebowanie pacjentów na insulinę mogą zwiększać następujące produkty: doustne leki antykoncepcyjne, leki tiazydowe, glikokortykosteroidy, hormony tarczycy, sympatykomimetyki, hormon wzrostu i danazol.

Leki blokujące receptory beta-adrenergiczne mogą maskować objawy hipoglikemii.

Zarówno oktreotyd jak i lanreotyd mogą zwiększać lub zmniejszać zapotrzebowanie na insulinę.

Alkohol może nasilać lub zmniejszać hipoglikemizujące działanie insuliny.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Doświadczenie kliniczne ze stosowaniem NovoMix 50 u kobiet w ciąży jest ograniczone.

Badania na zwierzętach nie wykazały żadnych różnic w działaniu embriotoksycznym i teratogennym między insuliną aspart a insuliną ludzką.

Zwykle w okresie ciąży lub jej planowania u pacjentek z cukrzycą zalecana jest zwiększona kontrola stopnia wyrównania cukrzycy. Zapotrzebowanie na insulinę zwykle zmniejsza się w pierwszym trymestrze i stopniowo zwiększa się w czasie drugiego i trzeciego trymestru ciąży. Po porodzie zapotrzebowanie na insulinę szybko powraca do wartości sprzed okresu ciąży.

Karmienie piersią

Nie ma ograniczeń w stosowaniu produktu NovoMix 50 w czasie karmienia piersią. Leczenie insuliną matek karmiących piersią nie stwarza ryzyka dla dziecka. Może jednak zajść potrzeba dostosowania dawki produktu NovoMix 50.

Płodność

Badania na zwierzętach nie wykazały żadnych różnic we wpływie na płodność pomiędzy insuliną aspart i insuliną ludzką.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

W przypadku wystąpienia objawów hipoglikemii może dojść do osłabienia koncentracji i zwolnienia czasu reakcji. Może to stanowić ryzyko w sytuacjach, kiedy zdolności te są szczególnie ważne (np. podczas prowadzenia samochodu i obsługiwanie urządzeń mechanicznych).

Pacjenci powinni być odpowiednio poinformowani o sposobie zapobiegania wystąpieniu hipoglikemii podczas prowadzenia pojazdu. Jest to szczególnie ważne u tych pacjentów, u których objawy zapowiadające hipoglikemię są mało nasilone lub nie występują, lub u których hipoglikemia występuje często. W takich przypadkach należy rozważyć, czy możliwe jest prowadzenie pojazdów.

4.8 Działania niepożądane

a. Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Działania niepożądane obserwowane u pacjentów stosujących NovoMix zależą głównie od dawki i są spowodowane działaniem farmakologicznym insuliny.

Hipoglikemia jest najczęściej obserwowanym działaniem niepożądanym w trakcie leczenia. Częstość występowania hipoglikemii zmienia się w zależności od grupy pacjentów, wielkości dawki i poziomu kontroli glikemii, patrz punkt c poniżej.

Na początku leczenia insuliną mogą wystąpić zaburzenia refrakcji, obrzęk i miejscowa reakcja uczuleniowa (ból, zaczerwienienie, pokrzywka, stan zapalny, obrzęk i swędzenie w miejscu wstrzyknięcia), reakcje te są zwykle przemijające. Szybka poprawa kontroli glikemii może być związana ze stanem określanym jako ostra neuropatia bólowa, która zwykle przemija. Intensyfikacja leczenia insuliną z szybką poprawą kontroli glikemii może być związana z nasileniem się objawów retinopatii cukrzycowej, podczas gdy długotrwała poprawa kontroli glikemii zmniejsza ryzyko postępu retinopatii cukrzycowej.

b. Tabela zestawienie działań niepożądanych

Wymienione poniżej działania niepożądane pochodzą z danych otrzymanych w badaniach klinicznych i są sklasyfikowane zgodnie z częstością według MedDRA i klasyfikacją układowo-narządową. Kategorie częstości są zdefiniowane zgodnie z następującą konwencją: bardzo często ($\geq 1/10$); często (od $\geq 1/100$ do $< 1/10$); niezbyt często (od $\geq 1/1,000$ do $< 1/100$); rzadko (od $\geq 1/10,000$ do $< 1/1,000$); bardzo rzadko ($< 1/10,000$); nie wiadomo (nie można oszacować na podstawie dostępnych danych).

