

## โนโวมิคซ์® 30 เพนฟิลล์®

ขนาดความแรง 100 ยูนิต์/มล.

เป็นยาแขวนตะกอนสำหรับฉีดบรรจุอยู่ในหลอดคาร์ทริดจ์

### ส่วนประกอบเชิงคุณภาพและปริมาณ

ยาแขวนตะกอนสำหรับฉีด 1 มล. ประกอบด้วย อินซูลิน แอสพาร์ต ที่สามารถละลายได้\* (soluble insulin aspart\*)/ อินซูลิน แอสพาร์ต ที่ทำให้ตกผลึกด้วยโปรตามีน\* (protamine-crystallised insulin aspart\*) ในอัตราส่วน 30/70 (เทียบเท่ากับ 3.5 มก.) ในหลอดยา 1 คาร์ทริดจ์ บรรจุยา 3 มล. เทียบเท่ากับ 300 ยูนิต์

\*อินซูลิน แอสพาร์ต ผลิตขึ้นจากเชื้อ *Saccharomyces cerevisiae* โดยใช้เทคนิควิธีการตัดต่อดีเอ็นเอ (recombinant DNA technology)

**รูปแบบทางเภสัชกรรม:** ยาแขวนตะกอนสีขาวสำหรับฉีดบรรจุอยู่ในหลอดแก้วคาร์ทริดจ์ เรียกว่าเพนฟิลล์®

**ข้อบ่งใช้ในการรักษา:** สำหรับรักษาผู้ป่วยโรคเบาหวานที่ต้องใช้อินซูลิน

### ขนาดยา

ขนาดของยาโนโวมิคซ์® 30 ที่ฉีดจะขึ้นอยู่กับแต่ละบุคคลและพิจารณาตามความจำเป็นของผู้ป่วย แนะนำให้ตรวจติดตามระดับกลูโคส ในเลือดและปรับขนาดอินซูลินเพื่อให้สามารถควบคุมระดับน้ำตาลในเลือดได้อย่างเหมาะสมที่สุด ในการรักษาผู้ป่วยโรคเบาหวานชนิดที่ 2 สามารถใช้โนโวมิคซ์® 30 เพียงตัวเดียว หรืออาจใช้โนโวมิคซ์® 30 ร่วมกับยารักษาโรคเบาหวานชนิดรับประทาน และ/หรือ กลุ่มยาที่กระตุ้นตัวรับ GLP-1 (GLP-1 receptor agonists)

### การเริ่มใช้ยา

ผู้ป่วยที่ยังไม่เคยฉีดอินซูลินมาก่อน: สำหรับผู้ป่วยโรคเบาหวานชนิดที่ 2 ขนาดเริ่มต้นของยาโนโวมิคซ์® 30 ที่แนะนำคือ 6 ยูนิต์ ตอนมื้ออาหารเช้า และ 6 ยูนิต์ ตอนมื้ออาหารเย็น (อาหารมื้อเย็น) อย่างไรก็ตาม อาจเริ่มต้นฉีดยาที่ขนาด 12 ยูนิต์ วันละหนึ่งครั้ง ตอนมื้ออาหารเย็น (อาหารมื้อเย็น) ได้เช่นกัน

### การเปลี่ยนมาใช้โนโวมิคซ์® 30

เมื่อให้ผู้ป่วยเปลี่ยนจากการใช้อินซูลินมนุษย์แบบผสม (biphasic human insulin) อื่น มาใช้โนโวมิคซ์® 30 ให้เริ่มต้นฉีดโนโวมิคซ์® 30 ในขนาดและสูตรเดิมก่อน จากนั้นจึงค่อยๆ ปรับขนาดยาตามความจำเป็นของผู้ป่วยแต่ละราย (ดูหัวข้อ *แนวทางการปรับขนาดยาต่อไป*) เช่นเดียวกับผลิตภัณฑ์อินซูลินอื่นๆ ทุกตัว แนะนำให้ตรวจติดตามระดับกลูโคสของผู้ป่วยอย่างใกล้ชิดในระหว่างที่เปลี่ยนยา และในช่วงสัปดาห์แรกๆ ต่อจากนั้น (โปรดดูหัวข้อ *การเปลี่ยนจากการใช้ผลิตภัณฑ์อินซูลินอื่น*)

### การให้ยาแบบเข้มงวด

อาจเพิ่มความเข้มงวดในการรักษา จากที่ฉีดโนโวมิคซ์® 30 วันละหนึ่งครั้งเป็นวันละสองครั้ง สำหรับกรณีของการฉีดโนโวมิคซ์® 30 วันละหนึ่งครั้ง โดยทั่วไปแล้ว จะแนะนำให้เปลี่ยนมาฉีดเป็นวันละสองครั้งเมื่อฉีดยาถึงขนาด 30 ยูนิต์ โดยให้แบ่งขนาดยาสำหรับฉีดในมื้ออาหารเช้า และมื้ออาหารเย็น เท่าๆ กัน (50:50)

เปลี่ยนจากฉีดโนโวมิคซ® 30 วันละสองครั้งเป็นวันละสามครั้ง: ขนาดยาในมื้อเช้าสามารถถูกแบ่งเพื่อใช้ฉีดในมื้อเช้าและมื้อกลางวัน (ฉีดยาวันละสามครั้ง)

### การปรับขนาดยา

- ปรับขนาดของยาโนโวมิคซ® 30 ตามระดับกลูโคสในเลือดก่อนรับประทานอาหารเช้า ที่วัดได้ต่ำสุดในช่วง 3 วันที่ผ่านมา
- เปลี่ยนขนาดยาสำหรับมื้ออาหาร ตามการวัดระดับน้ำตาลในเลือดเสมอ
- สามารถปรับขนาดยาได้สัปดาห์ละหนึ่งครั้งจนกว่าจะได้ค่า HbA<sub>1c</sub> ตามเป้าหมาย
- ไม่ควรเพิ่มขนาดยา หากเกิดภาวะน้ำตาลในเลือดต่ำในช่วงวันดังกล่าว
- อาจจำเป็นต้องมีการปรับขนาดยาหากผู้ป่วยมีกิจกรรมทางกายเพิ่มมากขึ้น มีการเปลี่ยนแปลงการรับประทานอาหารเช้าจากปกติ หรือในระหว่างที่เป็นโรคอื่นร่วมด้วย

แนะนำให้ใช้แนวทางการปรับขนาดยาต่อไปนี้ในการปรับขนาดยา:

ระดับกลูโคสในเลือดก่อนรับประทานอาหารเช้า		การปรับขนาดของยาโนโวมิคซ® 30
< 4.4 มิลลิโมล/ลิตร	< 80 มิลลิกรัม/เดซิลิตร	- 2 ยูนิต
4.4 – 6.1 มิลลิโมล/ลิตร	80 – 110 มิลลิกรัม/เดซิลิตร	0
6.2 – 7.8 มิลลิโมล/ลิตร	111 – 140 มิลลิกรัม/เดซิลิตร	+ 2 ยูนิต
7.9 – 10 มิลลิโมล/ลิตร	141 – 180 มิลลิกรัม/เดซิลิตร	+ 4 ยูนิต
> 10 มิลลิโมล/ลิตร	> 180 มิลลิกรัม/เดซิลิตร	+ 6 ยูนิต

ในผู้ป่วยโรคเบาหวานชนิดที่ 2 ที่มีค่า HbA<sub>1c</sub> น้อยกว่าร้อยละ 8 แนะนำให้ลดขนาดยา NovoMix® 30 ร้อยละ 20 เมื่อให้ร่วมกับกลุ่มยาที่กระตุ้นตัวรับ GLP-1 (GLP-1 receptor agonist) เพื่อที่จะลดความเสี่ยงในการเกิดภาวะน้ำตาลในเลือดต่ำ ในผู้ป่วยที่มีค่า HbA<sub>1c</sub> มากกว่าร้อยละ 8 อาจจะพิจารณาการลดขนาดยา NovoMix® 30 ทั้งนี้การปรับขนาดยาควรปรับให้เหมาะสมตามแต่ละบุคคล

### ผู้ป่วยกลุ่มพิเศษ

เช่นเดียวกับผลิตภัณฑ์อินซูลินอื่นๆ ทุกตัว ควรมีการตรวจติดตามระดับกลูโคสอย่างเข้มงวดในผู้ป่วยกลุ่มพิเศษ และปรับขนาดของอินซูลิน แอสพาร์ต ตามความเหมาะสมของผู้ป่วยแต่ละราย

