



## STELLUNGNAHME DER SGED/SSD zum Rückzug von NovoMix30®

18. Dezember 2017

### Hintergrund

Novomix30® ist ein Mischinsulin, in dem 30% des Insulin-Analogons Insulin Aspart in löslicher Form vorliegen und 70% an Protaminkristalle gebunden sind. Somit wird eine biphasische Wirkung erreicht und 30% des Insulins ist rasch wirksam, 70% wird nach s.c. Injektion verzögert resorbiert und ist langwirksam. Nach 15 Jahren auf dem Schweizer Markt, wird der Vertrieb beider bisher erhältlichen Darreichungsformen (Penfill und Flexpen) seitens Novo Nordisk per 1. April 2018 eingestellt.

Der durch die Bindung an Protaminkristalle verzögert wirkende Anteil an Insulin Aspart in NovoMix® hat ein dem NPH Insulin vergleichbares Wirkprofil mit einer dosisabhängigen Wirkdauer von 8-16 Stunden, einem deutlichen Peak-Effekt und einer hohen intra- und interindividuellen Variabilität. Dies ist teilweise durch die Tendenz des kristallinen Insulinanteils, sich in der Suspension abzusetzen, erklärbar. Dies macht eine exakte Vorbereitung der Insulinsuspension durch gewissenhaftes Mischen vor der Applikation nötig. Andererseits ist die Variabilität auch durch den angewendeten Verzögerungsmechanismus selbst erklärt. Diese Variabilität sowie der deutliche Peak-Effekt von NPH-Insulinen bedingen im Vergleich zu modernen langwirksamen Insulinanaloga wie Glargin, Detemir und Degludec ein erhöhtes Hypoglykämierisiko.

Das vorgegebene Verhältnis von schnell- und langwirksamem Insulin in Mischinsulinen erlaubt keine Anpassungen an die Kohlenhydratmenge von Mahlzeiten oder an eine Veränderung des Basalinsulinbedarfs. Mischinsuline werden vorwiegend zur Etablierung eines einfachen Insulinschemas bei regelmässiger, konstanter Kohlenhydratzufuhr sowie bei vorübergehendem Einsatz von Insulin z.B. im Rahmen einer Glucokorticoïdtherapie, angewendet.

### Ab 1. April 2018 bleiben als Ersatz für Novomix 30® drei Möglichkeiten einer Verschreibung für Patienten, welche eine Behandlung mit einem Mischinsulin benötigen:

1. **Humalog mix 25®** enthält Insulin Lispro mit 25% schnellwirksamen und 75% durch Bindung an Protamin verzögert wirkendem Insulinanteil. Diese Insulinkombination entspricht im Wesentlichen Novomix 30®. Die Dosierung kann bei vorheriger Anwendung von Novomix 30® unverändert übernommen werden.
2. **Humalog mix 50®** enthält Insulin Lispro mit 50% schnellwirksamem und 50% durch Bindung an Protamin verzögert wirkendem Insulinanteil. Dieses Insulin findet Anwendung bei höherem Bedarf an kurzwirksamen Insulin (z.B. bei kohlenhydratreicher Ernährung). Bei Verwendung an Stelle von Novomix 30® ist eine Dosisanpassung nötig.

Diese beiden Mischinsuline Humalog mix 25® und 50® müssen, wie Novomix 30®, vor der Injektion durch Schwenken resuspendiert werden.

3. **Ryzodeg®** ist eine Kombination aus Insulinanaloga, bestehend aus 30% Aspart und 70% Degludec. Der Hauptunterschied zu den beiden vorgenannten Mischinsulinen ist die Wirkdauer und das völlig flache Wirkprofil des langwirksamen Insulinanalogs Degludec (ca. 42h) mit einer geringen intra- und interindividuellen Variabilität. Ryzodeg® ist das erste Mischinsulin, welches nicht resuspendiert werden muss. Die Umstellung von NovoMix 30® auf Ryzodeg kann bei ein- und zweimal täglicher Gabe zunächst ohne Dosisanpassung erfolgen.



## **In welchen Situationen soll Novomix 30 bevorzugt durch Humalog Mix 25<sup>®</sup> bzw. 50<sup>®</sup> ersetzt werden?**

Ein etabliertes Anwendungsgebiet von Novomix 30<sup>®</sup> bzw. Humalog Mix<sup>®</sup> ist die Behandlung eines Steroiddiabetes infolge einer einmal täglichen, morgendlichen Prednison- oder Prednisolongabe. Hierbei kommt es v.a. tagsüber zu einem BZ-Anstieg bzw. hohen Insulinbedarf, wohingegen der Insulinbedarf in der Nacht meist gering ist. Eine einmalige, morgendliche Gabe von Novomix 30<sup>®</sup> oder Humalog Mix 25<sup>®</sup> und die auf den Tag beschränkte Wirkdauer dieser Therapie ist ausreichend bzw. erwünscht. Die Anwendung von Ryzodeg<sup>®</sup> könnte hier aufgrund des langwirkenden Anteils des Basalinsulins Degludec zu einem erhöhten Risiko für nächtliche Hypoglykämien führen.

### **Zusammenfassung:**

Als möglichen Ersatz für Novomix 30 bietet sich zunächst Humalog mix 25<sup>®</sup> mit einem nahezu identen Wirkprofil an. Weitere Alternativen stellen Ryzodeg<sup>®</sup> und bei einem erhöhten prandialen Insulinbedarf Humalog mix 50<sup>®</sup> dar. Zu beachten bei diesen beiden Alternativen sind einerseits das unterschiedliche Verhältnis von kurz- und langwirksamen Insulinanteil von Humalog mix 50<sup>®</sup> bzw. die längere Wirkung des Basalinsulinanteils von Ryzodeg<sup>®</sup>. Bei einem Therapiewechsel von Novomix 30<sup>®</sup> auf Humalog Mix 50<sup>®</sup> oder Ryzodeg<sup>®</sup> sind in jedem Fall regelmässige Blutzuckerkontrollen und ggf. eine nachfolgende Dosisanpassung empfohlen.

### **Im Namen der SGED:**

**Prof. Dr. Roger Lehmann, Leiter Diabetologie Universitätsspital Zürich (USZ)**

**Prof. Dr. Jacques Philippe, Leiter Endokrinologie und Diabetologie Universitätsspital Genf (HUG)**

### **Interessenskonflikte Roger Lehmann:**

Referentenhonorare und Advisory Boards der folgenden Firmen: Eli Lilly, Boehringer Ingelheim, Astra Zeneca, Servier, MSD, Sanofi, NovoNordisk, Medtronic, Roche

### **Interessenskonflikte Jacques Phillippe:**

Advisory Boards et conférences: Astra Zeneca, Boehringer Ingelheim, Sanofi;  
Forschung: NovoNordisk