Zaburzenia układu immunologicznego	Niezbyt często – pokrzywka, wysypka, wykwity skórne
	Bardzo rzadko – reakcje anafilaktyczne*
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Bardzo często – hipoglikemia*
Zaburzenia układu nerwowego	Rzadko – neuropatia obwodowa
Zaburzenia oka	Niezbyt często – zaburzenia refrakcji
	Niezbyt często - retinopatia cukrzycowa
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Niezbyt często – lipodystrofia*
	Niezbyt często – miejscowa reakcja uczuleniowa
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Niezbyt często – obrzęk

* patrz punkt c

c. Opis wybranych działań niepożądanych

Hipoglikemia:

Hipoglikemia jest najczęściej obserwowanym działaniem niepożądanym. Może ona wystąpić, gdy dawka insuliny jest zbyt duża w stosunku do zapotrzebowania. Ciężka hipoglikemia może prowadzić do utraty przytomności i (lub) drgawek, a w następstwie do przemijającego lub trwałego upośledzenia czynności mózgu, a nawet śmierci. Objawy hipoglikemii zwykle pojawiają się nagle. Mogą to być: zimne poty, chłodna blada skóra, zmęczenie, pobudzenie nerwowe lub drżenia, niepokój, nienaturalne uczucie zmęczenia lub osłabienia, stan splątania, upośledzenie koncentracji, senność, uczucie silnego głodu, zaburzenia widzenia, ból głowy, nudności i kołatanie serca.

W badaniach klinicznych częstość występowania hipoglikemii zmienia się w zależności od grupy pacjentów, wielkości dawki i poziomu kontroli glikemii. Podczas przeprowadzonych badań klinicznych, częstość występowania hipoglikemii nie różniła się między pacjentami stosującymi insulinę aspart a pacjentami stosującymi insulinę ludzką.

Reakcje anafilaktyczne:

Wystąpienie uogólnionej reakcji uczuleniowej (włączając w to uogólnioną wysypkę skórą, swędzenie, poty, zaburzenia żołądkowo-jelitowe, obrzęk naczynioruchowy, trudności w oddychaniu, kołatanie serca i spadek ciśnienia krwi) jest bardzo rzadkie, ale może być potencjalnym zagrożeniem życia.

Lipodystrofia:

Lipodystrofia jest zgłaszana niezbyt często. Może wystąpić w miejscu wstrzyknięcia, dlatego jest zalecana zmiana miejsca wstrzyknięcia w obrębie danego obszaru anatomicznego.

d. Dzieci i młodzież

Nie przeprowadzono badań klinicznych z zastosowaniem produktu NovoMix 50 u dzieci lub młodzieży w wieku poniżej 18 lat. Dlatego, NovoMix 50 powinien być stosowany w tej grupie wiekowej tylko pod ścisłym nadzorem medycznym. Patrz punkt 4.2.

e. Inne szczególne grupy pacjentów

W oparciu o informacje uzyskane po wprowadzeniu produktu do obrotu i pochodzące z badań klinicznych częstość, rodzaj i nasilenie działań niepożądanych u pacjentów w podeszłym wieku i u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek lub wątroby nie wykazuje żadnych różnic w stosunku do szerokiego doświadczenia w populacji ogólnej.

4.9 Przedawkowanie

Nie można dokładnie określić dawki insuliny prowadzącej do hipoglikemii. Hipoglikemia może rozwijać się stopniowo, jeśli podano zbyt dużą dawkę w stosunku do zapotrzebowania pacjenta:

- łagodna hipoglikemia może być leczona doustnym podaniem glukozy lub produktów zawierających cukier. Zaleca się, aby pacjenci z cukrzycą zawsze mieli przy sobie produkty zawierające cukier;
- ciężka hipoglikemia, kiedy pacjent traci przytomność, może być leczona glukagonem (od 0,5 mg do 1 mg) podanym domięśniowo lub podskórnym przez osobę przeszkoloną, lub glukozą podaną dożylnie przez osobę wykonującą zawód medyczny. Glukozę należy podać dożylnie w przypadku, gdy stan pacjenta nie poprawia się w ciągu od 10 do 15 minut po podaniu glukagonu. Po odzyskaniu przytomności przez pacjenta zaleca się doustne podanie węglowodanów, aby zapobiec nawrotowi hipoglikemii.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki stosowane w cukrzycy. Insuliny i analogi do wstrzykiwań, o pośrednim czasie działania w skojarzeniu z szybko działającymi. Kod ATC: A10AD05.

