

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

Annexe D

Novolin[®]ge

Insuline biosynthétique humaine

Solution et suspension injectables

Norme du fabricant

Agent antidiabétique

Novo Nordisk Canada Inc. 300-2680, avenue Skymark Mississauga (Ontario) L4W 5L6	Date d'approbation : 11 mars 2016
--	--

Numéro de contrôle de la présentation : 190177

TABLE DES MATIÈRES

TABLE DES MATIÈRES	2
PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ	3
RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT	3
DESCRIPTION.....	3
INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE	3
CONTRE-INDICATIONS	4
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	5
EFFETS INDÉSIRABLES	10
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	12
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION.....	13
SURDOSAGE.....	16
MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE	16
INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION	18
FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT	19
PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES	21
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES	21
ESSAIS CLINIQUES	22
PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE	23
TOXICOLOGIE	25
RÉFÉRENCES	26
PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR Error! Bookmark not defined.	

Novolin[®]ge

Insuline biosynthétique humaine

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT

Tableau 1

Voie d'administration	Forme posologique et concentration	Ingrédients non-médicinaux cliniquement importants
Novolin[®]ge Toronto Injection sous-cutanée, intramusculaire ou intraveineuse	Solution injectable, 3,5 mg (100 UI)	Chlorure de zinc, glycérol, 3-méthylphénol, hydroxyde de sodium et/ou acide chlorhydrique, eau pour injection
Novolin[®]ge NPH Injection sous-cutanée	Suspension injectable 3,5 mg (100 UI)	Chlorure de zinc, glycérol, 3-méthylphénol, phénol, phosphate disodique dihydraté, hydroxyde de sodium et/ou acide chlorhydrique, sulfate de protamine, eau pour injection
Novolin[®]ge 30/70 Novolin[®]ge 40/60 Novolin[®]ge 50/50 Injection sous-cutanée	Suspension injectable 3,5 mg (100 UI)	Chlorure de zinc, glycérol, 3-méthylphénol, phénol, phosphate disodique dihydraté, hydroxyde de sodium et/ou acide chlorhydrique, sulfate de protamine, eau pour injection

DESCRIPTION

La substance active de Novolin[®]ge, l'insuline biosynthétique humaine, est un polypeptide dont la structure est identique à celle de l'insuline humaine naturelle. Elle est produite par la technique de l'ADN recombinant avec *Saccharomyces cerevisiae*.

INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE

Novolin[®]ge (insuline biosynthétique humaine) est indiqué pour :

- Le traitement des patients atteints de diabète qui ont besoin d'insuline pour maîtriser l'hyperglycémie.

Lorsque les patients atteints de diabète reçoivent des doses régulières et adéquates de Novolin[®]ge (insuline biosynthétique humaine), surveillent leur alimentation et suivent un programme de conditionnement physique, ils retrouvent temporairement leur capacité de métaboliser les glucides, les protéines et les lipides.

Le délai d'action, ainsi que la durée et l'intensité maximale de l'action de Novolin[®]ge varient selon les préparations utilisées. Les chiffres qui suivent représentent des moyennes et varient selon les patients. Les caractéristiques standard sont les suivantes :

Novolin[®]ge Toronto (insuline biosynthétique humaine injectable) est une solution d'insuline humaine transparente, incolore et neutre dont la durée d'action est courte. L'effet de Novolin[®]ge Toronto à la suite

d'une injection sous-cutanée commence après environ 30 minutes; il est à son maximum de 2,5 à 5 heures après l'injection et cesse après environ 8 heures.

Novolin[®] **ge** NPH (insuline biosynthétique humaine isophane) est une suspension neutre et trouble d'insuline isophane humaine dont la durée d'action est intermédiaire. L'effet de Novolin[®] **ge** NPH commence après environ 1,5 heure; il est à son maximum de 4 heures à 12 heures après l'injection et cesse après environ 24 heures.

Les préparations d'insuline prémélangée Novolin[®] **ge** 30/70, Novolin[®] **ge** 40/60, Novolin[®] **ge** 50/50 sont des mélanges d'insuline biosynthétique humaine composés respectivement de Novolin[®] **ge** Toronto et de Novolin[®] **ge** NPH dans des proportions correspondant au rapport indiqué dans le nom du produit. Les préparations d'insuline prémélangée Novolin[®] **ge** sont des insulines à double action. Leur formule biphasique contient de l'insuline à action rapide et de l'insuline à action intermédiaire. Ces mélanges se présentent sous la forme d'une suspension trouble et neutre, et leur durée d'action est intermédiaire. L'intensité de l'effet initial dépend de la quantité de Novolin[®] **ge** Toronto que contient le mélange. L'effet des mélanges de Novolin[®] **ge** commence après environ 30 minutes; il est maximal de 2 heures à environ 12 heures après l'injection et cesse après environ 24 heures. Les préparations d'insuline prémélangée sont généralement administrées une ou deux fois par jour lorsqu'on recherche un effet rapide et plus prolongé.

L'insuline Novolin[®] **ge** NPH en fiole peut être mélangée avec l'insuline Novolin[®] **ge** Toronto afin de répondre aux besoins déterminés par le médecin pour chaque patient.

Seul Novolin[®] **ge** Toronto, administré par voie intraveineuse, doit être utilisé en cas d'urgence, notamment lors d'un précoma ou d'un coma diabétique, et lorsque des patients atteints de diabète subissent une intervention chirurgicale (voir aussi la section *CONTRE-INDICATIONS*).

Gériatrie

Aucune donnée n'est disponible.

Pédiatrie

Aucune donnée n'est disponible.

CONTRE-INDICATIONS

Contre-indications de Novolin[®] **ge** :

- Durant les épisodes d'hypoglycémie.
- Chez les patients qui présentent une hypersensibilité connue à l'insuline humaine, à l'un des ingrédients de la préparation ou à l'un des composants du récipient. Pour obtenir la liste complète, veuillez consulter la section *FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT* de la monographie.
- Novolin[®] **ge** NPH (insuline biosynthétique humaine isophane) et les préparations d'insuline prémélangée Novolin[®] **ge** (insuline biosynthétique humaine) ne doivent jamais être administrés par voie intraveineuse ou intramusculaire.
- Novolin[®] **ge** NPH (insuline biosynthétique humaine isophane) et les préparations d'insuline prémélangée Novolin[®] **ge** (insuline biosynthétique humaine) ne conviennent pas au traitement du coma diabétique.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Mises en garde et précautions importantes

- L'hypoglycémie est l'effet indésirable le plus fréquent des produits à base d'insuline. Elle peut survenir à différents moments, comme c'est le cas avec toutes les insulines. Tous les patients diabétiques traités avec de l'insuline doivent donc surveiller leur glycémie (voir la section HYPOGLYCÉMIE ET TRAITEMENT EN CAS DE SURDOSE).
- Une réaction hypoglycémique ou hyperglycémique qui n'est pas prise en charge peut entraîner un évanouissement, un coma et même la mort (voir la section Système endocrinien et métabolisme – Hypoglycémie).
- Tout changement d'insuline doit être effectué avec prudence et uniquement sous surveillance médicale (voir la section MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).
- Certains produits à base d'insuline agissent rapidement et pendant une courte durée. L'injection de ces produits doit être accompagnée d'un repas dans les 30 minutes qui suivent (Novolin[®]ge Toronto) (voir la section POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).
- Les insulines à courte durée d'action doivent être associées à une insuline dont l'action dure plus longtemps afin d'assurer une maîtrise adéquate de la glycémie (Novolin[®]ge Toronto).
- Les produits à base d'insuline ne doivent pas être mélangés avec une autre insuline sauf indication contraire. Le cas échéant, ils doivent être mélangés uniquement sous surveillance médicale (voir la section MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).
- Novolin[®]ge Toronto ne doit pas être utilisé s'il n'est pas limpide et incolore ou si un dépôt de particules solides s'est formé sur la paroi de la fiole ou de la cartouche (voir la section POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).
- Novolin[®]ge NPH et les préparations d'insuline Novolin[®]ge 30/70, Novolin[®]ge 40/60 et Novolin[®]ge 50/50 ne doivent pas être utilisés si le liquide remis en suspension n'a pas un aspect uniformément blanc et trouble ou si des particules solides se sont déposées sur la paroi de la fiole ou de la cartouche après la remise en suspension (voir la section POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).
- En raison du risque de précipitation dans certains cathéters, il est recommandé de ne pas utiliser Novolin[®]ge Toronto avec les pompes à perfusion d'insuline.
- Les insulines à action prolongée ou les suspensions, comme Novolin[®]ge NPH et les préparations d'insuline prémélangée Novolin[®]ge, NE DOIVENT PAS être administrées par voie intraveineuse ni être utilisées avec des pompes à perfusion d'insuline.

Généralités

Comme pour tous les produits à base d'insuline, la durée de l'effet de Novolin[®]ge NPH, de Novolin[®]ge Toronto et des préparations d'insuline prémélangée Novolin[®]ge peut varier entre les patients, et chez un même patient, selon la dose, le point d'injection, le débit sanguin, la température et le niveau d'activité physique.

Les thiazolidinédiones (TZD), prises seules ou en association avec d'autres antidiabétiques (notamment l'insuline), peuvent provoquer une insuffisance cardiaque et un œdème. La prise d'insuline en association avec une TZD n'est pas indiquée pour le traitement du diabète de type 2. Veuillez consulter la monographie de la TZD en question pour connaître les mises en garde et les précautions à prendre dans le cas où vous envisagez de l'administrer en association avec une insuline, notamment Novolin[®]ge.

Les cartouches Novolin[®]ge Penfill[®] du dispositif d'injection d'insuline Novo Nordisk ne doivent jamais être partagées : Les cartouches Novolin[®]ge Penfill[®] du dispositif d'injection d'insuline Novo Nordisk ne doivent jamais être partagées, même si l'aiguille a été changée. Le partage présente un risque de transmission de pathogènes à diffusion hématogène.

Système endocrinien et métabolisme

Hypoglycémie

L'hypoglycémie est généralement l'effet indésirable le plus fréquent des insulinothérapies. Les réactions hypoglycémiques liées à la prise de Novolin[®]ge NPH, de Novolin[®]ge Toronto ou des préparations d'insuline prémélangée Novolin[®]ge sont généralement légères et faciles à traiter.

Comme pour toutes les préparations d'insuline, des réactions hypoglycémiques peuvent être liées à la prise de Novolin[®]ge NPH, de Novolin[®]ge Toronto ou des préparations d'insuline prémélangée Novolin[®]ge. Les premiers symptômes de l'hypoglycémie peuvent être différents ou moins prononcés dans certaines conditions, notamment un diabète présent depuis longtemps, une neuropathie diabétique, la prise de certains médicaments, par exemple des bêta-bloquants, ou un traitement plus intensif du diabète.

Les patients chez lesquels la maîtrise de la glycémie est grandement améliorée, notamment par une insulinothérapie plus intensive, doivent être informés que les symptômes avant-coureurs de l'hypoglycémie survenant habituellement peuvent être différents. Par ailleurs, ces symptômes peuvent disparaître chez les patients qui sont atteints de diabète depuis longtemps. Une hypoglycémie peut survenir si la dose d'insuline est trop élevée par rapport aux besoins (voir les sections EFFETS INDÉSIRABLES et HYPOGLYCÉMIE ET TRAITEMENT EN CAS DE SURDOSE).

L'omission d'un repas ou une activité physique intense et imprévue peut causer une hypoglycémie.

Le stress ou une maladie concomitante, en particulier les conditions infectieuses et fébriles, peuvent modifier les besoins en insuline. Dans ces cas, les patients devraient contacter leur médecin et surveiller leur glycémie de près. Les maladies concomitantes associées aux reins et au foie, et celles qui touchent les glandes surrénales, la glande thyroïde ou l'hypophyse peuvent nécessiter une modification de la dose d'insuline.

L'hypoglycémie peut survenir quel que soit le type d'insuline utilisé et entraîner de la fatigue, des sueurs, des palpitations, une modification du comportement, la faim, des convulsions, un évanouissement, une altération temporaire ou permanente du fonctionnement du cerveau ou, dans des cas extrêmes et sans symptôme reconnaissable, la mort.

Il est possible que certaines personnes ne se rendent pas compte que leur glycémie est faible.

Il arrive parfois que l'hypoglycémie entrave la capacité du patient de se concentrer et de réagir, ce qui entraîne des risques dans les situations où ces capacités sont particulièrement importantes (par exemple, au volant d'une voiture ou aux commandes d'une machinerie).

Il faut conseiller aux patients de prendre des précautions de façon à éviter une hypoglycémie pendant qu'ils conduisent. Cette consigne est particulièrement importante dans le cas des patients qui sont peu conscients ou inconscients des signes précurseurs d'une hypoglycémie ou qui ont des épisodes d'hypoglycémie fréquents. Il y a lieu de se demander s'il est opportun que ces patients conduisent.

Il est recommandé à tous les patients diabétiques de surveiller leur glycémie.

Hyperglycémie

L'administration de doses inadéquates ou l'interruption de l'insulinothérapie, en particulier chez les patients atteints de diabète de type 1, peut entraîner une hyperglycémie et une acidocétose diabétique. En général, les premiers symptômes de l'hyperglycémie apparaissent graduellement sur une période de quelques heures ou de quelques jours et comprennent la soif, une fréquence accrue des mictions, des nausées, des vomissements, un état de somnolence, une peau rouge et sèche, une sécheresse de la bouche, une perte d'appétit ainsi qu'une odeur d'acétone dans l'haleine (voir la section EFFETS INDÉSIRABLES). Le non-traitement des épisodes d'hyperglycémie chez une personne atteinte du diabète de type 1 entraînera à la longue une acidocétose diabétique, qui peut mettre la vie du patient en danger.

Hypokaliémie

Tous les produits à base d'insuline, y compris Novolin[®]ge NPH, Novolin[®]ge Toronto ou les préparations d'insuline prémélangée Novolin[®]ge, portent le potassium à passer du compartiment extracellulaire au compartiment intracellulaire, ce qui peut mener à une hypokaliémie. Si cette dernière n'est pas traitée, elle peut causer une paralysie respiratoire, une arythmie ventriculaire et le décès. La prudence est de mise chez les patients risquant de présenter une hypokaliémie, notamment chez ceux qui prennent des médicaments hypokaliémisants ou des médicaments sensibles aux taux de potassium sériques, chez ceux qui reçoivent l'insuline par voie intraveineuse ou chez ceux ayant perdu du potassium pour une autre raison, par exemple une diarrhée (voir la section EFFETS INDÉSIRABLES).