**ผู้สูงอายุ:** สามารถใช้โนโวมิคซ® 30 ในผู้ป่วยสูงอายุได้ อย่างไรก็ตาม มีประสบการณ์อยู่อย่างจำกัดในการใช้โนโวมิคซ® 30 ร่วมกับยารักษาโรคเบาหวานชนิดรับประทาน ในผู้ป่วยอายุเกิน 75 ปี

**ผู้ที่มีการทำงานของไตและตับบกพร่อง:** การทำงานบกพร่องของไตหรือตับอาจลดความต้องการอินซูลินของผู้ป่วย

**กลุ่มผู้ป่วยเด็ก:** สามารถใช้โนโวมิคซ® 30 ในเด็กและวัยรุ่นอายุตั้งแต่ 10 ปีขึ้นไปได้ ในกรณีที่พิจารณาแล้วว่าควรใช้อินซูลินผสมสำเร็จรูป (premixed insulin) มากกว่า มีข้อมูลทางคลินิกอยู่อย่างจำกัดสำหรับเด็กอายุ 6 ถึง 9 ปี (ดูหัวข้อ *คุณสมบัติทางเภสัชพลศาสตร์*)

ไม่มีข้อมูลสำหรับการใช้โนโวมิคซ® 30 ในเด็กอายุต่ำกว่า 6 ปี

### วิธีการบริหารยา

โนโวมิคซ® 30 เป็นยาสำหรับฉีดเข้าใต้ผิวหนังเท่านั้น ห้ามฉีดโนโวมิคซ® 30 เข้าทางหลอดเลือดดำเนื่องจากยานี้อาจมีผลทำให้เกิดภาวะน้ำตาลในเลือดต่ำอย่างรุนแรงได้ ควรหลีกเลี่ยงการฉีดยานี้เข้ากล้ามเนื้อ

ห้ามฉีดโนโวมิคซ® 30 โดยใช้เครื่องฉีดอินซูลินอย่างต่อเนื่อง (insulin infusion pumps)

ให้ฉีดโนโวมิคซ® 30 เข้าใต้ผิวหนัง บริเวณต้นขา หรือหน้าท้อง หากสะดวก ให้ฉีดบริเวณสะโพกหรือหัวไหล่ โดยในการฉีดยาแต่ละครั้งควรเปลี่ยนตำแหน่งที่ฉีดแต่ให้อยู่ในบริเวณเดียวกัน เพื่อลดความเสี่ยงของการเกิดไขมันสะสมผิดปกติตรงตำแหน่งที่ฉีดยา (lipodystrophy) และการเกิดอะมิลอยด์ตีผิวหนัง (cutaneous amyloidosis) (ดูหัวข้อ คำเตือนและข้อควรระวังพิเศษในการใช้ยา และ อาการไม่พึงประสงค์) เช่นเดียวกับผลิตภัณฑ์อินซูลินอื่นๆ ทุกตัว ระยะเวลาในการออกฤทธิ์ของยาจะเปลี่ยนแปลงไปตามขนาดยา ตำแหน่งที่ฉีด การไหลเวียนของเลือด อุณหภูมิ และระดับในการทำกิจกรรมของร่างกาย

โนโวมิคซ® 30 ออกฤทธิ์เร็วกว่าอินซูลินมนุษย์แบบผสม (biphasic human insulin) และตามปกติควรฉีดก่อนอาหารทันที ในกรณีที่เป็นสามารถฉีดโนโวมิคซ® 30 หลังอาหารทันทีได้

### การทำให้อินซูลินผสมเป็นเนื้อเดียวกัน (Resuspension)

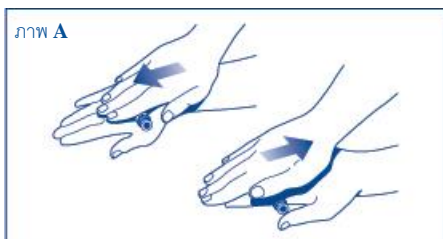
ให้ตรวจสอบว่ามียาเหลืออยู่ในหลอดคาร์ทริดจ์อย่างน้อย 12 ยูนิต ซึ่งเป็นปริมาณยาที่เพียงพอสำหรับทำให้น้ำยาแขวนตะกอนเป็นเนื้อเดียวกันได้ ถ้ามียาเหลือน้อยกว่า 12 ยูนิตให้เปลี่ยนหลอดคาร์ทริดจ์ใหม่

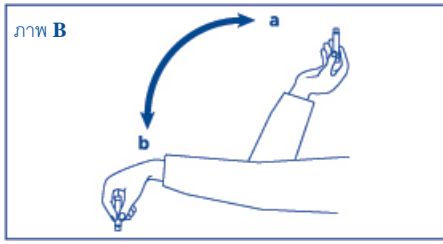
**ทุกครั้งก่อนการใช้โนโวมิคซ® 30 เพนฟิลล์® อันใหม่** (ก่อนใส่หลอดคาร์ทริดจ์ในอุปกรณ์ฉีดอินซูลิน):

- ปลอຍให้อินซูลินอยู่ที่อุณหภูมิห้องก่อนการใช้ เพื่อให้ง่ายต่อการผสมเป็นเนื้อเดียวกัน
- ให้วางหลอดคาร์ทริดจ์ในแนวนอน (ขนานกับพื้น) ระหว่างฝ่ามือทั้งสองข้างแล้วคว่ำหลอดไปมา 10 ครั้ง (ดังแสดงในภาพ A)
- ให้จับหลอดคาร์ทริดจ์แกว่งขึ้นลงจาก a ไป b (ดังแสดงในภาพ B) 10 ครั้ง เพื่อให้ลูกแก้วเล็กๆ ในหลอดคาร์ทริดจ์เคลื่อนตัวจากปลายหลอดด้านหนึ่งไปอีกด้านหนึ่ง
- ทำขั้นตอนการคว่ำและแกว่งหลอดคาร์ทริดจ์ซ้ำ (ดังแสดงในภาพ A และ B) จนกระทั่งได้น้ำยาแขวนตะกอนเป็นสีขาวขุ่นเนื้อเดียวกัน ห้ามใช้หลอดคาร์ทริดจ์ หากอินซูลินที่ผสมแล้วไม่แขวนตะกอนเป็นสีขาวขุ่นเนื้อเดียวกัน
- ดำเนินการฉีดยาขึ้นไปทันที

**ในการฉีดยาครั้งต่อไป :**

- ให้แกว่งอุปกรณ์การฉีดอินซูลินที่มีหลอดคาร์ทริดจ์บรรจุอยู่แล้วขึ้นลงจาก a ไป b (ดังแสดงในภาพ B) อย่างน้อย 10 ครั้ง จนกระทั่งได้น้ำยาแขวนตะกอนเป็นสีขาวขุ่นเนื้อเดียวกัน
- ดำเนินการฉีดยาขึ้นไปทันที





### ข้อห้ามใช้

เมื่อผู้ป่วยมีปฏิกิริยาภูมิไวเกินต่ออินซูลิน แอสพาร์ต หรือต่อส่วนประกอบอื่นใด ๆ (ดูหัวข้อ *ส่วนประกอบอื่นๆ*)

### คำเตือนและข้อควรระวังพิเศษในการใช้ยา

ก่อนเดินทางไปยังต่างประเทศซึ่งมีเขตเวลาที่แตกต่างกัน ผู้ป่วยควรขอคำแนะนำจากแพทย์ เนื่องจากผู้ป่วยต้องฉีดอินซูลินและรับประทานอาหารในเวลาที่แตกต่างกันไปจากเดิม

ต้องใช้ยานี้ตามแพทย์สั่งเท่านั้น หากมีอาการวิงเวียนจะเป็นลมให้รีบปรึกษาแพทย์

### ภาวะน้ำตาลในเลือดสูง (น้ำตาลในเลือดสูง)

การได้รับยาในขนาดที่ไม่เพียงพอ หรือการหยุดการรักษา โดยเฉพาะในผู้ป่วยโรคเบาหวานชนิดที่ 1 อาจทำให้เกิดภาวะน้ำตาลในเลือดสูง และภาวะกรดคีโตนคั่งในเลือดจากเบาหวาน (diabetic ketoacidosis) โดยปกติแล้ว อาการเริ่มแรกของภาวะน้ำตาลในเลือดสูงจะค่อยๆ แสดงให้เห็นตลอดชั่วโมงหรือตลอดวัน อาการเหล่านั้น ได้แก่ กระหายน้ำ ปัสสาวะบ่อย คลื่นไส้ อาเจียน ง่วงซึม ผิวเหม็น ปากแห้ง เบื่ออาหาร และลมหายใจมีกลิ่นอะซิโตน ในผู้ป่วยโรคเบาหวานชนิดที่ 1 ภาวะน้ำตาลในเลือดสูงที่ไม่ได้รับการรักษาอาจทำให้เกิดภาวะกรดคีโตนคั่งในเลือดจากเบาหวาน และอาจทำให้เสียชีวิตได้