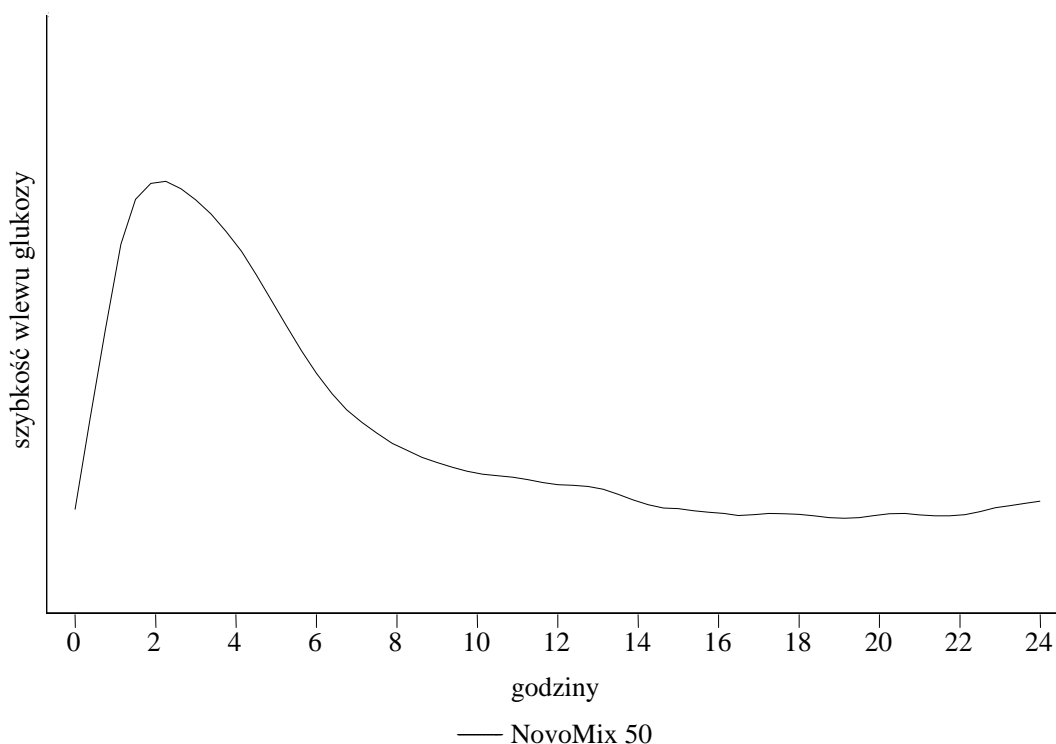
NovoMix 50 jest dwufazową zawiesiną 50% rozpuszczalnej insuliny aspart (szybko działający analog insuliny ludzkiej) i 50% insuliny aspart krystalizowanej z protaminą (analog insuliny ludzkiej o pośrednim czasie działania).

Mechanizm działania

Działanie insuliny aspart, polegające na zmniejszeniu stężenia glukozy we krwi, występuje gdy insulina wiąże się z receptorami w komórkach mięśniowych i tłuszczowych ułatwiając wychwyt glukozy i hamując jednocześnie uwalnianie glukozy z wątroby.

NovoMix 50 jest dwufazową insuliną zawierającą 50% rozpuszczalnej insuliny aspart. Wykazuje ona szybszy początek działania w porównaniu do rozpuszczalnej insuliny ludzkiej, dlatego też może być podawana w bezpośrednim związku z posiłkiem (do 10 minut przed lub po posiłku). Faza krystaliczna (50%) zawiera insulinę aspart krystalizowaną z protaminą, której profil działania jest podobny do insuliny ludzkiej NPH.

Po podaniu podskórnym produktu NovoMix 50, początek działania następuje w ciągu od 10 do 20 minut po wstrzyknięciu. Maksymalne działanie występuje między 1. a 4. godziną po wstrzyknięciu. Całkowity czas działania wynosi 14 do 24 godzin (rys.1).