Fonctions rénale, hépatique, biliaire et pancréatique

Il n'existe pas de données sur l'administration de Novolin[®]ge à des patients présentant une insuffisance rénale ou hépatique. Comme pour les autres insulines, il est possible que les doses de Novolin[®]ge doivent être ajustées chez les patients présentant une insuffisance rénale ou hépatique (voir la section MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Pharmacocinétique). Puisque Novolin[®]ge est utilisé pour traiter le diabète, il existe des données sur l'insuffisance pancréatique associée au diabète, mais pas sur les autres types d'insuffisance pancréatique.

Système immunitaire

Réaction allergique locale

Comme c'est le cas pour toute insulinothérapie, des réactions (douleur, rougeur, démangeaisons, urticaire, enflure, ecchymose et inflammation) peuvent survenir au point d'injection. La rotation continue des points d'injection dans une région donnée peut contribuer à réduire ou à prévenir ces réactions. Celles-ci disparaissent habituellement après quelques jours ou quelques semaines. Dans de rares cas, les réactions au point d'injection peuvent nécessiter l'interruption du traitement avec Novolin[®]ge NPH, Novolin[®]ge Toronto ou les préparations d'insuline prémélangée Novolin[®]ge. Des réactions locales et des cas de myalgie généralisée ont été signalés lors de l'injection du 3-méthylphénol, qui est l'un des excipients de Novolin[®]ge NPH, de Novolin[®]ge Toronto et des préparations d'insuline prémélangée Novolin[®]ge.

Réaction allergique systémique

Aucune réaction allergique systémique n'a été signalée pendant le développement clinique de Novolin[®]ge NPH, de Novolin[®]ge Toronto ou des préparations d'insuline prémélangée Novolin[®]ge. Comme c'est le cas avec les autres insulines, l'administration de Novolin[®]ge NPH, de Novolin[®]ge Toronto ou des préparations d'insuline prémélangée Novolin[®]ge a rarement causé des réactions allergiques systémiques. Ces réactions peuvent être caractérisées par des éruptions cutanées généralisées accompagnées de prurit, un essoufflement, une respiration sifflante et une baisse de la tension artérielle. Dans les cas graves, comme une réaction anaphylactique, la vie du patient peut être en danger.

Production d'anticorps

Des réponses immunitaires peuvent découler de l'administration d'insuline. Elles peuvent être associées à des niveaux élevés d'IgG; toutefois, cela ne semble pas avoir d'incidence sur l'HbA1c.

L'insuline humaine est connue pour être antigénique. De faibles taux d'anticorps sont produits chez la plupart des patients (jusqu'à 80 %). L'effet de ces anticorps sur la pharmacocinétique de l'insuline, notamment la liaison de l'insuline aux IgG dans le sérum, peut retarder l'atteinte des concentrations maximales d'insuline libre. Les anticorps peuvent avoir une réaction croisée avec les différents types d'insuline.

Carcinogénèse et mutagenèse

Consultez la PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES, Toxicologie.

Fonction sexuelle et reproduction

Aucune information n'existe sur la tératogénicité des produits à base d'insuline humaine.

Populations particulières

Femmes enceintes

Pendant la grossesse et l'allaitement, la prise en charge du diabète se révèle parfois difficile. Toutefois, une régulation métabolique optimisée, à la fois pendant la grossesse et avant la conception, réduit le risque d'avortement spontané et de malformation du fœtus. Les besoins en insuline diminuent habituellement durant le premier trimestre et s'accroissent ensuite au cours des deuxième et troisième trimestres. Les femmes diabétiques qui sont enceintes ou qui désirent le devenir devraient consulter leur médecin. L'insuline présente dans le lait maternel n'est associée à aucun risque pour le nourrisson.

Femmes qui allaitent

Aucune restriction n'est liée à l'utilisation de Novolin[®]ge Toronto, de Novolin[®]ge NPH ou des préparations d'insuline prémélangée Novolin[®]ge durant l'allaitement. L'insulinothérapie chez les femmes qui allaitent ne présente pas de risque pour le nourrisson. Toutefois, il est possible que l'alimentation ou les doses de Novolin[®]ge Toronto, de Novolin[®]ge NPH ou des préparations d'insuline prémélangée Novolin[®]ge doivent être ajustées.

Pédiatrie

Aucune donnée n'est disponible.

Gériatrie

Aucune donnée n'est disponible.

Autres

Les maladies comme l'acromégalie, le syndrome de Cushing, l'hyperthyroïdie et le phéochromocytome peuvent compliquer la maîtrise du diabète.

Surveillance et examens de laboratoire

Chez les patients diabétiques, une régulation métabolique optimisée retarde l'apparition des complications d'un diabète avancé et en ralentit l'évolution. Par conséquent, il est recommandé d'optimiser la régulation métabolique, notamment en surveillant la glycémie.

Changement de l'insuline administrée

Lorsqu'un patient passe d'un type d'insuline à un autre, y compris les insulines animales, les symptômes avant-coureurs de l'hypoglycémie peuvent changer ou être moins prononcés que ceux connus avec l'insuline précédente. Le changement du type ou de la marque d'insuline d'un patient doit uniquement se faire sous surveillance médicale étroite. Les changements en ce qui a trait au dosage, au moment de l'administration, au fabricant, au type d'insuline (p. ex. l'insuline ordinaire, l'insuline NPH ou les analogues de l'insuline) ou à la méthode de fabrication (ADN recombinant par rapport à une source animale) peuvent nécessiter un ajustement de la posologie. Il est également parfois nécessaire d'ajuster le traitement antidiabétique oral concomitant. Si un ajustement est requis, il peut être effectué lors des premières doses ou encore durant les premières semaines ou les premiers mois, et sous supervision médicale.

Dans le cas d'un changement d'insuline chez les patients qui préparent eux-mêmes leur mélange d'insuline, il faut choisir la préparation fixe de Novolin[®]ge qui lui correspond de plus près.

Tout patient dont la dose quotidienne est de plus de 100 unités d'insuline doit être suivi étroitement par un médecin lorsqu'il change de préparation d'insuline, de préférence à l'hôpital.

Mélange d'insulines

Le mélange de préparations d'insuline prémélangée Novolin[®]ge (30/70, 40/60 et 50/50) n'est généralement pas recommandé. Le mélange d'une préparation d'insuline avec une autre peut modifier de façon imprévisible leur profil pharmacocinétique ou pharmacodynamique.

L'insuline doit toujours être mélangée selon les directives du médecin. Novolin[®]ge Toronto doit être mélangé dans la seringue avec une insuline de même pureté (p. ex. Novolin[®]ge NPH). Le médecin doit spécifier l'ordre du mélange et le modèle ou la marque de seringue à utiliser. En général, lorsque deux insulines ayant des durées d'action différentes sont mélangées, il faut d'abord aspirer dans la seringue

celle dont la durée d'action est la plus courte.

EFFETS INDÉSIRABLES

Aperçu des effets indésirables du médicament

Au début de l'insulinothérapie, un œdème et des anomalies de la réfraction oculaire peuvent survenir. Ces effets sont habituellement temporaires.

À l'occasion, l'insuline ou l'agent de conservation utilisé dans la préparation peuvent causer une rougeur, une enflure ou des démangeaisons au point d'injection. Ces réactions sont souvent non spécifiques et temporaires. Dans de très rares cas, une lipoatrophie ou une lipohypotrophie peut survenir au point d'injection. Les patients doivent effectuer une rotation des points d'injection afin d'éviter l'apparition de ces effets indésirables.

Si, de façon exceptionnelle, la rougeur au point d'injection se propage sur tout le corps sous forme d'éruption cutanée ou d'ampoules, des soins médicaux immédiats sont requis. Cette situation est extrêmement rare avec l'utilisation de Novolin[®]ge (insuline biosynthétique humaine).

L'hypoglycémie est l'effet indésirable le plus fréquent. Elle peut se produire si la dose d'insuline est trop élevée par rapport aux besoins en insuline. La fréquence des cas d'hypoglycémie, notée lors des essais cliniques et après la commercialisation, varie selon la population de patients et les schémas posologiques. Par conséquent, il est impossible d'indiquer une fréquence de ces cas en particulier. Une hypoglycémie grave peut causer une perte de connaissance ou des convulsions. Elle peut aussi entraîner une altération temporaire ou permanente des fonctions cérébrales et même la mort.

Effets indésirables du médicament observés au cours des essais cliniques

Puisque les essais cliniques sont menés dans des conditions très particulières, les taux d'effets indésirables du médicament qui y sont observés peuvent ne pas refléter les taux observés en pratique et ne doivent pas être comparés aux taux observés dans le cadre des essais cliniques portant sur un autre médicament. Les renseignements sur les effets indésirables d'un médicament qui sont tirés d'essais cliniques s'avèrent utiles pour déterminer les effets indésirables d'un médicament et pour en estimer la fréquence.

Des effets indésirables ont été signalés dans trois études comparatives. Dans l'une de ces études, un patient faisant partie du groupe traité avec Novolin[®]ge a ressenti de la douleur au point d'injection. Dans une autre étude, deux patients du groupe traité avec Novolin[®]ge ont semblé présenter une allergie à l'insuline. Toutefois, les tests cutanés n'ont montré aucune réponse à Novolin[®]ge ou Novolin[®], insuline semi-synthétique (ss) humaine. Une personne traitée avec Novolin[®]ge a dû être hospitalisée en raison d'une acidocétose légère, mais elle s'est complètement rétablie. Dans une autre étude encore, sept patients traités avec Novolin[®]ge et deux patients traités avec Novolin[®] (ss) ont éprouvé des maux de tête. Leurs causes précises n'ont pas été établies. En outre, huit patients traités avec Novolin[®]ge et un patient traité avec Novolin[®] (ss) ont éprouvé une sensation de douleur et de brûlure après l'injection. Ces dernières constatations sont difficiles à interpréter puisqu'on les observe actuellement dans la pratique clinique. Elles n'étaient pas liées à une réaction allergique à l'insuline, sauf dans le cas d'un patient dont le test à la protamine s'est révélé positif.

Effets indésirables peu fréquents (< 1 %) observés au cours des essais cliniques

Aucun essai clinique mené dernièrement n'avait l'insuline humaine comme principal médicament expérimental. Toutefois, l'insuline humaine a été utilisée comme élément de comparaison ou médicament concomitant lors d'essais cliniques portant sur d'autres médicaments expérimentaux.

Le profil général des effets indésirables (fréquence, gravité et type) liés à l'insuline humaine au cours de ces essais cliniques n'a pas soulevé d'inquiétudes sur le plan de l'innocuité. Aucun groupe particulier d'effets indésirables peu fréquents n'a été observé, et il n'a pas été nécessaire de modifier le dossier de pharmacovigilance pour des raisons d'innocuité.

Effets indésirables observés après la commercialisation du médicament

Les effets indésirables qui suivent ont été observés après la commercialisation du médicament.

Troubles du métabolisme et de la nutrition

Rare (<1/1 000)

Modification de la glycémie : hypoglycémie ou hyperglycémie.

Hypoglycémie :

Les symptômes de l'hypoglycémie apparaissent généralement de façon soudaine. Ils peuvent comprendre des sueurs froides, une peau pâle et froide, de la fatigue, de la nervosité et des tremblements, de l'anxiété, un épuisement ou une faiblesse inhabituels, de la confusion, des difficultés de concentration, de la somnolence, une faim excessive, des troubles de la vision, des maux de tête, des nausées et des palpitations. Une hypoglycémie grave peut causer un évanouissement ou des convulsions ainsi qu'une altération temporaire ou permanente des fonctions cérébrales, voire la mort.

Hyperglycémie :

En général, les premiers symptômes de l'hyperglycémie apparaissent graduellement sur une période de quelques heures ou de quelques jours. Ils comprennent la soif, une fréquence accrue des mictions, des nausées, des vomissements, un état de somnolence, une peau rouge et sèche, une sécheresse de la bouche, une perte d'appétit ainsi qu'une odeur d'acétone dans l'haleine.

Le non-traitement des épisodes d'hyperglycémie chez une personne atteinte du diabète de type 1 entraînera à la longue une acidocétose diabétique, qui peut mettre la vie du patient en danger.

Troubles du système immunitaire

Peu fréquent (>1/1 000, <1/100) – urticaire, éruption cutanée.

Très rare (<1/10 000) – réactions anaphylactiques.

Les symptômes d'une hypersensibilité généralisée peuvent inclure les suivants : éruption cutanée généralisée, démangeaisons, sueurs, troubles gastro-intestinaux, œdème de Quincke, gêne respiratoire, palpitations, réduction de la tension artérielle et perte de connaissance. Les réactions liées à une hypersensibilité généralisée peuvent mettre en jeu la vie du patient.

Troubles du système nerveux

Peu fréquent (>1/1 000, <1/100) – neuropathie périphérique pour Novolin[®]ge Toronto et les préparations d'insuline prémélangée Novolin[®]ge.

Très rare (<1/10 000) – neuropathie périphérique pour Novolin[®]ge NPH.

Une amélioration rapide de l'équilibre glycémique peut être accompagnée d'un état appelé « neuropathie douloureuse aiguë », qui est habituellement réversible.

Troubles de la vue

Peu fréquent (>1/1 000, <1/100) – rétinopathie diabétique pour Novolin[®]ge NPH et les préparations d'insuline prémélangée Novolin[®]ge.

Très rare (<1/10 000) – rétinopathie diabétique pour Novolin[®]ge Toronto.

Une amélioration de la maîtrise de la glycémie sur une longue période diminue le risque d'évolution de la rétinopathie diabétique. Cependant, l'intensification de l'insulinothérapie, accompagnée d'une amélioration soudaine de la glycémie, peut entraîner une aggravation temporaire de la rétinopathie diabétique.

Très rare (<1/10 000) – troubles de la réfraction oculaire pour Novolin[®]ge NPH et les préparations d'insuline prémélangée Novolin[®]ge.

Peu fréquent (>1/1 000, <1/100) – troubles de la réfraction oculaire pour Novolin[®]ge Toronto.

Des anomalies de la réfraction peuvent apparaître après l'instauration de l'insulinothérapie. Ces symptômes sont habituellement temporaires.

Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés

Peu fréquent (>1/1 000, <1/100) – lipodystrophie.