### ภาวะน้ำตาลในเลือดต่ำ (น้ำตาลในเลือดต่ำ)

การไม่รับประทานอาหาร หรือการออกกำลังกายอย่างหนักโดยไม่ได้อาบน้ำก่อน อาจทำให้มีภาวะน้ำตาลในเลือดต่ำ ภาวะน้ำตาลในเลือดต่ำอาจเกิดขึ้นได้ หากฉีดอินซูลินมากเกินไปเมื่อเทียบกับความต้องการอินซูลินของร่างกาย (ดูหัวข้อ *ผลไม่พึงประสงค์* และ *การได้รับยาเกินขนาด*)

เมื่อเปรียบเทียบกับโนวอมิกซ์® 30 กับ อินซูลินมนุษย์แบบผสม (biphasic human insulin) พบว่าโนวอมิกซ์® 30 อาจมีผลลดระดับกลูโคสอย่างชัดเจนมากกว่าได้ถึง 6 ชั่วโมงหลังฉีด ซึ่งอาจต้องมีการปรับให้เหมาะสมสำหรับผู้ป่วยแต่ละรายโดยการปรับขนาดของอินซูลิน และ/หรืออาหารที่รับประทาน

ผู้ป่วยที่สามารถควบคุมระดับกลูโคสในเลือดได้เป็นอย่างดี เช่น โดยการรักษาด้วยอินซูลินแบบเข็มงวด อาจมีการเปลี่ยนแปลงในส่วนของอาการเตือนทั่วไปของภาวะน้ำตาลในเลือดต่ำ ซึ่งแพทย์ต้องแจ้งให้ผู้ป่วยทราบ ผู้ป่วยที่เป็นโรคเบาหวานเรื้อรังมานาน อาจไม่แสดงอาการเตือนทั่วไปของภาวะน้ำตาลในเลือดต่ำ การควบคุมระดับกลูโคสที่เข้มงวดมากขึ้นอาจเพิ่มโอกาสของการเกิดภาวะน้ำตาลในเลือดต่ำ และดังนั้นจึงจำเป็นต้องใส่ใจเป็นพิเศษในระหว่างการให้ยาแบบเข็มงวดตามที่สรุปไว้ในหัวข้อ *ขนาดยา*

เนื่องจากควรฉีดโนวอมิกซ์® 30 ทันทีเมื่อรับประทานอาหาร ดังนั้น จึงควรพิจารณาถึงการออกฤทธิ์ที่เร็วของยาในผู้ป่วยที่เป็นโรคอื่นร่วมด้วย หรือได้รับยาอื่นร่วมด้วยที่คาดว่าอาจทำให้การดูดซึมของอาหารช้าลง

โดยปกติแล้วร่างกายของผู้ป่วยจะต้องการอินซูลินเพิ่มมากขึ้น เมื่อผู้ป่วยมีภาวะความเจ็บป่วยอื่นร่วมด้วย โดยเฉพาะอย่างยิ่ง เมื่อมีการติดเชื้อ และมีไข้ ผู้ป่วยที่เป็นโรคอื่นร่วมด้วยในไต ตับ หรือโรคที่มีผลต่อต่อมหมวกไต ต่อมใต้สมอง หรือต่อมไทรอยด์ อาจจำเป็นต้องปรับเปลี่ยนขนาดของอินซูลิน

เมื่อผู้ป่วยเปลี่ยนจากการใช้ผลิตภัณฑ์อินซูลินชนิดหนึ่งเป็นผลิตภัณฑ์อินซูลินอีกชนิดหนึ่ง อาจมีการเปลี่ยนแปลงในส่วนของอาการเตือนเริ่มแรกของภาวะน้ำตาลในเลือดต่ำ หรือมีอาการเตือนเริ่มแรกน้อยกว่าที่เคยเกิดขึ้นกับผู้ป่วยตอนได้รับอินซูลินชนิดก่อน

### **การเปลี่ยนจากการใช้ผลิตภัณฑ์อินซูลินอื่น**

การให้ผู้ป่วยเปลี่ยนชนิด หรือยี่ห้อของอินซูลิน ควรดำเนินการภายใต้การควบคุมดูแลทางการแพทย์อย่างเข้มงวด และการเปลี่ยนแปลงความแรง ยี่ห้อ (ผู้ผลิต) ชนิด แหล่งกำเนิด (อินซูลินมนุษย์ สารที่มีโครงสร้างคล้ายอินซูลิน) และ/หรือวิธีการผลิต อาจมีผลทำให้จำเป็นต้องปรับเปลี่ยนขนาดของยา ผู้ป่วยที่เปลี่ยนจากการใช้อินซูลินชนิดอื่นมาใช้โนโวมิคซ์® 30 อาจจำเป็นต้องเพิ่มจำนวนครั้งของการฉีดยาต่อวัน หรือปรับเปลี่ยนขนาดต่างไปจากขนาดของผลิตภัณฑ์อินซูลินที่ใช้อยู่เดิม หากจำเป็นต้องปรับเปลี่ยนขนาดของยา อาจทำในกรณีให้ยาครั้งแรกหรือในระหว่าง 2-3 สัปดาห์แรก หรือ 2-3 เดือนแรก

### **ปฏิกิริยาตรงตำแหน่งที่ฉีดยา**

เช่นเดียวกับอินซูลินชนิดอื่น ๆ ยานี้อาจทำให้เกิดปฏิกิริยาตรงตำแหน่งที่ฉีดยาซึ่งได้แก่ ปวด แดง ลมพิษ อักเสบ ข้ำ บวมและคัน การเปลี่ยนตำแหน่งที่ฉีดแต่ให้อยู่ในบริเวณที่กำหนดอาจช่วยลดการเกิดปฏิกิริยาเหล่านี้ได้ โดยปกติแล้วปฏิกิริยาเหล่านี้จะหายไปภายในเวลาไม่กี่วันหรือไม่กี่สัปดาห์ และมีโอกาสน้อยที่การเกิดปฏิกิริยาตรงตำแหน่งที่ฉีดยาจะเป็นสาเหตุทำให้ต้องหยุด โนวอมิกซ์® 30

### **ความผิดปกติของผิวหนังและเนื้อเยื่อใต้ผิวหนัง**

ต้องแนะนำให้ผู้ป่วยเปลี่ยนตำแหน่งที่ฉีดยาไปเรื่อย ๆ เพื่อลดความเสี่ยงของการเกิดภาวะไขมันสะสมผิดปกติ (lipodystrophy) และการเกิดอะมิลอยด์ผิวหนัง (cutaneous amyloidosis) มีโอกาสที่จะเกิดการดูดซึมอินซูลินล่าช้า และการควบคุมระดับน้ำตาลในเลือดที่แย่ลง หลังจากฉีดอินซูลินเข้าบริเวณผิวหนังที่มีปฏิกิริยาเหล่านี้ มีรายงานพบภาวะน้ำตาลในเลือดต่ำหากเปลี่ยนไปฉีดยาตรงผิวหนังบริเวณอื่นที่ไม่มีความผิดปกติในทันที แนะนำให้ตรวจติดตามระดับกลูโคสในเลือดหลังเปลี่ยนจากการฉีดยาตรงบริเวณผิวหนังที่มีความผิดปกติไปฉีดตรงบริเวณผิวหนังที่ไม่มีความผิดปกติ และอาจพิจารณาปรับขนาดของยารักษาโรคเบาหวาน