Rys. 1. Profil działania produktu NovoMix 50 u zdrowych ochotników

Insulina aspart jest równoważna z insuliną ludzką pod względem molarnym.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie, dystrybucja i eliminacja

Zastąpienie aminokwasu proliny kwasem asparginowym w pozycji B28 osłabia zdolność do tworzenia heksamerów, którą zaobserwowano w przypadku rozpuszczalnej ludzkiej insuliny. Insulina aspart w fazie rozpuszczalnej produktu NovoMix 50 stanowi 50% całkowitej ilości insuliny; jest ona szybciej wchłaniana z tkanki podskórnej niż rozpuszczalny komponent w standardowej dwufazowej insuliny ludzkiej. Pozostałe 50% występuje jako insulina aspart krystalizowana z protaminą i charakteryzuje się ona wydłużonym profilem wchłaniania podobnym do ludzkiej insuliny NPH.

U zdrowych ochotników średnie maksymalne stężenie w osoczu 445 ± 135 pmol/l występuje po 60 minutach po podaniu podskórnym $0,3$ j./kg mc. U pacjentów z cukrzycą typu 2 stężenie maksymalne występuje po około 95 minutach od wstrzyknięcia.

Szczególne grupy pacjentów

Nie badano farmakokinetyki produktu NovoMix 50 u dzieci, u pacjentów w podeszłym wieku lub u pacjentów z zaburzeniem czynności nerek lub wątroby.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane niekliniczne uzyskane na podstawie konwencjonalnych badań farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa, badań toksyczności po podaniu wielokrotnym, genotoksyczności i toksycznego wpływu na rozwój i rozród potomstwa nie ujawniają żadnego szczególnego zagrożenia dla człowieka.

W badaniach *in vitro*, obejmujących wiązanie insuliny z receptorami dla insuliny i IGF-1 oraz wpływ na wzrost komórki, insulina aspart zachowywała się podobnie jak insulina ludzka. Również rozpad połączenia insuliny aspart z receptorem jest taki sam, jak w przypadku insuliny ludzkiej.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Glicerol
Fenol
Metakrezol
Chlorek cynku
Sodu wodorofosforan dwuwodny
Chlorek sodu
Siarczan protaminy
Kwas solny (do dostosowania pH)
Wodorotlenek sodu (do dostosowania pH)
Woda do wstrzykiwań

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie wolno mieszać produktu leczniczego z innymi produktami leczniczymi, ponieważ nie wykonywano badań niezgodności.

6.3 Okres trwałości

2 lata.

Po pierwszym użyciu: przechowywać w temperaturze poniżej 30°C przez maksymalnie 4 tygodnie.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w lodówce (2°C – 8°C). Trzymać z dala od elementu chłodzącego. Nie zamrażać.

W celu ochrony przed światłem wkład przechowywać w opakowaniu zewnętrznym.

Po pierwszym użyciu lub doraźny zapas: nie przechowywać w lodówce. Przechowywać w temperaturze poniżej 30°C.

NovoMix 50 musi być chroniony przed nadmiernym ogrzaniem i światłem.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

3 ml zawiesiny we wkładzie (szkło typ 1) wyposażonym w tłok (bromobutyl) i korek (bromobutyl/poliizopren) w kartonowym opakowaniu. Wkład zawiera szklaną kulkę umożliwiającą przywrócenie insuliny postaci zawiesiny.

Wielkości opakowań: 1, 5 lub 10 wkładów. Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Nie wolno dzielić się igłami i produktem NovoMix 50 Penfill nie mogą być przekazywane innym. Nie wolno ponownie napełniać wkładu.

Po wyjęciu NovoMix 50 Penfill z lodówki, przed pierwszym użyciem, zleca się doprowadzić NovoMix 50 Penfill do temperatury pokojowej, a następnie wymieszać w sposób opisany w ulotce.

Nie wolno stosować NovoMix 50, jeśli wymieszana zawiesina nie jest jednolicie biała i mętna. Należy poinformować pacjenta o konieczności wymieszania zawiesiny NovoMix 50 bezpośrednio przed zastosowaniem produktu.

Nie wolno stosować produktu NovoMix 50, jeśli był on zamrożony.

Pacjent powinien być poinformowany o konieczności wyrzucenia igły po każdym wstrzyknięciu.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

8. NUMER(-Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/00/142/011
EU/1/00/142/012
EU/1/00/142/013

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU / DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia: 1 sierpnia 2000

Data przedłużenia pozwolenia: 2 lipca 2010

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

03/2012

Szczegółowa informacja o tym produkcie jest dostępna na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>