Une lipodystrophie peut survenir au point d'injection si on néglige d'effectuer une rotation des points d'injection dans une région donnée.

Troubles généraux et réactions au point d'injection

Peu fréquent (>1/1 000, <1/100) – réactions au point d'injection.

Certaines réactions peuvent survenir aux points d'injection en cours d'insulinothérapie (rougeur, enflure, démangeaisons, douleur et hématome). La plupart de ces réactions sont habituellement temporaires et disparaissent lorsque le traitement est continu.

Peu fréquent (>1/1 000, <1/100) – œdème.

Un œdème peut apparaître lors de l'instauration de l'insulinothérapie. Ce symptôme est habituellement temporaire.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Aperçu

Comme avec les autres insulines, l'administration concomitante d'autres médicaments peut avoir une incidence sur les besoins en insuline.

Interactions médicament-médicament

Les substances suivantes peuvent faire diminuer les besoins en insuline : antidiabétiques oraux, inhibiteurs de la monoamine oxydase (IMAO), bêta-bloquants, inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (ECA), salicylés, stéroïdes anabolisants, sulfamides et alcool.

Les substances suivantes peuvent faire augmenter les besoins en insuline : contraceptifs oraux, diurétiques thiazidiques, glucocorticostéroïdes, hormones thyroïdiennes, substances sympathomimétiques, hormone de croissance et danazol.

Les bêta-bloquants peuvent masquer les symptômes d'hypoglycémie et retarder la récupération après une hypoglycémie.

L'octréotide et le lanréotide peuvent faire augmenter ou diminuer les besoins en insuline.

L'alcool peut intensifier ou réduire l'effet hypoglycémique de l'insuline.

Pour éviter le risque de présenter une insuffisance cardiaque ou de l'aggraver, l'utilisation de thiazolidinédiones en association avec Novolin[®] **ge** n'est pas indiquée (voir la section MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

Interactions médicament-aliment

Consultez la section MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Mode d'action, pour les interactions avec les aliments et la section POSOLOGIE ET ADMINISTRATION pour le moment où il faut consommer des aliments.

Interactions médicament-herbe médicinale

Aucune interaction avec des produits à base d'herbes médicinales n'a été établie.

Interactions médicament-examen de laboratoire

Aucune interaction avec des analyses de laboratoire n'a été établie.

Interactions médicament-mode de vie

Les changements apportés à l'insulinothérapie ou au mode de vie, notamment l'alimentation et les activités physiques, peuvent nécessiter une modification des doses d'insuline.

Les patients doivent être informés des avantages et des désavantages possibles d'un traitement avec Novolin[®] **ge**, notamment des effets secondaires possibles. Il faut également leur offrir de façon continue de l'information et des conseils sur l'insulinothérapie, la gestion du mode de vie, l'autosurveillance,

les complications associées à une insulinothérapie, le moment de l'administration du traitement, l'utilisation des dispositifs d'injection et la conservation de l'insuline.

Comme pour toute insulinothérapie, il faut envisager la nécessité d'une autosurveillance régulière de la glycémie pour obtenir une maîtrise optimale de celle-ci lorsque Novolin[®]ge NPH, Novolin[®]ge Toronto ou les préparations d'insuline prémélangée Novolin[®]ge sont utilisés.

Il faut indiquer aux femmes qui sont enceintes ou qui prévoient le devenir qu'elles doivent en discuter avec leur médecin.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

Considérations posologiques

- Le stress et la maladie, notamment les infections et la fièvre, accroissent généralement les besoins du patient en insuline. Dans ces situations, le patient doit communiquer avec son médecin et surveiller sa glycémie de près.

Dose recommandée

Novolin[®]ge (insuline biosynthétique humaine) est offert en une seule concentration au Canada, soit 100 unités par mL. La posologie est déterminée par le médecin en fonction des besoins du patient.

Les besoins individuels en insuline se situent généralement entre 0,3 et 1,0 UI/kg/jour. Ils peuvent être plus élevés chez les patients qui sont résistants à l'insuline, par exemple lors de la puberté ou chez les personnes obèses, et plus faibles chez les patients qui conservent une capacité résiduelle de production d'insuline endogène.

Novolin[®]ge Toronto

Lorsqu'il est utilisé seul, Novolin[®]ge Toronto est généralement administré trois fois par jour ou plus. Son administration peut également se faire en association avec des insulines à action plus longue et de même pureté afin de répondre aux besoins du patient. Il peut être administré par injection sous-cutanée, intramusculaire ou intraveineuse. L'injection de Novolin[®]ge Toronto doit être accompagnée d'un repas dans les 30 minutes qui suivent.

Novolin[®]ge NPH

Novolin[®]ge NPH est généralement administré une ou deux fois par jour par injection sous-cutanée.

Cette insuline peut être utilisée seule ou en association avec une insuline soluble à action rapide. Lors d'une insulinothérapie intensive, on utilise les suspensions en tant qu'insuline basale (injections le matin et/ou le soir) avec une insuline à action rapide ou très rapide à l'heure des repas.

Préparations d'insuline prémélangée Novolin[®]ge

Novolin[®]ge 30/70, Novolin[®]ge 40/60 et Novolin[®]ge 50/50 sont généralement administrés une ou deux fois par jour lorsqu'on désire obtenir un effet initial rapide. Ces insulines sont administrées par injection sous-cutanée. L'injection des préparations d'insuline prémélangée Novolin[®]ge doit être accompagnée d'un repas dans les 30 minutes qui suivent.

Ajustement posologique

- Une altération des fonctions rénale ou hépatique peut réduire les besoins en insuline.
- Un ajustement de la posologie peut également être nécessaire si les patients augmentent leur niveau d'activité physique ou s'ils modifient leur alimentation.
- Les besoins quotidiens en insuline des patients résistants à l'insuline, notamment les patients obèses ou à l'âge de la puberté, peuvent être sensiblement plus élevés.

Recommandations générales en matière de prescription :

Nouveaux patients

Bien qu'il soit nécessaire d'évaluer chaque patient de façon individuelle, une stabilisation initiale à l'aide de plusieurs injections de Novolin[®]ge Toronto est recommandée. Par la suite, la plupart des patients répondront favorablement à un schéma posologique de une ou deux injections quotidiennes de Novolin[®]ge NPH. En général, de petites quantités de Novolin[®]ge Toronto sont ajoutées pour les repas du matin et du soir.

Il est également possible d'administrer plutôt les préparations d'insuline prémélangée Novolin[®]ge une ou deux fois par jour.

Administration

Il faut vérifier avant chaque injection s'il s'agit de la bonne préparation d'insuline.

Novolin[®]ge en fiole

Il faut toujours utiliser une seringue de 100 unités. L'utilisation de seringues inadéquates peut entraîner des erreurs de dose.

Novolin[®]ge Toronto

Cette solution d'insuline ne doit pas être utilisée si elle n'a pas une apparence limpide et incolore.

Novolin[®]ge NPH et préparations d'insuline prémélangée Novolin[®]ge

Une suspension d'insuline ne doit pas être utilisée si elle n'a pas une apparence uniformément blanche et trouble après avoir été remise en suspension.

Les suspensions de Novolin[®]ge NPH et des préparations d'insuline prémélangée Novolin[®]ge ne doivent pas être utilisées si le précipité est d'apparence grumeleuse ou granuleuse, ou s'il s'est formé un dépôt de particules solides sur la paroi de la fiole ou de la cartouche. Ces suspensions d'insuline ne doivent pas non plus être utilisées si le contenu demeure clair après que la fiole ou la cartouche a été agitée soigneusement.

Afin d'éviter toute transmission de maladies, la cartouche Penfill[®] dans les dispositifs d'injection d'insuline ne doit pas être utilisée par plus d'une personne.

L'insuline ne doit pas être utilisée après la date de péremption imprimée sur l'emballage.

Procédure normale d'injection

Seringues

En l'absence de seringues et d'aiguilles stériles jetables, il est possible d'utiliser des seringues stériles en verre et des aiguilles stériles appropriées.

- Nettoyez la surface du bouchon de la fiole et le point d'injection avec un produit antiseptique adéquat tel que de l'alcool, puis laissez sécher.
- Si un seul type d'insuline est utilisé, aspirez dans la seringue un volume d'air équivalent à la dose d'insuline à injecter, puis introduisez la seringue dans la fiole. Inversez la fiole et la seringue, puis aspirez la quantité adéquate d'insuline. Retirez l'aiguille de la fiole, expulsez l'air qui se trouve dans la seringue et vérifiez la dose.
- Des insulines de différents types ne doivent être mélangées que selon les recommandations du médecin. Pour prévenir les erreurs de dose, il faut éviter de changer l'ordre de mélange des insulines et le modèle ou la marque de seringue utilisés. En effet, l'espace entre la ligne et l'aiguille (espace mort) peut varier selon le type de seringue hypodermique.
- Pincez la peau entre le pouce et l'index, introduisez l'aiguille dans le pli cutané à un angle d'environ 45 degrés. Injectez l'insuline sous la peau (injection sous-cutanée). Prenez soin de ne pas injecter l'insuline dans un muscle ou une veine. Retirez l'aiguille et appuyez délicatement sur le point

- d'injection pendant quelques secondes afin d'éviter que l'insuline suinte.
- Évitez d'effectuer des injections successives au même endroit. Changez de point d'injection d'une fois à l'autre, conformément aux recommandations du médecin.

Les suspensions d'insuline doivent être agitées soigneusement avant chaque injection pour s'assurer que le contenu est mélangé de façon uniforme.

Dispositifs d'injection d'insuline Novo Nordisk

Les cartouches Penfill[®] ne doivent être utilisées qu'avec les dispositifs d'injection d'insuline Novo Nordisk indiqués à la section FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT. Si le traitement prévoit l'utilisation de deux cartouches Penfill[®], un dispositif d'injection d'insuline Novo Nordisk distinct doit être utilisé pour chaque type d'insuline.

La cartouche Novolin[®] **ge** Penfill[®] ne doit pas être remplie de nouveau.

Suivez attentivement les directives qui suivent pour l'assemblage et l'utilisation des dispositifs d'injection d'insuline Novo Nordisk.

- Avant d'utiliser une cartouche Penfill[®], vérifiez si elle est intacte (c'est-à-dire, sans fissure). N'utilisez pas Penfill[®] si des dommages sont apparents ou si la largeur du bouchon en caoutchouc visible dépasse la largeur de la bande blanche du code à barres.
- Vérifiez que la seringue ou le dispositif d'injection préremplis ou la cartouche contient suffisamment d'insuline pour effectuer l'injection, et qu'il s'agit de la bonne préparation.
- Nettoyez la membrane de caoutchouc de la cartouche Penfill[®] ainsi que le point d'injection avec un produit antiseptique adéquat, tel que de l'alcool, puis laissez sécher.
- Retirez la languette de papier de l'aiguille NovoFine[®] ou NovoTwist[®] et fixez solidement celle-ci sur le dispositif d'injection d'insuline Novo Nordisk. Retirez les capuchons interne et externe de l'aiguille.
- Pour les suspensions d'insuline, agitez soigneusement la cartouche Penfill[®] de haut en bas à au moins dix reprises (sauf Novolin[®] **ge** Toronto Penfill[®], qui contient une solution claire) jusqu'à ce que le liquide qu'elle contient soit uniformément blanc et trouble, avant de l'insérer dans le dispositif d'injection d'insuline Novo Nordisk. La bille de verre dans la cartouche doit se déplacer d'une extrémité à l'autre durant le mélange.
- Avant chaque injection, agitez soigneusement le dispositif d'injection d'insuline Novo Nordisk muni d'une cartouche de haut en bas à au moins dix reprises (sauf Novolin[®] **ge** Toronto, qui contient une solution claire), jusqu'à ce que le liquide soit uniformément blanc et trouble. La bille de verre dans la cartouche doit se déplacer d'une extrémité à l'autre de la cartouche durant le mélange.
- Lors d'une injection à l'aide d'un dispositif d'injection d'insuline Novo Nordisk, laissez l'aiguille sous la peau pendant au moins 6 secondes. Maintenez le bouton-poussoir complètement enfoncé jusqu'à ce que l'aiguille soit retirée de la peau afin de s'assurer que l'injection est effectuée correctement et de limiter les risques d'écoulement de sang ou d'autres liquides corporels dans l'aiguille ou le réservoir d'insuline.
- Les aiguilles NovoFine[®] et/ou NovoTwist[®] doivent être retirées après chaque injection puisque les changements de température ambiante peuvent causer l'expulsion d'une partie du liquide contenu dans la cartouche. Pour les suspensions d'insuline, une perte du liquide surnageant entraîne une augmentation de la concentration (c'est-à-dire du dosage) de l'insuline dans la cartouche et fausse l'exactitude des doses.

Les cartouches Novolin[®] **ge** Penfill[®] sont conçues pour être utilisées avec les dispositifs d'injection d'insuline Novo Nordisk et avec les aiguilles NovoFine[®] et/ou NovoTwist[®].

Les aiguilles NovoFine[®] et/ou NovoTwist[®] sont conçues pour être utilisées avec les dispositifs d'injection d'insuline Novo Nordisk.

L'administration de Novolin[®] **ge** Toronto se fait généralement par injection sous-cutanée dans la paroi abdominale. Les cuisses, les fesses et la région deltoïdienne peuvent également servir de points

d'injection. L'injection sous-cutanée dans la paroi abdominale permet une absorption plus rapide qu'aux autres points d'injection.

L'administration de Novolin[®] **ge** NPH se fait généralement par injection sous-cutanée dans la cuisse. La paroi abdominale, les fesses et la région deltoïdienne peuvent également servir de points d'injection. L'injection sous-cutanée dans la cuisse permet une absorption plus lente et stable qu'aux autres points d'injection.

L'administration des préparations d'insuline prémélangée Novolin[®] **ge** se fait généralement par injection sous-cutanée dans la cuisse ou dans la paroi abdominale. Les fesses et la région deltoïdienne peuvent également servir de points d'injection. L'injection sous-cutanée dans la paroi abdominale permet une absorption plus rapide qu'aux autres points d'injection.