### **การให้ยากลุ่มไทอะโซลิดีนไดโอน ร่วมกับผลิตภัณฑ์ยาอินซูลิน**

มีรายงานพบกรณีของภาวะหัวใจล้มเหลว (congestive heart failure) เมื่อใช้ยากลุ่มไทอะโซลิดีนไดโอน ร่วมกับอินซูลิน โดยเฉพาะอย่างยิ่งในผู้ป่วยที่มีปัจจัยความเสี่ยงที่จะเกิดภาวะหัวใจล้มเหลว ดังนั้นแพทย์ควรคำนึงถึงข้อนี้ หากจะพิจารณาให้ยากลุ่มไทอะโซลิดีนไดโอน ร่วมกับผลิตภัณฑ์ยาอินซูลิน หากมีการใช้ยานี้ร่วมกัน แพทย์ควรเฝ้าสังเกตอาการและอาการแสดงของภาวะหัวใจล้มเหลว น้ำหนักตัวที่เพิ่มมากขึ้น และอาการบวม แพทย์ควรให้ผู้ป่วยหยุดยากลุ่มไทอะโซลิดีนไดโอน หากโรคหัวใจที่ผู้ป่วยเป็นอยู่มีอาการแย่ลง

### **การหลีกเลี่ยงการใช้ยาสลับกันโดยไม่ได้ตั้งใจ/ความคลาดเคลื่อนทางยา**

ผู้ป่วยต้องได้รับคำแนะนำในการตรวจสอบผลของอินซูลินทุกครั้งก่อนฉีดยาในแต่ละครั้ง เพื่อหลีกเลี่ยงการใช้ยาสลับกันระหว่าง  
โนโวมิคซ์® และผลิตภัณฑ์อินซูลินอื่นโดยไม่ได้ตั้งใจ

### การเกิดแอนติบอดีต่ออินซูลิน

การให้อินซูลิน อาจเป็นสาเหตุของการเกิดแอนติบอดีต่ออินซูลิน ทั้งนี้พบได้น้อยมาก เมื่อเกิดแอนติบอดีต่ออินซูลินขึ้นอาจ  
จำเป็นต้องปรับขนาดของอินซูลินเพื่อที่จะลดแนวโน้มของการเกิดภาวะน้ำตาลในเลือดสูงหรือภาวะน้ำตาลในเลือดต่ำ

### ปฏิกริยาระหว่างกันกับผลิตภัณฑ์ยาอื่น ๆ และรูปแบบอื่น ๆ ของการเกิดปฏิกริยาระหว่างกัน

มียาหลายชนิดที่ทราบว่าจะสามารถเกิดปฏิกริยาระหว่างกันกับการเมตาบอลิซึมของกลูโคสได้

#### สารประกอบต่อไปนี้อาจลดความต้องการอินซูลินของร่างกาย:

ยารักษาโรคเบาหวานชนิดรับประทาน กลุ่มยาที่กระตุ้นตัวรับ GLP-1 (GLP-1 receptor agonist) กลุ่มยายับยั้งเอนไซม์โมโนเอมีน  
ออกซิเดส (MAOIs) กลุ่มยาขัดขวางตัวรับเบต้า (beta-blockers) กลุ่มยายับยั้งแองจิโอเทนซินคอนเวอร์ติงเอนไซม์ (ACE  
inhibitors) กลุ่มยาซาลิไซเลต กลุ่มยาอะนาโบลิก สเตียรอยด์ และกลุ่มยาซัลโฟนาไมด์

#### สารประกอบต่อไปนี้อาจเพิ่มความต้องการอินซูลินของร่างกาย:

ยากุมกำเนิดชนิดรับประทาน กลุ่มยาไทอะไซด์ ยาเกลือโคคอร์ติคอยด์ ยาไทรอยด์ฮอร์โมน กลุ่มยาซิมพาโทมิเมติกส์ ฮอร์โมนการ  
เจริญเติบโต และยาดานาซอล

กลุ่มยาขัดขวางตัวรับเบต้า อาจปิดบังอาการของภาวะน้ำตาลในเลือดต่ำ

ยาออกทริโอไทด์ /ยาแลนรีโอไทด์ อาจเพิ่มหรือลดความต้องการอินซูลินของร่างกาย

แอลกอฮอล์อาจกระตุ้นหรือลดผลของอินซูลินในการเกิดภาวะน้ำตาลในเลือดต่ำ

### การตั้งครรรค์และการให้นมบุตร

มีประสบการณ์ทางคลินิกอยู่อย่างจำกัดสำหรับการใช้โนโวมิคซ์® 30 ในหญิงตั้งครรรค์ ยังไม่เคยมีการศึกษาวิจัยยาโนโวมิคซ์® 30 ใน  
หญิงตั้งครรรค์ อย่างไรก็ตาม ข้อมูลจากการศึกษาวิจัยทางคลินิกสองโครงการชนิดผสมแบบควบคุม (มีหญิงตั้งครรรค์ได้รับอินซูลิน  
แอสพาร์ต ในสูตรการรักษารูปแบบฉีดอินซูลินก่อนอาหารทุกมื้อร่วมกับเบซาลอินซูลิน (basal-bolus regimen) จำนวน 157 ราย และ  
14 ราย ตามลำดับ) ไม่ได้บ่งชี้ถึงผลไม่พึงประสงค์ใดๆ ของอินซูลิน แอสพาร์ต ที่มีต่อการตั้งครรรค์ หรือต่อสุขภาพของเด็กในครรรค์/  
ทารกแรกเกิด เมื่อเปรียบเทียบกับอินซูลินมนุษย์ที่สามารถละลายได้ (soluble human insulin)

โดยทั่วไป มีการแนะนำให้ควบคุมระดับกลูโคสในเลือดอย่างเข้มงวด และตรวจติดตามหญิงตั้งครรรค์ที่เป็นโรคเบาหวานอย่าง  
ใกล้ชิด ตลอดช่วงของการตั้งครรรค์ และเมื่อคิดว่าตั้งครรรค์ โดยปกติความต้องการอินซูลินของร่างกายจะลดลงในช่วงไตรมาสแรก  
ของการตั้งครรรค์ และต่อมามีความต้องการอินซูลินจะเพิ่มขึ้นในระหว่างไตรมาสที่สองและสาม จากนั้นหลังคลอดความต้องการ  
อินซูลินจะกลับเข้าสู่ค่าปกติก่อนตั้งครรรค์อย่างรวดเร็ว

ไม่มีข้อจำกัดสำหรับการใช้โนโวมิคซ์® 30 ในระหว่างการให้นมบุตร การฉีดอินซูลินในแม่ที่ให้นมบุตรไม่พบความเสี่ยงต่อทารก  
อย่างไรก็ตาม อาจจำเป็นต้องปรับขนาดของยาโนโวมิคซ์® 30

### ผลต่อความสามารถในการขับรถและใช้เครื่องจักรกล

การเกิดภาวะน้ำตาลในเลือดต่ำอาจจะทำให้สมาธิและการตอบสนองของผู้ป่วยลดลง ซึ่งอาจทำให้เกิดความเสี่ยงในงานบางอย่าง  
ที่ต้องใช้ความสามารถดังกล่าว (เช่น การขับรถ หรือการทำงานกับเครื่องจักร)

แพทย์ควรแนะนำให้ผู้ป่วยระดับระวังเพื่อป้องกันไม่ให้เกิดภาวะน้ำตาลในเลือดต่ำขณะกำลังขับรถหรือใช้เครื่องจักรกล ซึ่งการระมัดระวังดังกล่าวมีความสำคัญ โดยเฉพาะอย่างยิ่งในผู้ที่ร่างกายไม่สามารถแสดงอาการเตือนของภาวะน้ำตาลในเลือดต่ำหรือมีอาการเตือนลดน้อยลง หรือมีภาวะน้ำตาลในเลือดต่ำบ่อยๆ ดังนั้นจึงควรพิจารณาถึงความเหมาะสมในการขับรถหรือใช้เครื่องจักรกลในสถานการณ์เหล่านี้

## ผลไม่พึงประสงค์

### ก. สรุปรูปแบบความปลอดภัย

อาการไม่พึงประสงค์ที่สังเกตพบในผู้ป่วยที่ใช้โนโวมิคซ์® มีสาเหตุหลักมาจากผลทางเภสัชวิทยาของอินซูลิน อาการไม่พึงประสงค์ที่มีรายงานพบบ่อยที่สุดในระหว่างการรักษาคือ ภาวะน้ำตาลในเลือดต่ำ ความถี่ของการเกิดภาวะน้ำตาลในเลือดต่ำมีการเปลี่ยนแปลงไปตามกลุ่มประชากรผู้ป่วย สูตรขนาดยา และระดับของการควบคุมน้ำตาลในเลือด โปรดดูหัวข้อ ค รายละเอียดของอาการไม่พึงประสงค์ที่ระบุไว้ ด้านล่าง