SURDOSAGE

L'administration d'une quantité excessive d'insuline peut provoquer une hypoglycémie et, particulièrement si elle est administrée par voie intraveineuse, une hypokaliémie. Une hypoglycémie peut se produire à la suite d'une dose excessive d'insuline par rapport aux aliments consommés, à la dépense énergétique ou aux deux. L'omission d'un repas ou une activité physique intense et imprévue peut causer une hypoglycémie. Les symptômes de l'hypoglycémie peuvent apparaître de façon soudaine. Ils peuvent comprendre des sueurs froides, une peau pâle et froide, de la fatigue, de la nervosité et des tremblements, de l'anxiété, un épuisement ou une faiblesse inhabituels, de la confusion, des difficultés de concentration, de la somnolence, une faim excessive, des troubles de la vision, des maux de tête, des nausées et des palpitations. Une hypoglycémie grave peut entraîner un évanouissement ou des convulsions, et se révéler fatale.

Les épisodes d'hypoglycémie légers se traitent par l'administration orale de glucose ou de produits sucrés. Il est par conséquent recommandé aux patients diabétiques de toujours transporter une sucrerie avec eux.

Les épisodes d'hypoglycémie graves qui entraînent un évanouissement se traitent avec une dose de glucagon (0,5 à 1 mg) administrée par voie intramusculaire ou sous-cutanée par une personne ayant reçu une formation à cet effet, ou avec une injection intraveineuse de glucose administrée par un professionnel de la santé. Il faut également administrer du glucose par voie intraveineuse si le patient ne répond pas au glucagon dans un délai de 10 à 15 minutes. Il est recommandé de faire ingérer des glucides au patient dès qu'il a repris connaissance en vue d'éviter une rechute. Advenant une hypokaliémie, il faut prendre les mesures appropriées pour la corriger.

Pour traiter une surdose soupçonnée, communiquez avec le centre antipoison de votre région.

MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Mode d'action

L'activité principale de Novolin[®] **ge** Toronto, de Novolin[®] **ge** NPH, de Novolin[®] **ge** 30/70, de Novolin[®] **ge** 40/60 et de Novolin[®] **ge** 50/50 consiste à réguler le métabolisme du glucose. Ces insulines réduisent la glycémie en se fixant sur les récepteurs des cellules musculaires et adipeuses pour favoriser le captage du glucose et en inhibant simultanément la libération de glucose par le foie.

Pharmacodynamique

Novolin[®] **ge** Toronto – insuline à action rapide. Une fois injectée, cette insuline commence à agir dans un délai de 30 minutes. Son effet atteint un maximum de 1,5 à 3,5 heures après l'injection et dure environ de 7 à 8 heures.

Novolin[®] **ge** NPH – insuline à action intermédiaire. Une fois injectée, cette insuline commence à agir dans un délai de 1,5 heure. Son effet atteint un maximum entre 4 et 12 heures après l'injection et dure environ 24 heures.

Préparations d'insuline prémélangée Novolin[®]ge – insuline à action double. Une fois injectée, cette insuline commence à agir dans un délai de 30 minutes. Son effet atteint un maximum de 2 à 8 heures après l'injection et dure jusqu'à 24 heures.

Le profil pharmacodynamique est similaire chez les enfants et les adolescents.

Pharmacocinétique

La demi-vie de l'insuline dans la circulation sanguine est de quelques minutes. Par conséquent, le profil de l'effet en fonction du temps d'une préparation d'insuline est déterminé uniquement par ses caractéristiques d'absorption.

Plusieurs facteurs (dose d'insuline, voie et point d'injection, épaisseur du tissu adipeux sous-cutané, type de diabète) influent sur ce processus. La pharmacocinétique de l'insuline affiche donc une grande variabilité intra-individuelle et inter-individuelle.

En général, l'absorption des produits Novolin[®]ge administrés par voie sous-cutanée varie selon le point d'injection. L'absorption la plus rapide est obtenue si l'injection est effectuée dans la paroi abdominale, et l'injection dans la cuisse donne lieu à l'absorption la plus lente. Un profil pharmacocinétique après l'injection sous-cutanée indique ce qui suit :

	Novolin[®]ge Toronto	Novolin[®]ge NPH	Novolin[®]ge (insuline prémélangée)
Délai d'action	0,5 heure	1,5 heure	0,5 heure
Maximum	1,5 à 3,5 heures	4 à 12 heures	2 à 8 heures
Durée	environ 7 à 8 heures	environ 24 heures	jusqu'à 24 heures

Absorption :

Novolin[®]ge Toronto

La concentration plasmatique maximale est atteinte de 1,5 à 2,5 heures après l'injection sous-cutanée.

Novolin[®]ge NPH

La concentration plasmatique maximale est atteinte de 2 à 18 heures après l'injection sous-cutanée.

Préparations d'insuline prémélangée Novolin[®]ge

Le profil d'absorption est propre au mélange d'insulines à action rapide et prolongée. La concentration plasmatique maximale de l'insuline à action rapide est atteinte de 1,5 à 2,5 heures après l'injection sous-cutanée.

Distribution

Novolin[®]ge Toronto, Novolin[®]ge NPH et préparations d'insuline prémélangée Novolin[®]ge.

Aucun lien fort avec les protéines plasmatiques n'a été observé, à l'exception des anticorps anti-insuline en circulation (lorsqu'ils sont présents).

Métabolisme

Novolin[®]ge Toronto, Novolin[®]ge NPH et préparations d'insuline prémélangée Novolin[®]ge.

L'insuline humaine est dégradée par une protéase ou d'autres enzymes qui dégradent l'insuline, et possiblement par une protéine disulfure isomérase. Un certain nombre de sites de clivage (hydrolyse) ont été proposés sur la molécule d'insuline humaine. Aucun des métabolites produits n'est actif.

Élimination

La demi-vie terminale est déterminée par le taux d'absorption à partir du tissu sous-cutané. La demi-vie terminale ($t_{1/2}$) est donc une mesure de l'absorption terminale plutôt que de l'élimination proprement dite de l'insuline dans le plasma (l'insuline a une $t_{1/2}$ de quelques minutes dans la circulation sanguine).

Novolin[®]ge Toronto

Les essais ont montré une $t_{1/2}$ de 2 à 5 heures environ.

Novolin[®]ge NPH et préparations d'insuline prémélangée

Les essais ont montré une $t_{1/2}$ de 5 à 10 heures environ.

Populations particulières et états pathologiques

Il n'existe pas de données sur la pharmacocinétique des produits Novolin[®]ge pour les populations particulières. L'indication approuvée couvre le « traitement des personnes diabétiques ayant besoin d'insuline » (voir la section INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE) sans égard à l'âge, au sexe ou à l'origine ethnique des patients.

La posologie est déterminée par le médecin en fonction des besoins de chaque patient. Une altération des fonctions rénale ou hépatique peut toutefois réduire les besoins en insuline.

ENTREPOSAGE ET STABILITÉ

Lorsque les produits Novolin[®]ge ne sont pas utilisés, ils doivent être conservés au réfrigérateur entre 2 °C et 10 °C. Ils ne doivent pas être placés dans le congélateur, ni près de celui-ci ou de l'élément réfrigérant. Ne les congélez pas. Les préparations d'insuline qui ont été congelées ne doivent pas être utilisées.

Après avoir retiré les fioles de Novolin[®]ge NPH et de Novolin[®]ge 30/70 du réfrigérateur, il est recommandé de les laisser atteindre la température ambiante avant de remettre l'insuline en suspension conformément aux directives portant sur la première utilisation.

Après avoir retiré du réfrigérateur Novolin[®]ge NPH (cartouche Penfill[®]) et les préparations d'insuline prémélangée Novolin[®]ge (cartouche Penfill[®]), soit Novolin[®]ge 30/70, Novolin[®]ge 40/60 et Novolin[®]ge 50/50, il est recommandé de les laisser atteindre la température ambiante avant de remettre l'insuline en suspension conformément aux directives portant sur la première utilisation.

Pendant la période d'utilisation : Ne les réfrigérez pas. Ne conservez pas Novolin[®]ge à plus de 25 °C (fiole) ou de 30 °C (Penfill[®]).

Une cartouche Novolin[®]ge Penfill[®] utilisée dans un dispositif d'injection d'insuline Novo Nordisk ou transportée à titre de rechange peut être conservée jusqu'à un mois à la température ambiante (moins de 30 °C). Les dispositifs d'injection d'insuline Novo Nordisk doivent être conservés à la température ambiante lorsqu'ils sont en cours d'utilisation.

Conservez les fioles et les cartouches dans leur emballage afin de protéger l'insuline de la lumière. Laissez le capuchon sur les cartouches Penfill[®] afin de protéger l'insuline de la lumière. Ne les exposez pas à une chaleur excessive ni à la lumière.

N'utilisez pas l'insuline après la date de péremption imprimée sur l'emballage.

INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION

Utilisation intraveineuse : les solutions de perfusion qui contiennent 0,9 % de chlorure de sodium, 5 % de dextrose ou 10 % de dextrose et 40 mmol/L de chlorure de potassium dans des sacs pour perfusion intraveineuse en polypropylène pour l'administration intraveineuse de Novolin[®]ge Toronto à des concentrations situées entre 0,05 UI/mL et 1,0 UI/mL restent stables durant 24 heures à la température ambiante. Malgré tout, une certaine fraction d'insuline est absorbée par le matériel du sac au début de la perfusion. La glycémie doit donc être mesurée durant une perfusion d'insuline.

Penfill® : Les cartouches doivent être utilisées uniquement avec des produits compatibles afin de garantir une utilisation sécuritaire et efficace.

Penfill® : Les aiguilles ainsi que les cartouches Novolin® **ge** Penfill® ne doivent pas être partagées. Les cartouches ne doivent pas être remplies de nouveau.

Les préparations d'insuline qui ont été congelées ne doivent pas être utilisées.

Les solutions d'insuline ne doivent pas être utilisées si elles ne sont pas limpides et incolores.

Les suspensions d'insuline ne doivent pas être utilisées si elles ne sont pas uniformément blanches et troubles après avoir été remises en suspension.

Novolin® **ge** ne doit pas être utilisé avec des pompes pour perfusion automatique continue d'insuline.

Penfill® : Il faut indiquer au patient de jeter l'aiguille après chaque injection.

Penfill® : En cas d'urgence (hospitalisation ou mauvais fonctionnement d'un stylo), Novolin® **ge** Toronto peut être aspiré à partir d'une cartouche au moyen d'une seringue pour insuline de 100 U.

Après avoir retiré Novolin® **ge** NPH ou Novolin® **ge** 30/40/60 (fiole, Penfill®) du réfrigérateur, il est recommandé de les laisser atteindre la température ambiante avant de remettre l'insuline en suspension conformément aux directives portant sur la première utilisation.

FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

Les préparations Novolin® **ge** (insuline biosynthétique humaine) sont offertes en fioles de 10 mL et en cartouches Penfill® de 3 mL. Les préparations Novolin® **ge** sont offertes dans les formats suivants :

Fioles de 10 mL	Cartouches Penfill® de 3,0 mL
Novolin® ge Toronto	Novolin® ge Toronto
Novolin® ge NPH	Novolin® ge NPH
Novolin® ge 30/70	Novolin® ge 30/70
	Novolin® ge 40/60
	Novolin® ge 50/50

Les dispositifs d'injection d'insuline Novo Nordisk sont conçus pour être utilisés avec les cartouches d'insuline Novolin® **ge** Penfill® et les aiguilles NovoFine® et/ou NovoTwist®.

Penfill® : Les aiguilles et les cartouches Novolin® **ge** Penfill® du dispositif d'injection d'insuline Novo Nordisk ne doivent jamais être partagées, même si l'aiguille a été changée.

Ingrédients non médicinaux :

Novolin® **ge** Toronto

Glycérol, 3-méthylphénol, chlorure de zinc et eau pour injection. De l'hydroxyde de sodium ou de l'acide chlorhydrique peuvent être ajoutés pour ajuster le pH.

Novolin® **ge** NPH

Phosphate disodique dihydraté, glycérol, 3-méthylphénol, phénol, sulfate de protamine, chlorure de zinc et eau pour injection. De l'hydroxyde de sodium ou de l'acide chlorhydrique peuvent être ajoutés pour ajuster le pH.

Novolin[®] **ge** 30/40/50

Phosphate disodique dihydraté, glycérol, 3-méthylphénol, phénol, sulfate de protamine, chlorure de zinc et eau pour injection. De l'hydroxyde de sodium ou de l'acide chlorhydrique peuvent être ajoutés pour ajuster le pH.

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

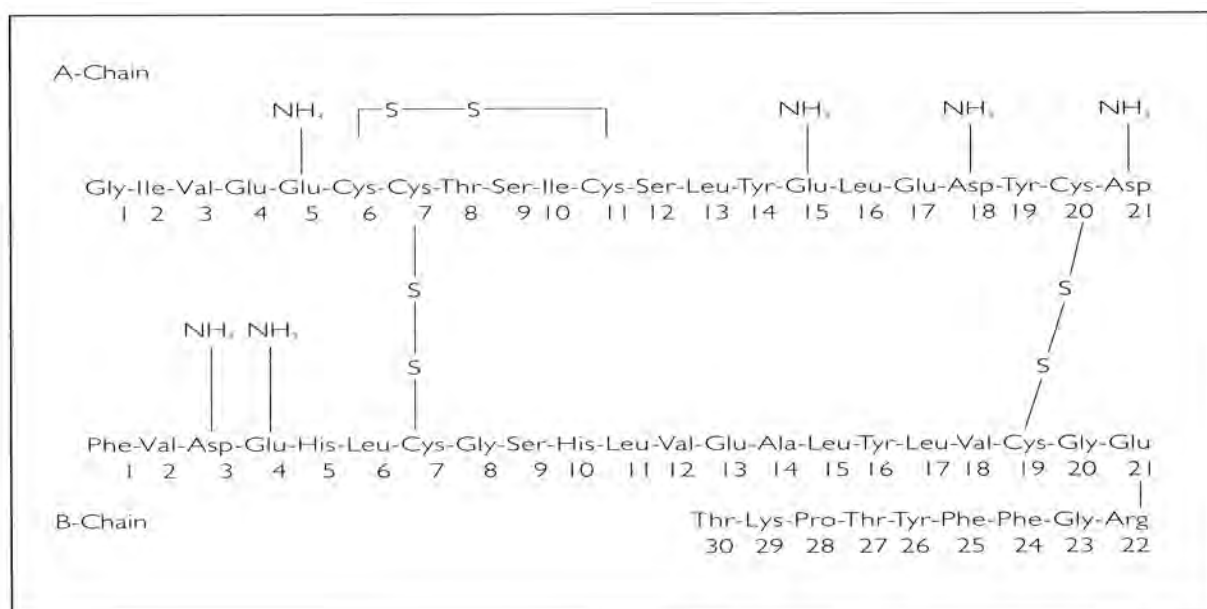
Substance médicamenteuse

Dénomination commune : Insuline biosynthétique humaine

Formule moléculaire
et masse moléculaire : $C_{257} H_{383} N_{65} O_{77} S_6$, environ 6 000

Formule développée :

Figure 1 : Insuline humaine – structure moléculaire



Propriétés physicochimiques

Description :

Novolin[®]ge Toronto est une solution aqueuse, limpide et incolore d'insuline humaine.

Novolin[®]ge NPH est une suspension aqueuse, trouble et blanche d'insuline humaine.

Les préparations d'insuline prémélangée Novolin[®]ge sont des suspensions aqueuses, troubles et blanches d'insuline humaine.

Une UI (unité internationale) correspond à 0,035 mg d'insuline humaine anhydre.

L'homogénéité de Novolin[®]ge (insuline biosynthétique humaine) a été confirmée par une analyse des acides aminés, une électrophorèse discontinue, une chromatographie sur gel et une chromatographie liquide haute performance en phase inverse.

La structure de Novolin[®]ge a été confirmée par une séparation des constituants, la composition en acides aminés, une dégradation enzymatique et une dégradation d'Edman.

Caractéristiques du produit

L'insuline biosynthétique humaine Novolin[®]ge est produite par la technique de l'ADN recombinant, avec *Saccharomyces cerevisiae* (levure de boulangerie). Durant la fermentation, cet organisme sécrète un précurseur de l'insuline à une seule chaîne peptidique, directement dans le milieu de croissance. Une réaction enzymatique permet de convertir le précurseur de l'insuline en insuline humaine. Cette dernière est ensuite purifiée. Novolin[®]ge est purifié jusqu'à ce qu'aucun peptide immunoréactif provenant de *Saccharomyces cerevisiae* ne puisse être décelé par un dosage immunoenzymatique (moins de 1 ppm en poids d'insuline sèche).

ESSAIS CLINIQUES

REMARQUE : Aucun essai clinique n'a été réalisé sur l'insuline humaine depuis 2002.

Données démographiques et méthodologie

Les études cliniques ont été conçues pour comparer l'innocuité et l'efficacité de Novolin[®]ge à celles des insulines Novolin[®] (ss), ainsi que pour évaluer la formation d'anticorps contre *S. cerevisiae*. Afin d'y parvenir, une technique ELISA très sensible a été mise au point. Le sérum de 216 volontaires en bonne santé sans antécédent d'atopie a été utilisé pour établir un intervalle de référence des anticorps anti-levure et pour servir d'élément de comparaison avec les échantillons obtenus lors des essais cliniques avec Novolin[®]ge.

Quatorze études cliniques sur l'innocuité et l'efficacité de Novolin[®]ge ont été menées. Toutes les études ont duré 12 mois. Au total, 396 patients diabétiques, tous traités auparavant avec Novolin[®] (ss), ont terminé leur étude respective. L'une de ces études était non contrôlée et séquentielle. Douze études ouvertes, à répartition aléatoire et avec groupes parallèles ont comparé de façon asymétrique Novolin[®]ge et les préparations Novolin[®] (ss) correspondantes à partir d'un protocole similaire. Une étude multicentrique, à double insu, à répartition aléatoire et avec groupes parallèles a comparé de façon asymétrique Novolin[®]ge et les préparations Novolin[®] (ss) correspondantes.

L'innocuité et l'efficacité d'un ensemble de préparations d'insuline prémélangée Novolin[®]ge Toronto et Novolin[®]ge NPH ont été comparées à celles de mélanges individuels d'insuline humaine biosynthétique produits par Eli Lilly dans une étude croisée de 12 semaines, menée auprès de 38 personnes diabétiques ayant besoin d'insuline. La régulation métabolique (indiquée par le taux d'HbA1c), les profils de glycémie en 8 points (suivi en laboratoire ou à la maison), la glycémie à jeun, la fréquence et la gravité des épisodes d'hypoglycémie ainsi que les symptômes ont été enregistrés à des intervalles prédéterminés.

Résultats des études

Aucune différence significative n'a été observée entre les deux groupes en ce qui a trait aux profils moyens de glycémie en 8 points (suivi en laboratoire ou à la maison), à la glycémie à jeun ou à la fréquence des épisodes d'hypoglycémie aux semaines 6 et 12 (permutation et fin). La régulation métabolique, indiquée par le taux d'HbA1c, est demeurée la même dans les deux groupes, indépendamment de l'ordre des traitements, et aucune différence significative n'a été observée entre les deux groupes aux semaines 6 et 12.

Deux études menées auprès de 12 volontaires en bonne santé ont permis d'évaluer la bioéquivalence de quatre préparations d'insuline prémélangée Novolin[®]ge et de mélanges frais de Novolin[®]ge Toronto et de Novolin[®]ge aux proportions similaires. Dans chacune de ces études, les concentrations sériques d'insuline immunoréactive, de peptides C et de glucose ont été comparées après une injection de 12 unités d'insuline, selon un modèle croisé à quatre permutations réalisé avec répartition aléatoire. Elles ont permis de confirmer l'existence d'une bioéquivalence entre les quatre préparations de Novolin[®]ge et les mélanges comparables de Novolin[®]ge Toronto et de Novolin[®]ge NPH selon le T_{max}, la C_{max} et l'ASC.

Lors de ces deux études, certains patients ont connu des épisodes d'hypoglycémie après l'injection

d'insuline, notamment dans l'étude portant sur Novolin[®] ge 40/60 et Novolin[®] ge 50/50. Toutefois, aucune différence n'a été notée en ce sens entre les insulines prémélangées et les mélanges frais. Il ne s'agissait pas d'une surprise étant donné la proportion d'insuline normale administrée et le fait que les sujets étaient à jeun.

PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

Pharmacologie animale

Novolin[®] ge (insuline biosynthétique humaine) a été testé avec plusieurs modèles pharmacologiques afin d'exclure les effets indésirables différents de ceux susceptibles d'apparaître avec Novolin[®], insuline semi-synthétique (ss) humaine. Dans une série de tests similaires, Novolin[®] (ss) a été comparé à une insuline porcine de pureté équivalente, à raison de doses allant jusqu'à 50 U/kg. Le tableau qui suit présente les systèmes cibles sur lesquels ont porté les deux comparaisons pour les différents modèles.

Tableau 2 : Modèles pharmacologiques animaux utilisés pour exclure les effets indésirables de Novolin[®] ge différents de ceux susceptibles d'apparaître avec Novolin[®] (ss)

Système cible	Modèle pharmacologique		Effets secondaires (Oui/Non)	
			Novolin [®] ge comparé à Novolin [®] (ss)	Novolin [®] (ss) comparé à une insuline porcine
1. Système nerveux central	Souris	Ataxie (animex et rotarod) et potentialisation de la narcose	Oui	Oui
2. Système nerveux autonome	Chat	Transmission ganglionnaire	Non	Non
3. Transmission neuromusculaire	Rat	Nerf tibial-muscle gastrocnémien (préparation)	Non	Non
4. Système cardiovasculaire	Chat	Hémodynamique générale, respiration et ECG	Non	Non
	Rat (conscient)	Tension artérielle	Non	Non
5. Reins	Rat	Diurèse et antidiurèse	Non	Oui
6. Foie	Porc	Épreuve à la bromesulfonephtaléine	Non	Non
7. Glycémie	Rat	Effets sur le diabète induit par la streptozocine	Oui	Oui
8. Préparations de muscle lisse isolé	Cochon d'Inde	Stimulation de l'iléon (acétylcholine, histamine, sérotonine et nicotine)	Non	Non
	Cochon d'Inde	Stimulation du canal déférent à la noradrénaline (concentration des insulines 50 U/l)	Non	Non

Des effets ont été observés pour deux des tests (1 et 7) visant à comparer Novolin[®] ge et Novolin[®] (ss). Des effets ont également été notés dans le test 5 comparant Novolin[®] (ss) et l'insuline porcine. Ces

effets s'expliquent peut-être par la dose administrée et par de légères différences dans le protocole expérimental. Dans tous les cas, ces effets ont été les mêmes pour les deux préparations d'insuline comparées. D'autres tests n'ont révélé aucun effet avec les préparations d'insuline comparées. L'immunogénicité de Novolin[®] **ge** a été comparée à celle de Novolin[®] (ss). L'immunisation chez les lapins a été réalisée au moyen d'injections de 20 UI dans un adjuvant incomplet de Freund. Aucune différence significative sur le plan statistique n'a été signalée entre l'immunogénicité de Novolin[®] **ge** et celle de Novolin[®] (ss).

Pharmacologie humaine

Owens a comparé la biodisponibilité de l'insuline semi-synthétique Novolin-Toronto[®] à celle de Novolin[®] **ge** Toronto après une injection sous-cutanée chez 10 hommes volontaires en bonne santé. L'étude a été menée avec des préparations d'insuline de 40 et 100 unités. Les sujets ont participé à quatre journées d'étude, avec une période d'environ une semaine entre chaque journée. Ils ont reçu, selon un ordre aléatoire, 0,1 UI/kg de poids corporel des préparations suivantes : Novolin[®] **ge** Toronto à 40 UI/mL, Novolin[®] **ge** Toronto à 100 UI/mL et les préparations équivalentes de Novolin[®] (ss). Une période de jeûne de 10 heures a précédé chaque journée d'étude. Seuls les résultats obtenus pour les doses de 100 unités ont été pris en compte. Aucune différence statistiquement significative n'a été observée entre les profils d'insuline et de glycémie plasmatiques des deux préparations d'insuline à la suite des injections sous-cutanées; les concentrations de glucose et d'insuline immunoréactive étaient pratiquement les mêmes. Par ailleurs, tous les sujets ont bien toléré les deux préparations, et aucun effet indésirable n'a été signalé.

Tableau 3 : Modèle pharmacologique humain utilisé pour exclure les effets indésirables de Novolin[®] **ge différents de ceux susceptibles d'apparaître avec Novolin[®] (ss)**

Système cible	Modèle pharmacologique		Effets secondaires (Oui/Non)	
			Novolin [®] ge comparé à Novolin [®] (ss)	Novolin [®] (ss) comparé à une insuline porcine
Thrombocytes	Humain	Agrégation <i>in vitro</i> (concentrations jusqu'à 7,3 U/mL)	Non	Non

TOXICOLOGIE

Toxicité pour les animaux

Tableau 4 : Résultats des études de toxicité chez les animaux

	Espèces animales			
	Souris et rats	Rats	Lapins	Beagles
Objectif	Comparaison de Novolin [®] ge (insuline biosynthétique humaine) et de Novolin [®] (ss) (insuline semi-synthétique humaine)	Comparaison de Novolin [®] ge (insuline biosynthétique humaine) et de Novolin [®] (ss) (insuline semi-synthétique humaine)		Injection de 3,0 U/kg/jour sur une période de 13 semaines
Voie	Sous-cutanée	Sous-cutanée	Intramusculaire	Sous-cutanée
Schéma posologique	Courte durée	4 semaines		13 semaines
Résultats	Aucune différence entre Novolin [®] ge et Novolin [®] (ss)	Aucune différence entre Novolin [®] ge et Novolin [®] (ss)		Aucun signe de toxicité

L'irritation locale observée chez les lapins après les injections intramusculaires de Novolin[®]ge était semblable à celle provoquée par la solution saline isotonique.

Selon les études réalisées, Novolin[®]ge est apyrogène.

Cancérogénicité

Les données précliniques découlant des études traditionnelles sur le potentiel cancérogène révèlent que Novolin[®]ge ne présente aucun danger particulier pour l'humain.

Mutagénicité

Novolin[®]ge ne présente pas d'activité mutagène selon les résultats d'une série de tests sensibles. Les données précliniques découlant des études traditionnelles sur la génotoxicité révèlent que Novolin[®]ge ne présente aucun danger particulier pour l'humain.

RÉFÉRENCES

1. Berne, C. (Communication personnelle, 1988). Disponible auprès de Novo Nordisk Canada Inc.
2. Betteridge, D.J., Scarpello, J.H.B., Bingle, J., Fox, C., Burden, A.C., Holman, R.R. (Communication personnelle, 1988). Disponible auprès de Novo Nordisk Canada Inc.
3. Blohmè, G. (Communication personnelle, 1988). Disponible auprès de Novo Nordisk Inc.
4. Christiansen, J.S. et coll. (Communication personnelle, 1988). Disponible auprès de Novo Nordisk Canada Inc.
5. Dewland, P., Feldstedt, S. (Communication personnelle, 1989). Disponible auprès de Novo Nordisk Canada Inc.
6. Dewland, P., Feldstedt, S. (Communication personnelle, 1989). Disponible auprès de Novo Nordisk Canada Inc.
7. Fahlèn, M. (Communication personnelle, 1988). Disponible auprès de Novo Nordisk Canada Inc.
8. Jervell, J., Paus, P. (Communication personnelle, 1988). Disponible auprès de Novo Nordisk Canada Inc.
9. Krönke, H. (Communication personnelle, 1988). Disponible auprès de Novo Nordisk Canada Inc.
10. Laursen, H.B. et coll. (Communication personnelle, 1988). Disponible auprès de Novo Nordisk Canada Inc.
11. Mies, R. (Communication personnelle, 1988). Disponible auprès de Novo Nordisk Canada Inc.
12. Owens, D.R. (Communication personnelle, 1988). Bioavailability study comparing "semi-synthetic" and "genetic-engineered" soluble human insulin preparations in normal subjects. Disponible auprès de Novo Nordisk Canada Inc.
13. Parving, H.H. (Communication personnelle, 1988). Disponible auprès de Novo Nordisk Canada Inc.
14. Pedersen, L., Jensen, I. (1987). Novo Research Institute: Determination of IgG antibodies against *Saccharomyces cerevisiae* by an ELISA method. Disponible auprès de Novo Nordisk Inc.
15. Prange, A. (Communication personnelle, 1988). Disponible auprès de Novo Nordisk Canada Inc.
16. Rosak, C. (Communication personnelle, 1988). Disponible auprès de Novo Nordisk Canada Inc.
17. Schöenberger, Weinges, K.F. (Communication personnelle, 1988). Disponible auprès de Novo Nordisk Canada Inc.
18. Sjöberg, S., Wahrenberg, H., Gunnarsson, R. (Communication personnelle, 1988). Disponible auprès de Novo Nordisk Canada Inc.
19. Gardiner, R., Hanna, A., Hunt, J. Ross, S., Tan, M. (Communication personnelle, 1987). A multicentre open and double-blind study of semi-synthetic human insulin (Novolin[®]) in insulin-requiring Type I diabetic patients previously maintained on mixed beef/pork insulin preparations. *Diabetes*, mai 1988, Vol. 37, Suppl. 1; p. 975.
20. Beauregard, H., Halle, J.P., (1990) Final Report, An open, randomized, crossover study comparing individual mixtures of biosynthetic regular and NPH insulin (Humulin-Eli Lilly), with a series of premixed biosynthetic insulins.