เมื่อเริ่มต้นการรักษาด้วยอินซูลิน อาจเกิดความผิดปกติทางด้านสายตา (refraction anomalies) อาการบวมและปฏิกิริยาตรงตำแหน่งที่ฉีดยา (ปวด แดง ลมพิษ อักเสบ ข้ำ บวมและคันตรงตำแหน่งที่ฉีดยา) ปฏิกิริยาเหล่านี้ปกติแล้วเป็นเพียงชั่วคราว การควบคุมระดับกลูโคสในเลือดได้ดีขึ้นอย่างรวดเร็วอาจมีความเกี่ยวข้องกับการปวดเส้นประสาทแบบฉับพลัน (acute painful neuropathy) ซึ่งปกติสามารถกลับสู่สภาวะปกติได้ การรักษาด้วยอินซูลินอย่างเข้มงวดร่วมกับการที่ควบคุมระดับน้ำตาลให้ดีขึ้นได้อย่างฉับพลัน อาจทำให้ภาวะจอประสาทตาผิดปกติจากโรคเบาหวาน (diabetic retinopathy) แย่ลงชั่วคราว ขณะที่การควบคุมระดับน้ำตาลในเลือดให้ดีขึ้นแบบต่อเนื่องระยะยาวจะช่วยลดความเสี่ยงของการดำเนินไปของภาวะจอประสาทตาผิดปกติจากโรคเบาหวาน

### ข. รายการอาการไม่พึงประสงค์ในรูปแบบตาราง

อาการไม่พึงประสงค์ที่ระบุไว้ด้านล่างเป็นข้อมูลที่ได้จากการวิจัยทางคลินิก และมีการจัดแบ่งประเภทตามกลุ่มระบบอวัยวะของ MedDRA (MedDRA System Organ Class) มีการแบ่งระดับความถี่ตามข้อกำหนดดังต่อไปนี้: เกิดบ่อยมาก (very common) ( $\geq 1$  ใน 10); เกิดบ่อย (common) ( $\geq 1$  ใน 100 แต่  $< 1$  ใน 10); เกิดไม่บ่อย (uncommon) ( $\geq 1$  ใน 1,000 แต่  $< 1$  ใน 100); เกิดน้อย (rare) ( $\geq 1$  ใน 10,000 แต่  $< 1$  ใน 1,000); เกิดน้อยมาก (very rare) ( $< 1$  ใน 10,000); ยังไม่ทราบ (ไม่สามารถประเมินความถี่ของการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ได้จากข้อมูลที่มีอยู่)

ความผิดปกติของระบบภูมิคุ้มกัน	เกิดไม่บ่อย – ลมพิษ ผื่น ผื่นแพ้
	เกิดน้อยมาก – ปฏิกิริยาแพ้แบบอะนาไฟแลกติก*
ความผิดปกติของเมตาบอลิซึมและโภชนาการ	เกิดบ่อยมาก – ภาวะน้ำตาลในเลือดต่ำ*
ความผิดปกติของระบบประสาท	เกิดน้อย – โรคเส้นประสาทส่วนปลาย (ปวดเส้นประสาท)
ความผิดปกติทางตา	เกิดไม่บ่อย – ความผิดปกติทางด้านสายตา
	เกิดไม่บ่อย – จอประสาทตาผิดปกติจากโรคเบาหวาน
ความผิดปกติทางผิวหนังและเนื้อเยื่อใต้ผิวหนัง	เกิดไม่บ่อย - ไขมันสะสมผิดปกติตรงตำแหน่งที่ฉีดยา*
	ไม่ทราบ - อะมิลอยด์ผิวหนัง (Cutaneous amyloidosis)*†
ความผิดปกติทั่วไปและสภาวะตรงตำแหน่งที่ฉีดยา	เกิดไม่บ่อย – ปฏิกิริยาตรงตำแหน่งที่ฉีดยา
	เกิดไม่บ่อย – อาการบวม

\* ดูหัวข้อ ค

† เหตุการณ์ไม่พึงประสงค์จากยา (ADR) ที่ได้จากการรายงานภายหลังจำหน่ายผลิตภัณฑ์ออกสู่ตลาด

### ค. รายละเอียดของอาการไม่พึงประสงค์ที่ระบุไว้

**ปฏิกิริยาแพ้แบบอะนาไฟแลกติก:** การเกิดปฏิกิริยาภูมิไวเกินทั่วร่างกาย (ได้แก่ ผื่นผิวหนังทั่วร่างกาย คัน เหงื่อออก ท้องไส้ปั่นป่วน อาการบวมหน้าเนื่องจากโรคประสาทหลอดเลือด (angioneurotic edema) หายใจลำบาก หัวใจเต้นเร็ว และความดันโลหิตลดลง) พบได้น้อยมากแต่อาจมีโอกาทำให้เป็นอันตรายถึงชีวิตได้

**ภาวะน้ำตาลในเลือดต่ำ:** อาการไม่พึงประสงค์ที่มีรายงานพบบ่อยที่สุดคือภาวะน้ำตาลในเลือดต่ำ ซึ่งอาจเกิดขึ้นได้หากฉีดอินซูลินมากเกินไปเมื่อเทียบกับความต้องการอินซูลินของร่างกาย ภาวะน้ำตาลในเลือดต่ำอย่างรุนแรงอาจทำให้หมดสติ และ/หรือชัก และอาจมีผลทำให้เกิดความบกพร่องในการทำงานของสมองแบบชั่วคราวหรือถาวร หรือแม้แต่อาจทำให้เสียชีวิตได้ ปกติแล้วอาการต่างๆ ของภาวะน้ำตาลในเลือดต่ำจะเกิดขึ้นแบบทันทีทันใด ซึ่งอาการเหล่านี้อาจได้แก่ เหงื่อออก ตัวเย็น ผื่นผิวหนังซีดเย็น อ่อนล้า รู้สึกกระวนกระวาย หรือสั่น วิดตักังวล รู้สึกเหนื่อยง่ายกว่าปกติ หรืออ่อนเพลีย รู้สึกสับสน ไม่มีสมาธิ ง่วงซึม อยากรทานอาหารมากกว่าปกติ มองเห็นภาพไม่ชัด ปวดศีรษะ คลื่นไส้ และ หัวใจเต้นเร็ว

ในการศึกษาวิจัยทางคลินิก ความถี่ของการเกิดภาวะน้ำตาลในเลือดต่ำมีการเปลี่ยนแปลงไปตามกลุ่มประชากรผู้ป่วย สูตรขนาดยา และระดับของการควบคุมน้ำตาลในเลือด ในระหว่างการศึกษาระดับคลินิก อัตราโดยรวมของการเกิดภาวะน้ำตาลในเลือดต่ำในผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยอินซูลิน แอสพาร์ต พบว่าไม่แตกต่างกันจากผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยอินซูลินมนุษย์

**ความผิดปกติของผิวหนังและเนื้อเยื่อใต้ผิวหนัง:** อาจมีไขมันสะสมผิดปกติ (ซึ่งได้แก่ เนื้อเยื่อไขมันใต้ชั้นผิวหนังนูนขึ้น (lipohypertrophy) และเนื้อเยื่อไขมันใต้ชั้นผิวหนังฝ่อ (lipoatrophy)) และเกิดอะมิลอยด์ผิวหนัง (cutaneous amyloidosis) บริเวณตำแหน่งที่ฉีดยา และการดูดซึมอินซูลินผ่านชั้นผิวหนังล่าช้า การเปลี่ยนตำแหน่งของการฉีดยา แต่อยู่ในบริเวณเดียวกัน อาจช่วยลดหรือป้องกันการเกิดปฏิกิริยาเหล่านี้ (ดูหัวข้อ คำเตือนและข้อควรระวังพิเศษในการใช้ยา)

### การได้รับยาเกินขนาด

ไม่มีการกำหนดว่าขนาดอินซูลินเท่าใดจึงจะถือว่าการได้รับอินซูลินเกินขนาด อย่างไรก็ตาม ภาวะน้ำตาลในเลือดต่ำอาจเกิดขึ้นได้ตลอดช่วงระยะตามลำดับ หากผู้ป่วยได้รับอินซูลินมากกว่าที่ร่างกายต้องการ:

- กรณีภาวะน้ำตาลในเลือดต่ำที่ไม่รุนแรง อาจรักษาได้ด้วยการรับประทานกลูโคส หรือผลิตภัณฑ์ที่มีส่วนผสมของน้ำตาล ดังนั้นแพทย์จึงควรแนะนำให้ผู้ป่วยโรคเบาหวานพกผลิตภัณฑ์ที่มีส่วนผสมของน้ำตาลติดตัวไว้เสมอ
- กรณีภาวะน้ำตาลในเลือดต่ำอย่างรุนแรงจนผู้ป่วยหมดสติ สามารถรักษาโดยให้ผู้ที่ได้รับการฝึกฝน ฉีดกลูคากอน (ขนาด 0.5 ถึง 1 มก.) เข้ากล้ามเนื้อ หรือใต้ผิวหนังแก่ผู้ป่วย หรือให้ผู้เชี่ยวชาญด้านการดูแลสุขภาพฉีดกลูโคสเข้าทางหลอดเลือดดำแก่ผู้ป่วย ต้องฉีดกลูโคสเข้าทางหลอดเลือดดำให้แก่ผู้ป่วย หากผู้ป่วยไม่ตอบสนองต่อกลูคากอน ภายใน 10 ถึง 15 นาที เมื่อผู้ป่วยฟื้นคืนสติแล้ว แพทย์ควรแนะนำให้ผู้ป่วยรับประทานอาหารประเภทคาร์โบไฮเดรตเพื่อป้องกันไม่ให้เกิดเป็นซ้ำ

### คุณสมบัติทางเภสัชศาสตร์

กลุ่มการรักษาทางเภสัชวิทยา: ยาที่ใช้รักษาโรคเบาหวาน อินซูลินและสารที่มีโครงสร้างคล้ายกับอินซูลินสำหรับฉีด แบบผสมระหว่างชนิดออกฤทธิ์นานปานกลาง และชนิดออกฤทธิ์เร็ว ATC code: A10AD05



โนโวมิคซ์® 30 เป็นยาแขวนตะกอนแบบผสม (biphasic suspension) ระหว่างอินซูลิน แอสพาร์ต ที่สามารถละลายได้ (สารที่มีโครงสร้างคล้ายอินซูลินชนิดออกฤทธิ์เร็ว) และอินซูลิน แอสพาร์ตที่ทำให้ตกผลึกด้วยโปรตามีน (สารที่มีโครงสร้างคล้ายอินซูลินชนิดออกฤทธิ์นานปานกลาง) ยาแขวนตะกอนนี้ประกอบด้วยอินซูลิน แอสพาร์ตชนิดออกฤทธิ์เร็ว และชนิดออกฤทธิ์นานปานกลาง ในอัตราส่วน 30/70 อินซูลิน แอสพาร์ตมีความแรงเทียบเท่ากับอินซูลินมนุษย์ เมื่อเทียบในหน่วยโมลาร์

## กลไกการออกฤทธิ์

ผลลดระดับกลูโคสในเลือดของอินซูลิน แอสพาร์ต เกิดจากการช่วยให้มีการนำกลูโคสเข้าสู่เซลล์หลังจากการจับกันของอินซูลินกับตัวรับบนเซลล์กล้ามเนื้อและเซลล์ไขมัน และพร้อมกับยับยั้งการผลิตกลูโคสจากตับ

เมื่อฉีดโนโวมิคซ์® 30 เข้าใต้ผิวหนัง ยาจะเริ่มออกฤทธิ์ภายในเวลา 10 ถึง 20 นาทีหลังจากฉีดยา และให้ฤทธิ์สูงสุดระหว่าง 1 ถึง 4 ชั่วโมงหลังจากฉีดยา โดยมีระยะเวลาการออกฤทธิ์นานถึง 24 ชั่วโมง

ในการศึกษาวิจัยระยะ 3 เดือน ซึ่งเปรียบเทียบโนโวมิคซ์® 30 กับอินซูลินมนุษย์แบบผสม 30 (biphasic human insulin 30) เมื่อฉีดยาก่อนอาหารเช้า และอาหารเย็น ในผู้ป่วยโรคเบาหวานชนิดที่ 1 และ 2 พบว่าโนโวมิคซ์® 30 แสดงผลลดระดับกลูโคสในเลือดหลังมื้ออาหารได้มากกว่าอย่างมีนัยสำคัญในทั้งสองมื้อ (มื้อเช้า และมื้อเย็น)

การวิเคราะห์ห่อภิมาณ (meta-analysis) ซึ่งประกอบด้วยการศึกษาวิจัยเก้าโครงการในผู้ป่วยโรคเบาหวานชนิดที่ 1 และชนิดที่ 2 แสดงให้เห็นว่าเมื่อเปรียบเทียบกับอินซูลินมนุษย์แบบผสม 30 (biphasic human insulin 30) การฉีดยาโนโวมิคซ์® 30 ก่อนอาหารเช้า และอาหารเย็น จะทำให้ควบคุมระดับกลูโคสในเลือดหลังมื้ออาหารได้ดีกว่าอย่างมีนัยสำคัญ (การเพิ่มขึ้นของระดับกลูโคสในเลือดที่เกี่ยวข้องกับมื้ออาหารเฉลี่ยตลอดช่วงมื้ออาหารเช้า กลางวัน และเย็น) แม้ว่าในผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยโนโวมิคซ์® 30 จะมีระดับกลูโคสในเลือดขณะอดอาหารสูงกว่า แต่การควบคุมระดับน้ำตาลในเลือดโดยรวมที่วัดจากค่า glycosylated haemoglobin มีความคล้ายคลึงกัน

ในการศึกษาวิจัยโครงการหนึ่ง มีการสุ่มผู้ป่วยจำนวน 341 คนที่ป่วยเป็นโรคเบาหวานชนิดที่ 2 ให้ได้รับการรักษาด้วยโนโวมิคซ์® 30 เพียงตัวเดียว หรือว่าให้ร่วมกับยาเมทฟอร์มิน หรือให้ได้รับการรักษาด้วยยาเมทฟอร์มินร่วมกับยากลุ่มซัลโฟนิลยูเรีย โดยพบว่าค่า HbA<sub>1c</sub> หลังจากได้รับการรักษานาน 16 สัปดาห์ไม่แตกต่างกันระหว่างผู้ป่วยที่ได้รับโนโวมิคซ์® 30 ร่วมกับยาเมทฟอร์มิน และผู้ป่วยที่ได้รับยาเมทฟอร์มินร่วมกับยากลุ่มซัลโฟนิลยูเรีย ในโครงการวิจัยนี้ ร้อยละ 57 ของผู้ป่วยมีค่า HbA<sub>1c</sub> ตอนเริ่มต้นสูงกว่าร้อยละ 9 ในผู้ป่วยเหล่านี้ที่ได้รับการรักษาด้วยโนโวมิคซ์® 30 ร่วมกับยาเมทฟอร์มิน พบว่ามีค่า HbA<sub>1c</sub> ต่ำกว่าผู้ที่ได้รับยาเมทฟอร์มินร่วมกับยากลุ่มซัลโฟนิลยูเรีย อย่างมีนัยสำคัญ

ในการศึกษาวิจัยโครงการหนึ่ง มีการสุ่มผู้ป่วยโรคเบาหวานชนิดที่ 2 ซึ่งมีการควบคุมได้ไม่เพียงพอเมื่อรักษาด้วยยาลดน้ำตาลในเลือดชนิดรับประทานเพียงอย่างเดียว ให้ได้รับการรักษาด้วยโนโวมิคซ์® 30 วันละสองครั้ง (ผู้ป่วย 117 ราย) หรืออินซูลิน กลารจีน วันละหนึ่งครั้ง (ผู้ป่วย 116 ราย) หลังได้รับการรักษาครบ 28 สัปดาห์ตามแนวทางการให้ยา ค่า HbA<sub>1c</sub> ลดลงเฉลี่ยเท่ากับร้อยละ 2.8 สำหรับผู้ป่วยที่ฉีดโนโวมิคซ์® 30 (ค่าเฉลี่ยตอนเริ่มต้น = ร้อยละ 9.7) ผู้ป่วยที่ได้รับโนโวมิคซ์® 30 สามารถบรรลุเป้าหมายมีระดับ HbA<sub>1c</sub> ต่ำกว่าร้อยละ 7 และร้อยละ 6.5 คิดเป็นร้อยละ 66 และ 42 ตามลำดับ และค่าเฉลี่ยของระดับกลูโคสในพลาสมาขณะอดอาหาร (FPG) ลดลงประมาณ 126 มิลลิกรัม/เดซิลิตร (จาก 252 มิลลิกรัม/เดซิลิตร ตอนเริ่มต้น เป็น 127.8 มิลลิกรัม/เดซิลิตร)

ในผู้ป่วยโรคเบาหวานชนิดที่ 2 การวิเคราะห์ห่อภิมาณ แสดงให้เห็นถึงความเสี่ยงที่ลดลงของการเกิดภาวะน้ำตาลในเลือดต่ำช่วงกลางคืนโดยรวม และภาวะน้ำตาลในเลือดต่ำอย่างรุนแรง จากการใช้โนโวมิคซ์® 30 เมื่อเทียบกับอินซูลินมนุษย์แบบผสม 30

(biphasic human insulin 30) ผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยโนโวมิคซ์® 30 มีความเสี่ยงของการเกิดภาวะน้ำตาลในเลือดต่ำช่วงกลางวันโดยรวมที่สูงกว่า

กลุ่มผู้ป่วยเด็ก: ได้ทำการศึกษาวินิจฉัยทางคลินิกระยะ 16 สัปดาห์ ซึ่งเปรียบเทียบการควบคุมระดับน้ำตาลในเลือดหลังมื้ออาหารของโนโวมิคซ์® 30 ที่ฉีดตามมื้ออาหาร (meal-related NovoMix® 30) กับอินซูลินมนุษย์/อินซูลินมนุษย์แบบผสม 30 ที่ฉีดตามมื้ออาหาร (meal-related human insulin/biphasic human insulin 30) และอินซูลินชนิด NPH ที่ฉีดก่อนนอน (bedtime NPH insulin) ในผู้ป่วยเด็กอายุ 10 ถึง 18 ปี จำนวน 167 ราย ค่าเฉลี่ยของ HbA<sub>1c</sub> ยังคงใกล้เคียงกับค่าตอนเริ่มต้นตลอดการศึกษาวินิจฉัยในทั้งสองกลุ่มการรักษา และมีอัตราการเกิดภาวะน้ำตาลในเลือดต่ำไม่แตกต่างกันระหว่างโนโวมิคซ์® 30 และอินซูลินมนุษย์แบบผสม 30

ในกลุ่มประชากรขนาดเล็กกว่า (อาสาสมัคร 54 ราย) และมีอายุน้อยกว่า (อายุช่วง 6 ถึง 12 ปี) ที่ได้รับการรักษาในการศึกษาวินิจฉัยแบบข้ามสลับ โดยปกปิดการรักษาทั้งสองฝ่าย (แต่ละกลุ่มได้รับการรักษานาน 12 สัปดาห์) พบว่าภาวะน้ำตาลในเลือดต่ำ และการเพิ่มขึ้นของระดับกลูโคสหลังมื้ออาหารของโนโวมิคซ์® 30 มีอัตราการเกิดต่ำกว่าอย่างมีนัยสำคัญเมื่อเทียบกับอินซูลินมนุษย์แบบผสม 30 (biphasic human insulin 30) ในกลุ่มที่ได้รับการรักษาด้วยอินซูลินมนุษย์แบบผสม 30 (biphasic human insulin 30) มีค่า HbA<sub>1c</sub> สุดท้ายต่ำกว่าอย่างมีนัยสำคัญเมื่อเทียบกับกลุ่มที่ได้รับโนโวมิคซ์® 30

ผู้สูงอายุ: ยังไม่เคยมีการศึกษาวินิจฉัยคุณสมบัติทางเภสัชพลศาสตร์ของโนโวมิคซ์® 30 ในผู้สูงอายุ อย่างไรก็ตาม ได้ทำการศึกษาวินิจฉัยทางเภสัชจลนศาสตร์/เภสัชพลศาสตร์แบบข้ามสลับ โดยปกปิดการรักษาทั้งสองฝ่าย ชนิดสุ่ม ซึ่งเปรียบเทียบอินซูลิน แอสพาร์ต กับอินซูลินมนุษย์ที่สามารถละลายได้ (soluble human insulin) ในผู้ป่วยสูงอายุที่เป็นโรคเบาหวานชนิดที่ 2 (ผู้ป่วย 19 ราย อายุ 65-83 ปี, อายุเฉลี่ย 70 ปี) ความแตกต่างสัมพัทธ์ในคุณสมบัติทางเภสัชพลศาสตร์ (GIR<sub>max</sub>, AUC<sub>GIR</sub><sup>0-120 min</sup>) ระหว่างอินซูลิน แอสพาร์ต และอินซูลินมนุษย์ที่สามารถละลายได้ในผู้สูงอายุมีความคล้ายคลึงกับที่พบในอาสาสมัครสุขภาพดี และในอาสาสมัครที่อายุน้อยกว่าที่ป่วยเป็นโรคเบาหวาน

### คุณสมบัติทางเภสัชจลนศาสตร์

สำหรับอินซูลิน แอสพาร์ต การแทนที่กรดอะมิโนโปรลีนด้วยกรดแอสปาร์ติกตรงตำแหน่ง B28 จะช่วยลดแนวโน้มการก่อรูปเป็น hexamers ตามที่สังเกตพบในอินซูลินมนุษย์ โนวอมิคซ์® 30 ประกอบด้วยอินซูลิน แอสพาร์ตในส่วนที่สามารถละลายได้ร้อยละ 30 ของอินซูลินทั้งหมด ซึ่งอินซูลินชนิดนี้ถูกดูดซึมจากชั้นใต้ผิวหนังได้เร็วกว่าอินซูลินที่สามารถละลายได้ที่อยู่ในส่วนประกอบของอินซูลินมนุษย์แบบผสม (biphasic human insulin) ส่วนที่เหลืออีกร้อยละ 70 อยู่ในรูปของอินซูลิน แอสพาร์ตที่ทำให้ตกผลึกด้วยโปรตามีน (protamine-crystallised insulin aspart) ซึ่งอินซูลินชนิดนี้มีรูปแบบการดูดซึมที่ยาวนานคล้ายกับอินซูลินมนุษย์ (human NPH insulin)

ความเข้มข้นของอินซูลินในซีรัมสูงสุดโดยเฉลี่ยของโนโวมิคซ์® 30 สูงกว่าอินซูลินมนุษย์แบบผสม 30 (biphasic human insulin 30) ถึงร้อยละ 50 เวลาจนกระทั่งความเข้มข้นของยาถึงระดับสูงสุดโดยเฉลี่ยจะใช้เวลาเพียงครึ่งหนึ่งของอินซูลินมนุษย์แบบผสม 30 (biphasic human insulin 30)

ในอาสาสมัครสุขภาพดี ค่าเฉลี่ยความเข้มข้นสูงสุดของยาในซีรัมจะถึงระดับ  $140 \pm 32$  พิโคโมล/ลิตร ในเวลาประมาณ 60 นาที หลังจากฉีดยาเข้าใต้ผิวหนังในขนาด 0.20 ยูนิต/น้ำหนักตัวเป็นกิโลกรัม ค่าครึ่งชีวิตเฉลี่ย ( $t_{1/2}$ ) ของโนโวมิคซ์® 30 มีค่าประมาณ 8-9 ชั่วโมง ซึ่งสะท้อนถึงอัตราการดูดซึมของสัดส่วนที่จับกับโปรตามีน จากนั้น 15-18 ชั่วโมงหลังฉีดยาเข้าใต้ผิวหนัง ระดับอินซูลินในซีรัมจะกลับเข้าสู่ค่าเริ่มต้น ในผู้ป่วยโรคเบาหวานชนิดที่ 2 ความเข้มข้นของยาจะถึงระดับสูงสุดในเวลาประมาณ 95 นาทีหลังฉีดยา และวัดระดับความเข้มข้นของยาได้ค่ามากกว่าศูนย์เป็นเวลาไม่น้อยกว่า 14 ชั่วโมงหลังฉีดยา

**ผู้สูงอายุ:** ยังไม่เคยมีการศึกษาวิจัยคุณสมบัติทางเภสัชจลนศาสตร์ของโนโวมิคซ์® 30 ในผู้ป่วยสูงอายุ อย่างไรก็ตาม ความแตกต่างสัมพัทธ์ในคุณสมบัติทางเภสัชจลนศาสตร์ระหว่างอินซูลิน แอสพาร์ต และอินซูลินมนุษย์ที่สามารถละลายได้ (soluble human insulin) ในอาสาสมัครสูงอายุ (อายุ 65-83 ปี อายุเฉลี่ย 70 ปี) ที่เป็นโรคเบาหวานชนิดที่ 2 มีความคล้ายคลึงกับที่สังเกตพบในอาสาสมัครสุขภาพดี และในอาสาสมัครที่อายุน้อยกว่าที่ป่วยเป็นโรคเบาหวาน สังเกตพบว่าอาสาสมัครสูงอายุมีอัตราการดูดซึมยาลดลง ซึ่งส่งผลทำให้ต้องใช้เวลานานขึ้น ระดับความเข้มข้นของยาในซีรัมจึงจะถึงระดับสูงสุด ( $t_{max}$ ) (82 (พิสัยระหว่างควอร์ไทล์ 60 – 120) นาที) ขณะที่ระดับความเข้มข้นของยาในซีรัมสูงสุด ( $C_{max}$ ) มีค่าใกล้เคียงกับที่สังเกตพบในอาสาสมัครที่อายุน้อยกว่าที่ป่วยเป็นโรคเบาหวานชนิดที่ 2 และต่ำกว่าเล็กน้อยเมื่อเทียบกับอาสาสมัครที่เป็นโรคเบาหวานชนิดที่ 1