21. (Novolin-Novo Nordisk) in Penfill, in insulin requiring diabetic patients. *Diabetes*, mai 1991, Suppl. 1.
22. Burge, C., Cuggy, C. (1988). Patient acceptance of a new dial-a-dose insulin pen delivery system. *Diabetes*, 37 (Suppl. 1): 135A.
23. Gardiner, R., Hramiak, I., Leiter, L., Schiffrin, A., Silver, R., Towes, N. (1991). Final Report, An open, randomized, transfer study comparing individual mixtures of Novo Nordisk beef/pork insulins with a series of premixed Novolin[®]ge insulins in Penfill. Disponible auprès de Novo Nordisk Canada Inc.
24. Adeniyi-Jones, R., Jones, R.H., Barnes, D.G., Gerlis, L.S., Sonksen, P.H., (1983). Porcine and Human Insulin (Novo): Comparison of their metabolism and hypoglycaemic activity in normal man. *Diabetes Care*; 6(1); mars-avril; 9-12.
25. Ebihara, A., Kondo, K., Ohashi, K., Kosaka, K., Kuzuya, T., Matsuda, A. (1983). Comparative clinical pharmacology of Human Insulin (Novo) and porcine insulin in normal subjects. *Diabetes Care*; 6(1); mars-avril; 17-22.
26. Gyaram, H. et Botterman, P. Comparative investigations of the pharmacokinetics and pharmacodynamics of four human insulin preparations with their respective pork insulins. (Résumé). *Diabetes* 32; Supplement 1; 159A (1983).
27. Home, P.D., Massi-Benedetti, M., Shepherd, G.A.A., Hanning, I., Alberti, K.G.M.M., Owens, D.R. (1982). A comparison of the activity and disposal of semi-synthetic human insulin and porcine insulin in normal man by the glucose clamp technique. *Diabetologia*; 22: 41-5.
28. Laube, H., Velcovsky, H.G., Federlin, K. (1981). Semisynthetisches Human-Insulin: Vergleichende Untersuchung über Stoffwechseleffekte beim Menschen *Akt. Endokrin.*; 2: 102.
29. Owens, D.R., Jones, M.K., Hayes, T.M., Heding, L.G., Alberti, K.G.M.M., Home, P.D., Burrin, J.M., Newcombe, R.G. (1981). Human insulin: study of safety and efficacy in man. *Br. Med. J.*; 282: 1264-6.
30. Owens, D.R., Jones, M.K., Hayes, T.M., Heding, L.G., Alberti, K.G.M.M., Home, P.D., Burrin, J.M. (1981). Comparative study of subcutaneous intramuscular and intravenous administration of human insulin. *Lancet*; 2: 118-22.
31. Owens, D.R., Jones, M.K., Birtwell, A.J., Jones, I.R., Hayes, T.M., Heding, L.G., Vrlund, C., Alberti, K.G.M.M., Home, P.D. (1982). A study of comparative safety and efficacy of neutral soluble human (semi-synthetic) and porcine mono-component insulin in non-diabetic subjects. *Diab. and Metab.*; 8(2): 155-8.
32. Owens, D.R., Heding, L.G., Birtwell, A.J., Jones, I.R., Home, P.D., Luzio, S.D. (1983). Clinical studies with semi-synthetic human insulin. Sakamoto, N. et K.G.M.M. Alberti, dir. Current and Future Therapies with Insulin; 90-97. *Excerpta Medica*, Amsterdam-Oxford-Princeton.
33. Owens, D.R. (1986). Insulin preparations with prolonged effect in human insulin: clinical pharmacological studies in normal man; 134-70. MTP Press Limited, Lancaster/Boston/The Hague/Dordrecht.
34. Owens, D.R. (1986). 'Long-acting' insulin preparations in human insulin: clinical pharmacological studies in normal man; 170-7. MTP Press Limited, Lancaster/Boston/The Hague/Dordrecht.
35. Sundermann, S., Hauff, C., Cuppers, H.J., Broermann, C., Schutte, M., Berger, M. (1981). Absorptionskinetik unter biologische Aktivität von semisynthetischem Human-Insulin (Novo).

(Résumé). *Akt. Endokrin*; 2: 116 et données internes de Novo Industri A/S

36. Becker KL: Principles and Practice of Endocrinology and Metabolism, Troisième édition 2001 et Lindholm A et coll. Immune responses to insulin aspart. *Diabetes Care* 2002; 25: 876-82.
37. Amiel, S.A. Insulin injection treatment and its complications. Dans : Pickup, J. et Williams, G. (éditeurs). *Textbook of Diabetes*. Oxford, 1997; 33.1-33.20.
38. American Diabetes Association. Insulin Administration. *Diabetes Care* 1998; 21; S72-75.
39. Gittoes, N.J.L., Kendall, M.J., Ferner, R.E. Drugs and diabetes mellitus. Dans : Pickup J. et Williams G. (éditeurs). *Textbook of Diabetes*. Oxford, 1997; 69.1-69.12.
40. Frier, B.M. Hypoglycaemia in diabetes mellitus. Dans : Pickup, J. et Williams G. (éditeurs). *Textbook of Diabetes*. Oxford, 1997; 40.1-40.23.

LISEZ CE DOCUMENT POUR ASSURER UNE UTILISATION SÉCURITAIRE ET EFFICACE
DE VOTRE MÉDICAMENT

RENSEIGNEMENTS POUR LES PATIENTS SUR LE MÉDICAMENT

Novolin[®]ge Toronto
Insuline injectable
Insuline biosynthétique humaine
Penfill[®]/fiolle

Veillez lire le présent feuillet attentivement avant de commencer à prendre Novolin[®]ge Toronto et chaque fois que vous renouvelez l'ordonnance. Ce feuillet n'est qu'un résumé et ne donne donc pas tous les renseignements au sujet de ce médicament. Parlez à votre professionnel de la santé de votre état de santé et de votre traitement, et demandez-lui si de nouveaux renseignements sont disponibles au sujet de Novolin[®]ge Toronto.

Ce médicament vous a été personnellement prescrit et ne doit pas être administré à d'autres personnes. Il pourrait leur nuire, même si les symptômes qu'elles présentent sont les mêmes que les vôtres.

Si les effets secondaires s'aggravent ou si vous présentez d'autres effets secondaires que ceux énumérés dans ce feuillet, veuillez en informer votre médecin, votre infirmière éducatrice en diabète ou votre pharmacien. Si vous éprouvez de la difficulté à lire ce feuillet, demandez à un membre de votre famille ou à un ami de vous aider.

Mises en garde et précautions importantes

- L'hypoglycémie est l'effet indésirable le plus fréquent des produits à base d'insuline, y compris de Novolin[®]ge.
- Une réaction hypoglycémique ou hyperglycémique qui n'est pas prise en charge peut entraîner un évanouissement, un coma et même la mort.
- On recommande à tous les patients diabétiques de surveiller leur glycémie.
- Tout changement d'insuline doit être effectué avec prudence et uniquement sous surveillance médicale. Il est possible que la dose doive être ajustée.
- Novolin[®]ge Toronto doit être administré juste avant les repas en raison de sa rapidité d'action (le début du repas ne doit pas avoir lieu plus de 30 minutes après l'injection).
- Novolin[®]ge Toronto ne doit pas être utilisé s'il n'est pas limpide et incolore. En raison du risque de précipitation dans certains cathéters, il est recommandé de ne pas utiliser Novolin[®]ge Toronto avec les pompes à perfusion d'insuline.

Pourquoi Novolin[®]ge Toronto est-il utilisé?

- Le traitement des patients atteints de diabète sucré qui ont besoin d'insuline pour maîtriser l'hyperglycémie (un taux élevé de sucre dans le sang).

Comment Novolin[®]ge Toronto agit-il?

Novolin[®]ge Toronto est une insuline humaine utilisée pour le traitement du diabète.

Novolin[®]ge Toronto est un agent antidiabétique utilisé pour le traitement du diabète sucré. Il permet de réduire le taux de sucre dans le sang et l'urine. Votre médecin vous a prescrit des injections de Novolin[®]ge Toronto afin d'équilibrer votre diabète.

Novolin[®]ge Toronto est une insuline à action rapide. Elle commence à réduire la glycémie environ

30 minutes après l'injection et son effet dure environ 8 heures. Elle est souvent administrée en association avec des insulines dont l'action dure plus longtemps.

Quels sont les ingrédients de Novolin[®]ge Toronto?

Ingrédients médicinaux : L'insuline biosynthétique humaine (ordinaire) constitue l'ingrédient actif de Novolin[®]ge Toronto. La solution injectable Novolin[®]ge Toronto contient de l'insuline biosynthétique humaine fabriquée grâce à la technique de l'ADN recombinant à l'aide de *S. cerevisiae* (levure de boulangerie), puis purifiée à l'aide de méthodes uniques. La structure de l'insuline biosynthétique humaine est identique à celle de l'insuline humaine naturelle.

Ingrédients non médicinaux : Chlorure de zinc, glycérol, 3-méthylphénol, hydroxyde de sodium, acide chlorhydrique, eau pour injection.

Novolin[®]ge Toronto est offert sous les formes posologiques suivantes

Novolin[®]ge Toronto est offert par Novo Nordisk Canada dans les formats suivants :

- Fiole de 10 mL de Novolin[®]ge Toronto
- Cartouche Novolin[®]ge Toronto Penfill[®] de 3 mL

Les cartouches Novolin[®]ge Toronto Penfill[®] sont conçues pour être utilisées avec les dispositifs d'injection d'insuline Novo Nordisk ainsi que les aiguilles NovoFine[®] et/ou NovoTwist[®].

Novo Nordisk ne peut être tenue responsable d'un mauvais fonctionnement dû à l'utilisation de Novolin[®]ge Toronto (cartouches Penfill[®]) avec des produits qui ne répondent pas aux mêmes caractéristiques techniques ou aux mêmes normes de qualité que les aiguilles NovoFine[®] et/ou NovoTwist[®].

N'utilisez pas Novolin[®]ge Toronto si :

- Vous sentez venir une réaction hypoglycémique (taux de sucre trop bas). Consultez la section « *Quels sont les effets secondaires possibles de Novolin[®]ge Toronto?* » pour obtenir de plus amples renseignements sur l'hypoglycémie.
- Vous êtes allergique (hypersensible) à l'insuline biosynthétique humaine, au 3-méthylphénol (métacrésol) ou à tout autre ingrédient que contient cette insuline. Faites attention aux signes de réaction allergique (consultez la section « *Quels sont les effets secondaires possibles de Novolin[®]ge Toronto?* »).
- Avec les pompes à perfusion d'insuline.
- La cartouche Penfill[®] ou le dispositif d'injection d'insuline Novo Nordisk qui contient l'insuline a été échappé, endommagé ou écrasé, car il existe un risque de fuite.
- Le bouchon de protection de la fiole est lâche ou absent. Chaque fiole est munie d'un bouchon protecteur inviolable en plastique. Si vous constatez que le bouchon n'est pas en parfait état, retournez la fiole à votre fournisseur.
- L'insuline n'a pas été entreposée correctement ou a été congelée (consultez la section « *Comment conserver Novolin[®]ge Toronto* »).
- L'insuline n'a pas une apparence limpide et incolore.

Consultez votre professionnel de la santé avant de prendre Novolin[®]ge Toronto, afin de réduire la possibilité d'effets indésirables et pour assurer la bonne utilisation du médicament. Mentionnez à votre professionnel de la santé tous vos problèmes de santé, notamment si :

- Vous éprouvez des problèmes aux reins, au foie, aux glandes surrénales, à la glande thyroïde ou à l'hypophyse. Votre médecin pourrait décider de modifier votre dose d'insuline.
- Vous consommez de l'alcool (y compris du vin et de la bière). Vos besoins en insuline pourraient changer en raison de la hausse ou de la baisse de votre glycémie.
- Vous avez une infection, faites de la fièvre ou avez subi une intervention chirurgicale, car vous pourriez avoir besoin de plus d'insuline que d'habitude.
- Vous avez la diarrhée, êtes pris de vomissements ou mangez moins que d'habitude, car vous pourriez avoir besoin de moins d'insuline que d'habitude.

- Vous faites plus d'exercice que d'habitude ou voulez changer votre alimentation.
- Vous êtes malade, auquel cas vous devez continuer à prendre votre insuline. Vos besoins en insuline pourraient toutefois changer.
- Vous partez à l'étranger : les voyages vers des destinations qui se situent dans un autre fuseau horaire peuvent avoir une incidence sur vos besoins en insuline et sur le moment où vous devez effectuer vos injections. Consultez votre médecin si vous prévoyez un tel voyage.
- Vous êtes enceinte ou prévoyez le devenir, ou si vous allaitez. Consultez votre médecin si tel est votre cas pour obtenir des conseils.
- Vous conduisez un véhicule ou utilisez des outils ou de la machinerie, auxquels cas vous devez porter attention aux signes d'une hypoglycémie. Pendant une réaction hypoglycémique, votre capacité de vous concentrer et de réagir est réduite. N'oubliez pas cette mise en garde dans toutes les situations qui pourraient représenter un risque pour vous ou les autres, par exemple la conduite d'un véhicule ou l'utilisation de machines. Évitez ces activités si les symptômes avant-coureurs d'une hypoglycémie se manifestent.

Discutez avec votre médecin pour savoir si vous devriez cesser de conduire un véhicule ou d'utiliser des machines, en particulier si vous présentez fréquemment des réactions hypoglycémiques ou avez de la difficulté à en reconnaître les symptômes.

Avant de partir en voyage, consultez votre médecin ou votre pharmacien sur la disponibilité de Novolin[®]ge Toronto dans le pays que vous visiterez. Si vous le pouvez, apportez suffisamment de Novolin[®]ge Toronto pour toute la durée du séjour.