**ผู้ที่มีการทำงานของไตและตับบกพร่อง:** ยังไม่เคยมีการศึกษาวิจัยคุณสมบัติทางเภสัชจลนศาสตร์ของโนโวมิคซ์® 30 ในผู้ป่วยที่มีการทำงานของไตหรือตับบกพร่อง

**กลุ่มผู้ป่วยเด็ก:** ยังไม่เคยมีการศึกษาวิจัยคุณสมบัติทางเภสัชจลนศาสตร์ของโนโวมิคซ์® 30 ในเด็กหรือวัยรุ่น อย่างไรก็ตาม มีการศึกษาวิจัยคุณสมบัติทางเภสัชจลนศาสตร์และเภสัชพลศาสตร์ของอินซูลิน แอสพาร์ต ที่สามารถละลายได้ (soluble insulin aspart) ในเด็ก (อายุ 6-12 ปี) และวัยรุ่น (อายุ 13-17 ปี) ที่เป็นโรคเบาหวานชนิดที่ 1 ซึ่งพบว่าอินซูลิน แอสพาร์ต มีการดูดซึมอย่างรวดเร็วในทั้งสองกลุ่มอายุ และมีค่าเวลาที่ความเข้มข้นของยาในซีรัมถึงระดับสูงสุด ( $t_{max}$ ) คล้ายคลึงกับในผู้ใหญ่ อย่างไรก็ตาม ระดับความเข้มข้นของยาในซีรัมสูงสุด ( $C_{max}$ ) ระหว่างกลุ่มอายุดังกล่าวมีความแตกต่างกัน ซึ่งเน้นถึงความสำคัญของการค่อยๆ ปรับขนาดของอินซูลิน แอสพาร์ต ในผู้ป่วยแต่ละราย

### ข้อมูลความปลอดภัยก่อนคลินิก

จากข้อมูลที่ไม่ใช่ทางคลินิกพบว่าไม่มีอันตรายพิเศษใดๆ สำหรับมนุษย์เมื่อพิจารณาจากการศึกษาวิจัยที่ยอมรับกันเป็นมาตรฐานเกี่ยวกับเภสัชวิทยาต้านความปลอดภัย ความเป็นพิษเมื่อให้ยาซ้ำหลายครั้ง ความเป็นพิษต่อสารพันธุกรรม และความเป็นพิษต่อการสืบพันธุ์

การทดสอบในหลอดทดลอง ซึ่งได้แก่การจับกับตัวรับอินซูลินและตัวรับ IGF-1 และผลต่อการเจริญเติบโตของเซลล์ พบว่าอินซูลิน แอสพาร์ต มีคุณลักษณะที่คล้ายคลึงกับอินซูลินมนุษย์อย่างมาก อีกทั้ง การศึกษาวิจัยหลายโครงการยังแสดงให้เห็นว่าอินซูลิน แอสพาร์ต มีการปล่อยออกของการจับกับตัวรับอินซูลินเทียบเท่ากับอินซูลินมนุษย์

### ส่วนประกอบอื่นๆ

กลีเซอรอล ฟีนอล เมตาครีซอล ซิงค์คลอไรด์ ไดโซเดียมฟอสเฟตไดไฮเดรต โซเดียมคลอไรด์ โปรตามีนซัลเฟต กรดไฮโดรคลอริก/โซเดียมไฮดรอกไซด์ (สำหรับปรับความเป็นกรดต่าง) และน้ำกลั่นสำหรับยาฉีด

### ข้อควรระวังเป็นพิเศษในการเก็บรักษา

**การเก็บรักษายาที่ยังไม่ได้เปิดใช้:** เก็บยาไว้ในตู้เย็น (อุณหภูมิ 2 องศาเซลเซียส - 8 องศาเซลเซียส) ควรเก็บให้ห่างจากตัวทำความเย็น ห้ามเก็บไว้ในช่องแช่แข็ง

วันหมดอายุระบุไว้บนฉลากและกล่อง

หลังจากนำโนโวมิคซ์® 30 เพนฟิลล์® ออกมาจากตู้เย็น แนะนำให้ปล่อยโนโวมิคซ์® 30 เพนฟิลล์® ไว้ที่อุณหภูมิห้องก่อนที่จะผสมอินซูลินให้เป็นเนื้อเดียวกันตามคำแนะนำสำหรับการใช้ครั้งแรก

**การเก็บรักษายาที่เปิดใช้แล้ว หรือยาที่พกติดตัวสำรองไว้:** โนวมิกซ์® 30 เพนฟิลล์® ที่เปิดใช้แล้วหรือที่พกติดตัวสำรองไว้ ไม่  
ต้องเก็บไว้ในตู้เย็น สามารถเก็บไว้ที่อุณหภูมิห้อง (อุณหภูมิต่ำกว่า 30 องศาเซลเซียส) ได้นานถึง 4 สัปดาห์  
เก็บหลอดคาร์ทริดจ์ ไว้ในกล่องบรรจุเพื่อป้องกันแสง  
ต้องเก็บโนวมิกซ์® 30 ให้พ้นจากแสงและความร้อนสูง

### **ลักษณะและขนาดบรรจุ**

สารแขวนตะกอน 3 มล. ในหลอดคาร์ทริดจ์ (แก้วชนิดที่ 1) พร้อมลูกสูบ (bromobutyl) และจุกยางปิด  
(bromobutyl/polyisoprene) บรรจุอยู่ในกล่องในหลอดคาร์ทริดจ์มีลูกแก้วสำหรับช่วยผสมยาให้เป็นเนื้อเดียวกัน  
ขนาดบรรจุหลอดคาร์ทริดจ์ คือ 5 หลอด และ 10 หลอด อาจมีวางจำหน่ายไม่ครบทุกขนาด

### **ข้อควรระวังพิเศษในการทิ้งและการจัดการอื่นๆ**

เข็มและโนวมิกซ์® 30 เพนฟิลล์® เป็นอุปกรณ์สำหรับใช้เฉพาะบุคคลเท่านั้น ห้ามเติมอินซูลินลงในหลอดคาร์ทริดจ์  
ห้ามใช้โนวมิกซ์® 30 หากของเหลวที่ผสมแล้ว (resuspended liquid) ไม่เป็นสีขาวขุ่น และไม่รวมเป็นเนื้อเดียวกัน  
ต้องเน้นย้ำผู้ป่วยถึงความจำเป็นของการผสมยาแขวนตะกอนโนวมิกซ์® 30 เพนฟิลล์® ให้เป็นเนื้อเดียวกัน ทันทีก่อนใช้  
ห้ามใช้โนวมิกซ์® 30 ที่เก็บไว้ในช่องแช่แข็ง  
ควรแนะนำให้ผู้ป่วยทิ้งเข็มหลังจากการฉีดยาแต่ละครั้ง

### **เจ้าของผลิตภัณฑ์**

Novo Nordisk A/S, Novo Allé, DK-2880 Bagsværd, Denmark

### **ผลิตโดย**

1. Novo Nordisk Produção Farmacêutica do Brasil Ltda., Montes Claros - Minas Gerais, Brazil
2. Novo Nordisk Production SAS, Chartres, France

### **นำเข้าโดย**

บริษัท โนว นอร์ดิสค์ ฟาร์มา (ประเทศไทย) จำกัด กรุงเทพมหานคร ประเทศไทย

### **วันที่มีการแก้ไขปรับปรุงเอกสาร**

12 มิถุนายน 2566

โนวมิกซ์® และ เพนฟิลล์®

เป็นเครื่องหมายการค้า

ของบริษัท Novo Nordisk A/S ประเทศเดนมาร์ก

© 2021

Novo Nordisk A/S