Les thiazolidinédiones (classe d'antidiabétiques oraux) prises en association avec de l'insuline peuvent augmenter le risque d'insuffisance cardiaque et d'œdème. Avisez votre médecin dès que vous présentez une enflure localisée (œdème) ou les signes d'une insuffisance cardiaque, comme un essoufflement.

L'hypokaliémie (un taux de potassium trop bas) est l'un des effets secondaires possibles des insulines. Votre risque d'hypokaliémie est plus marqué si vous prenez des médicaments qui font baisser le taux de potassium ou si vous perdez du potassium d'une autre façon, par exemple lors d'une diarrhée.

Informez votre professionnel de la santé de tous les produits de santé que vous prenez, y compris : médicaments, vitamines, minéraux, suppléments naturels et produits de médecine douce.

Les médicaments suivants pourraient interagir avec Novolin[®]ge Toronto :

Certains médicaments ont un effet sur la façon dont le glucose agit dans votre organisme et peuvent influencer vos besoins en insuline. Vous trouverez ci-dessous la liste des médicaments les plus susceptibles d'avoir un effet sur votre insulinothérapie. Avisez votre médecin, votre infirmière éducatrice en diabète ou votre pharmacien des médicaments que vous prenez ou que vous avez pris récemment, y compris les médicaments en vente libre. En particulier, vous devez avertir votre médecin si vous prenez l'un des médicaments mentionnés ci-dessous qui ont un effet sur votre glycémie.

Si vous prenez l'un des médicaments suivants, votre glycémie pourrait chuter (hypoglycémie)

- Autres médicaments pour le traitement du diabète
- Inhibiteurs de la monoamine oxydase (IMAO) (utilisés pour le traitement de la dépression)
- Bêta-bloquants (utilisés pour traiter l'hypertension)
- Inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (ECA) (utilisés pour traiter certains problèmes cardiaques ou l'hypertension)
- Salicylés (utilisés pour soulager la douleur et faire baisser la fièvre)
- Stéroïdes anabolisants (comme la testostérone)
- Sulfamides (utilisés pour traiter les infections)

Si vous prenez l'un des médicaments suivants, votre glycémie pourrait augmenter (hyperglycémie)

- Contraceptifs oraux (la pilule)
- Diurétiques thiazidiques (utilisés pour traiter l'hypertension ou la rétention d'eau excessive)
- Glucocorticoïdes (notamment la cortisone utilisée pour réduire l'inflammation)
- Hormones thyroïdiennes (utilisées pour traiter les troubles de la thyroïde)
- Substances sympathomimétiques (notamment l'épinéphrine [adrénaline] ou le salbutamol et la terbutaline utilisés pour traiter l'asthme)
- Hormone de croissance (médicament stimulant la croissance squelettique et somatique, et exerçant une grande influence sur les processus métaboliques du corps)
- Danazol (médicament agissant sur l'ovulation)

L'octréotide et le lanréotide (utilisés pour le traitement de l'acromégalie, un trouble hormonal rare qui se manifeste généralement chez les adultes d'âge moyen et qui est causé par la production excessive de l'hormone de croissance par l'hypophyse) peuvent faire augmenter ou diminuer votre glycémie.

Les bêta-bloquants (utilisés pour traiter l'hypertension) peuvent affaiblir ou supprimer les symptômes avant-coureurs qui vous aident à reconnaître une hypoglycémie.

Comment prendre Novolin[®]ge Toronto :

Novolin[®]ge Toronto doit être injecté sous la peau (injection sous-cutanée).

Alternez toujours les points d'injection dans une même région pour éviter la formation de bosses (consultez la section « *Quels sont les effets secondaires possibles de Novolin[®]ge Toronto?* »). Les endroits du corps les plus appropriés pour les injections sont l'avant des cuisses, les fesses, la partie avant de la taille (abdomen) ou le haut des bras. L'insuline agira plus rapidement si vous l'injectez au niveau de la taille.

Les fioles de Novolin[®]ge Toronto doivent être utilisées avec des seringues à insuline étalonnées pour 100 UI d'insuline. L'utilisation de seringues inadéquates peut entraîner des erreurs de dose.

Dans certaines circonstances, Novolin[®]ge Toronto peut également être administré par voie intraveineuse par des professionnels de la santé.

Discutez de vos besoins en insuline avec votre médecin et votre infirmière éducatrice en diabète. Ne changez pas d'insuline à moins que votre médecin vous dise de le faire. Suivez attentivement leurs conseils. Le présent feuillet ne présente que des directives d'ordre général.

Si votre médecin vous a fait changer de type ou de marque d'insuline, il devra peut-être ajuster votre dose.

Prenez un repas ou un goûter contenant des glucides dans un délai de 30 minutes après l'injection.

Avant d'utiliser Novolin[®]ge Toronto

- Vérifiez l'étiquette pour vous assurer qu'il s'agit du bon type d'insuline.
- Enlevez le bouchon de protection (fiole).
- Vérifiez toujours la cartouche Penfill[®], notamment le bouchon en caoutchouc (piston). N'utilisez pas la cartouche si vous constatez qu'elle est endommagée ou s'il y a un espace entre le bouchon en caoutchouc et l'étiquette blanche du code à barres. Rappelez-la à votre fournisseur ou communiquez avec Novo Nordisk Canada au 1-800-465-4334 pour obtenir de l'aide. Consultez le guide du dispositif d'injection d'insuline Novo Nordisk pour obtenir de plus amples renseignements.
- Utilisez une aiguille neuve à chaque injection pour prévenir la contamination [Penfill[®]].
- Les cartouches Novolin[®]ge Penfill[®] du dispositif d'injection d'insuline Novo Nordisk ne doivent pas être partagées, même si l'aiguille a été changée. Ne réutilisez pas les aiguilles et ne les partagez pas avec une autre personne (y compris un membre de la famille). Vous éviterez ainsi la transmission d'infections.

Ne remplissez pas de nouveau une cartouche d'insuline Novolin[®]ge Toronto Penfill[®].

Les cartouches Novolin[®]ge Toronto Penfill[®] sont conçues pour être utilisées avec les dispositifs d'injection d'insuline Novo Nordisk et les aiguilles NovoFine[®] et/ou NovoTwist[®], qui font partie du **Système intégré[®]**.

Si votre traitement prévoit l'utilisation de Novolin[®]ge Toronto Penfill[®] et d'une autre insuline contenue dans une cartouche Penfill[®], utilisez deux dispositifs d'injection d'insuline Novo Nordisk, un pour chaque sorte d'insuline.

Par mesure de précaution, ayez toujours avec vous une seringue de rechange et de l'insuline additionnelle au cas où vous perdriez ou endommageriez votre dispositif d'injection d'insuline.

Injection de Novolin[®]ge Toronto uniquement

- Aspirez dans la seringue une quantité d'air équivalant à la dose d'insuline requise.
- Injectez l'air dans la fiole : faites pénétrer l'aiguille dans le bouchon en caoutchouc et appuyez sur le piston.
- Inversez la fiole et la seringue.
- Tirez sur le piston de la seringue pour y faire pénétrer la dose requise d'insuline.
- Retirez l'aiguille de la fiole.
- Assurez-vous qu'il ne reste pas d'air dans la seringue : dirigez la pointe de l'aiguille vers le haut et expulsez l'air.
- Vérifiez que la dose est exacte.
- Effectuez l'injection immédiatement.

Mélange de Novolin[®]ge Toronto avec une insuline à action intermédiaire

- Faites tourner la fiole d'insuline à action intermédiaire entre vos mains jusqu'à ce que le liquide qu'elle contient soit uniformément blanc et trouble.
- Aspirez dans la seringue une quantité d'air équivalant à la dose requise d'insuline à action intermédiaire. Injectez l'air dans la fiole d'insuline à action intermédiaire, puis retirez l'aiguille.
- Aspirez dans la seringue une quantité d'air équivalant à la dose requise de Novolin[®]ge Toronto. Injectez l'air dans la fiole de Novolin[®]ge Toronto. Inversez la fiole et la seringue.
- Tirez sur le piston de la seringue pour y faire pénétrer la dose requise de Novolin[®]ge Toronto.
- Retirez l'aiguille de la fiole. Assurez-vous qu'il ne reste pas d'air dans la seringue : dirigez la pointe de l'aiguille vers le haut et expulsez l'air. Vérifiez que la dose est exacte.
- Insérez maintenant l'aiguille dans la fiole d'insuline à action intermédiaire. Inversez la fiole et la seringue.
- Tirez sur le piston de la seringue pour y faire pénétrer la dose requise d'insuline à action intermédiaire.
- Retirez l'aiguille de la fiole.
- Assurez-vous qu'il ne reste pas d'air dans la seringue et vérifiez la dose.
- Injectez immédiatement le mélange.

Mélangez toujours l'insuline à action rapide et l'insuline à action intermédiaire dans cet ordre.

Méthode d'injection de cette insuline

- Injectez l'insuline sous la peau. Utilisez la technique d'injection enseignée par votre médecin ou votre infirmière éducatrice en diabète, et décrite dans le guide de votre dispositif d'injection d'insuline Novo Nordisk.
- Laissez l'aiguille sous la peau pendant au moins 6 secondes afin d'être certain d'avoir administré la totalité de la dose (fiole).

- Laissez l'aiguille sous la peau pendant au moins 6 secondes. Maintenez le bouton-poussoir complètement enfoncé jusqu'au retrait de l'aiguille, afin de vous assurer que l'injection est effectuée correctement et de limiter les risques d'écoulement de sang dans l'aiguille ou le réservoir d'insuline (Penfill®).
- Après chaque injection, assurez-vous d'enlever l'aiguille avant de ranger Novolin®ge Toronto. Sinon, l'insuline risque de s'écouler, ce qui pourrait provoquer des erreurs de dose.

Surdose

Causes d'une hypoglycémie

Vous êtes en état d'hypoglycémie lorsque votre glycémie devient trop faible.

Cela peut se produire :

- Si vous prenez trop d'insuline.
- Si vous ne mangez pas suffisamment ou si vous sautez un repas.
- Si vous faites plus d'exercice que d'habitude.

Les signes avant-coureurs d'une hypoglycémie peuvent survenir soudainement et comprendre les suivants : sueurs froides, peau pâle et froide au toucher, maux de tête, rythme cardiaque accéléré, nausées, faim excessive, troubles temporaires de la vision, somnolence, fatigue et faiblesse inhabituelles, nervosité ou tremblements, sentiment d'angoisse, confusion et difficulté à concentrer.

Si vous présentez l'un ou l'autre de ces symptômes, ingérez quelques comprimés de glucose ou une collation riche en sucre (bonbons, biscuits, jus de fruit), puis reposez-vous. Ne prenez aucune insuline si les symptômes avant-coureurs d'une hypoglycémie se manifestent. Par précaution, ayez toujours avec vous des comprimés de glucose, des bonbons, des biscuits ou du jus de fruit.

Informez votre famille, vos amis et vos collègues immédiats de ce qu'ils doivent faire si vous perdez connaissance, c'est-à-dire vous tourner sur le côté et demander immédiatement une assistance médicale. Ils ne doivent pas vous donner à manger ni à boire; vous risqueriez de vous étouffer.

Utilisation de glucagon

Vous pouvez reprendre connaissance plus rapidement si une personne, à qui on a expliqué la façon de procéder, vous administre une injection de glucagon. Si vous recevez une injection de glucagon, vous devrez prendre du glucose ou une collation riche en sucre dès que vous reprendrez connaissance. Si vous ne réagissez pas à l'administration de glucagon, vous devrez être traité(e) à l'hôpital. Communiquez avec votre médecin ou le service d'urgence d'un hôpital après avoir reçu une injection de glucagon afin de déterminer la cause de cette hypoglycémie et d'éviter que cela ne se reproduise.

- Si une hypoglycémie grave n'est pas traitée, elle peut provoquer des lésions cérébrales (temporaires ou permanentes) et même la mort.
- Si une hypoglycémie vous fait perdre connaissance, ou si vous présentez souvent des épisodes d'hypoglycémie, parlez-en à votre médecin. Vous devrez peut-être modifier vos doses d'insuline et les heures auxquelles vous les prenez, la quantité de nourriture que vous ingérez ou la quantité d'exercices que vous faites.

Si vous pensez avoir pris une trop grande quantité de Novolin®ge Toronto, communiquez immédiatement avec votre professionnel de la santé, le service d'urgence d'un hôpital ou le centre antipoison de votre région, même si vous ne présentez aucun symptôme.

Causes d'une hyperglycémie

Vous êtes en état d'hyperglycémie lorsque votre glycémie devient trop élevée.

Cela peut se produire :

- Si vous oubliez de prendre votre insuline.
- Si, à maintes reprises, vous prenez des doses insuffisantes d'insuline.

- Si vous mangez plus que d'habitude.
- Si vous faites moins d'exercice que d'habitude.

Les symptômes avant-coureurs apparaissent de façon graduelle. Voici quelques-uns de ces symptômes : augmentation de la fréquence d'évacuation des urines, sensation de soif, perte d'appétit, sensation de malaise (nausées ou vomissements), somnolence ou fatigue, peau rouge et sèche, bouche sèche et haleine fruitée (odeur d'acétone).

Ils peuvent indiquer la présence d'une affection très grave appelée acidocétose diabétique. Si celle-ci n'est pas traitée, elle peut provoquer un coma diabétique et la mort.

Quels sont les effets secondaires possibles de Novolin[®] ge Toronto?

Comme tous les médicaments, Novolin[®] ge Toronto peut causer des effets secondaires chez un certain nombre de personnes. La prise de Novolin[®] ge Toronto peut provoquer une hypoglycémie (glycémie trop basse). Lisez les conseils dans la section « *Comment prendre Novolin[®] ge Toronto* : ».

Effets secondaires signalés peu fréquemment

(1 à 10 utilisateurs sur 1 000)

Des signes d'allergie

De l'urticaire et des éruptions cutanées peuvent apparaître.

Consultez immédiatement un professionnel de la santé

- Si les signes d'allergie ci-dessus apparaissent; ou
- Si vous vous sentez mal de façon soudaine et éprouvez les symptômes suivants : sueurs, malaise (vomissements), difficulté à respirer, rythme cardiaque accéléré, étourdissements.

Vous pourriez être victime d'une réaction allergique très rare et très grave à Novolin[®] ge Toronto ou à l'un de ses ingrédients (appelée réaction allergique systémique). Consultez également la mise en garde dans la section « *N'utilisez pas Novolin[®] ge Toronto* ».

Troubles de la vue

Au début de votre insulinothérapie, il est possible que vous éprouviez des troubles de la vue, mais ils sont habituellement passagers.

Changements au point d'injection (lipodystrophie)

Si vous injectez l'insuline trop souvent au même endroit, il peut y avoir perte de tissu adipeux sous-cutané (lipoatrophie) ou un épaississement du tissu adipeux sous-cutané (lipohypertrophie). On peut limiter le risque de présenter ce type de problèmes en changeant d'endroit à chaque injection. Si vous remarquez que votre peau s'amincit ou s'épaissit au point d'injection, parlez-en à votre médecin ou à votre infirmière éducatrice en diabète. Ces réactions peuvent s'aggraver ou modifier l'absorption de l'insuline injectée à cet endroit.

Enflure des articulations

L'instauration de l'insulinothérapie peut entraîner une rétention d'eau qui se traduit par une enflure au niveau des chevilles et d'autres articulations. Ce problème disparaît rapidement.

Neuropathie douloureuse (douleur reliée aux nerfs)

Si votre glycémie s'améliore très rapidement, vous pourriez éprouver une sensation de brûlure, de fourmillement ou de choc électrique. Cet état est appelé neuropathie douloureuse aiguë et est habituellement passager. S'il persiste, consultez votre médecin.

Effets secondaires signalés très rarement

(moins de 1 utilisateur sur 10 000)

Rétinopathie diabétique (modifications du fond de l'œil)

Si vous êtes atteint de rétinopathie diabétique et que vos taux de glycémie s'améliorent très rapidement, la maladie pourrait s'aggraver. Discutez-en avec votre médecin.

Si l'un de ces effets secondaires s'aggrave ou si vous présentez d'autres effets secondaires que ceux énumérés dans le présent feuillet, veuillez en informer votre médecin, votre infirmière éducatrice en diabète ou votre pharmacien.

Signalement des effets secondaires

Vous pouvez contribuer à l'amélioration de l'utilisation sécuritaire des produits de santé pour les Canadiens en signalant tout effet secondaire grave ou imprévu à Santé Canada. Votre déclaration peut nous permettre d'identifier de nouveaux effets secondaires et de changer les renseignements liés à l'innocuité des produits.

3 façons de signaler :

- Faire une déclaration en ligne au MedEffet (<http://hc-sc.gc.ca/dhp-mps/medeff/index-fra.php>);
- Téléphoner au numéro sans frais 1-866-234-2345;
- Envoyer un formulaire de déclaration des effets secondaires du consommateur par télécopieur ou par la poste :
 - Numéro de télécopieur sans frais 1-866-678-6789
 - Adresse postale :
Programme Canada Vigilance
Santé Canada, Indice postal 0701E
Ottawa (Ontario)
K1A 0K9

Des étiquettes affranchies et le formulaire de déclaration des effets secondaires du consommateur sont disponibles au MedEffet (<http://hc-sc.gc.ca/dhp-mps/medeff/index-fra.php>).

REMARQUE : Consultez votre professionnel de la santé si vous avez besoin de renseignements sur le traitement des effets secondaires. Le Programme Canada Vigilance ne donne pas de conseils médicaux.

Comment conserver Novolin[®]ge Toronto

Gardez le produit hors de la portée et de la vue des enfants.

Les produits Novolin[®]ge Toronto (fioles, Penfill[®]) qui ne sont pas utilisés doivent être conservés au réfrigérateur, à une température entre 2 °C et 10 °C. Ils ne doivent pas être placés dans le congélateur ni près de celui-ci ou de l'élément réfrigérant, et doivent demeurer dans leur emballage original. Ne les congelez pas.

Les produits Novolin[®]ge Toronto (fioles, Penfill[®]) qui sont en cours d'utilisation ou qui le seront sous peu ne doivent pas être conservés au **réfrigérateur**.

Novolin[®]ge Toronto (fiole)

Vous pouvez transporter les fioles avec vous et les conserver à la température ambiante (à moins de 25 °C) jusqu'à quatre semaines.

Novolin[®]ge Toronto Penfill[®]

Vous pouvez transporter les cartouches et les dispositifs d'injection d'insuline avec vous et les conserver à la température ambiante (à moins de 30 °C) jusqu'à quatre semaines.

Conservez toujours les fioles et les cartouches Penfill® dans leur emballage lorsque vous ne les utilisez pas, afin de les protéger de la lumière.

Les produits Novolin®ge Toronto (fioles, Penfill®) ne doivent pas être exposés à une chaleur excessive ni à la lumière.

N'utilisez pas Novolin®ge Toronto (fioles, Penfill®) après la date de péremption indiquée sur l'étiquette **et l'emballage**.

Novolin®ge Toronto (fioles, Penfill®) ne doit pas être jeté dans les égouts ou avec les ordures ménagères. **Demandez à votre pharmacien quelle est la façon adéquate d'éliminer les médicaments dont vous n'avez plus besoin. Ces mesures permettront de protéger l'environnement.**

Ce à quoi ressemble Novolin®ge Toronto (fioles, Penfill®) et contenu de l'emballage

La solution injectable est limpide, incolore et aqueuse. Elle est offerte dans les formats suivants :

- 1 x 10 mL (fiolle).
- 1 x 5 x 3 mL (cartouches Penfill®).
- Un mL contient 100 UI (unités internationales) d'insuline humaine.
- Une fiole contient 10 mL d'insuline, soit 1 000 UI.
- Une cartouche Penfill® contient 3 mL d'insuline, soit 300 UI.

Pour obtenir de plus amples renseignements au sujet de Novolin®ge Toronto :

Vous pouvez obtenir le présent document ainsi que la monographie complète du produit, préparée à l'intention des professionnels de la santé, en communiquant avec le commanditaire, Novo Nordisk Canada, au 1-800-465-4334.

Dernière approbation de ce feuillet : mars 2016

© mars 2016
Novo Nordisk A/S

Novo Nordisk Canada Inc.
Mississauga, Ontario, Canada, L4W 5L6
1 • 800 • 465 • 4334
www.novonordisk.ca

Novo Nordisk® , Novolin®ge, Penfill® , NovoFine® , NovoTwist® , NovoPen® 4, NovoPen Echo® , Système intégré® et Les dispositifs font la différence® sont des marques déposées de Novo Nordisk A/S et utilisées par Novo Nordisk Canada Inc. sous licence.



**LISEZ CE DOCUMENT POUR ASSURER UNE UTILISATION SÉCURITAIRE ET EFFICACE
DE VOTRE MÉDICAMENT
RENSEIGNEMENTS POUR LES PATIENTS SUR LE MÉDICAMENT**

Novolin[®] ge NPH
Insuline isophane
biosynthétique humaine
Penfill[®]/fiolle

Veillez lire le présent feuillet attentivement avant de commencer à prendre Novolin[®] ge NPH et chaque fois que vous renouvelez l'ordonnance. Ce feuillet n'est qu'un résumé et ne donne donc pas tous les renseignements au sujet de ce médicament. Parlez à votre professionnel de la santé de votre état de santé et de votre traitement, et demandez-lui si de nouveaux renseignements sont disponibles au sujet de Novolin[®] ge NPH.

Ce médicament vous a été personnellement prescrit et ne doit pas être administré à d'autres personnes. Il pourrait leur nuire, même si les symptômes qu'elles présentent sont les mêmes que les vôtres.

Si les effets secondaires s'aggravent ou si vous présentez d'autres effets secondaires que ceux énumérés dans ce feuillet, veuillez en informer votre médecin, votre infirmière éducatrice en diabète ou votre pharmacien. Si vous éprouvez de la difficulté à lire ce feuillet, demandez à un membre de votre famille ou à un ami de vous aider.

Mises en garde et précautions importantes

- L'hypoglycémie est l'effet indésirable le plus fréquent des produits à base d'insuline, y compris de Novolin[®] ge.
- Une réaction hypoglycémique ou hyperglycémique qui n'est pas prise en charge peut entraîner un évanouissement, un coma et même la mort.
- On recommande à tous les patients diabétiques de surveiller leur glycémie.
- Tout changement d'insuline doit être effectué avec prudence et uniquement sous surveillance médicale. Il est possible que la dose doive être ajustée.
- Les suspensions d'insuline Novolin[®] ge NPH ne doivent pas être utilisées avec les pompes à perfusion d'insuline.
- Les suspensions d'insuline Novolin[®] ge NPH ne doivent jamais être administrées par voie intraveineuse.
- Novolin[®] ge NPH ne doit pas être utilisé s'il n'a pas une apparence uniformément blanche et trouble après la remise en suspension.

Pourquoi Novolin[®] ge NPH est-il utilisé?

- Le traitement des patients atteints de diabète sucré qui ont besoin d'insuline pour maîtriser l'hyperglycémie (un taux élevé de sucre dans le sang).

Comment Novolin[®] ge NPH agit-il?

Novolin[®] ge NPH est une insuline humaine utilisée dans le traitement du diabète.

Novolin[®] ge NPH est un agent antidiabétique utilisé pour le traitement du diabète sucré. Il permet de réduire le taux de sucre dans le sang et l'urine. Votre médecin vous a prescrit des injections de Novolin[®] ge NPH afin d'équilibrer votre diabète.

Novolin[®]ge NPH est une insuline à action intermédiaire qui commence à faire baisser la glycémie environ 1,5 heure après l'injection et dont l'effet dure approximativement 24 heures. Novolin[®]ge NPH est souvent administré en association avec des insulines à action rapide.

Quels sont les ingrédients de Novolin[®]ge NPH?

Ingrédient médicamenteux : L'insuline isophane biosynthétique humaine constitue l'ingrédient actif de Novolin[®]ge NPH. Il s'agit d'une suspension d'insuline humaine (la phase trouble) avec de la protamine et du zinc. Novolin[®]ge NPH est une suspension injectable qui contient de l'insuline biosynthétique humaine fabriquée grâce à la technique de l'ADN recombinant à l'aide de *S. cerevisiae* (levure de boulangerie), puis purifiée à l'aide de méthodes uniques. La structure de l'insuline biosynthétique humaine est identique à celle de l'insuline humaine naturelle.

Ingrédients non médicamenteux : Chlorure de zinc, glycérol, 3-méthylphénol, phénol, phosphate disodique dihydraté, hydroxyde de sodium, acide chlorhydrique, sulfate de protamine et eau pour injection.

Novolin[®]ge NPH est offert sous les formes posologiques suivantes

Novolin[®]ge NPH est offert par Novo Nordisk Canada dans les formats suivants :

- Fliale de 10 mL de Novolin[®]ge NPH
- Cartouche Novolin[®]ge NPH Penfill[®] de 3 mL

Les cartouches Novolin[®]ge NPH Penfill[®] sont conçues pour être utilisées avec les dispositifs d'injection d'insuline Novo Nordisk ainsi que les aiguilles NovoFine[®] et/ou NovoTwist[®].

Novo Nordisk ne peut être tenue responsable d'un mauvais fonctionnement dû à l'utilisation de cartouches Novolin[®]ge NPH (Penfill[®]) avec des produits qui ne répondent pas aux mêmes caractéristiques techniques ou aux mêmes normes de qualité que les aiguilles NovoFine[®] et/ou NovoTwist[®].

N'utilisez pas Novolin[®]ge NPH si :

- Vous sentez venir une réaction hypoglycémique (taux de sucre trop bas). Consultez la section « *Quels sont les effets secondaires possibles de Novolin[®]ge NPH?* » pour obtenir de plus amples renseignements sur l'hypoglycémie.
- Vous êtes allergique (hypersensible) à l'insuline isophane, au 3-méthylphénol (métacrésol) ou à tout autre ingrédient que contient cette insuline. Faites attention aux signes de réaction allergique (consultez la section « *Quels sont les effets secondaires possibles de Novolin[®]ge NPH?* »).
- Avec les pompes à perfusion d'insuline.
- La cartouche Penfill[®] ou le dispositif d'injection d'insuline Novo Nordisk qui contient l'insuline a été échappé, endommagé ou écrasé, car il existe un risque de fuite.
- Le bouchon de protection de la fiole est lâche ou absent. Chaque fiole est munie d'un bouchon protecteur inviolable en plastique. Si vous constatez que le bouchon n'est pas en parfait état, retournez la fiole à votre fournisseur.
- L'insuline n'a pas été entreposée correctement ou a été congelée (consultez la section « *Comment conserver Novolin[®]ge NPH* »).
- L'insuline n'est pas uniformément blanche et trouble après la remise en suspension.

Consultez votre professionnel de la santé avant de prendre Novolin[®]ge NPH, afin de réduire la possibilité d'effets indésirables et pour assurer la bonne utilisation du médicament. Mentionnez à votre professionnel de la santé tous vos problèmes de santé, notamment si :

- Vous éprouvez des problèmes aux reins, au foie, aux glandes surrénales, à la glande thyroïde ou à l'hypophyse. Votre médecin pourrait décider de modifier votre dose d'insuline.
- Vous consommez de l'alcool (y compris du vin et de la bière). Vos besoins en insuline pourraient changer en raison de la hausse ou de la baisse de votre glycémie.
- Vous avez une infection, faites de la fièvre ou avez subi une intervention chirurgicale, car vous pourriez avoir besoin de plus d'insuline que d'habitude.

- Vous avez la diarrhée, êtes pris de vomissements ou mangez moins que d'habitude, car vous pourriez avoir besoin de moins d'insuline que d'habitude.
- Vous faites plus d'exercice que d'habitude ou voulez changer votre alimentation.
- Vous êtes malade, auquel cas vous devez continuer à prendre votre insuline. Vos besoins en insuline pourraient toutefois changer.
- Vous partez à l'étranger : les voyages vers des destinations qui se situent dans un autre fuseau horaire peuvent avoir une incidence sur vos besoins en insuline et sur le moment où vous devez effectuer vos injections. Consultez votre médecin si vous prévoyez un tel voyage.
- Vous êtes enceinte ou prévoyez le devenir, ou si vous allaitez. Consultez votre médecin si tel est votre cas pour obtenir des conseils.
- Vous conduisez un véhicule ou utilisez des outils ou de la machinerie, auxquels cas vous devez porter attention aux symptômes d'une hypoglycémie. Pendant une réaction hypoglycémique, votre capacité de vous concentrer et de réagir est réduite. N'oubliez pas cette mise en garde dans toutes les situations qui pourraient représenter un risque pour vous ou les autres, par exemple la conduite d'un véhicule ou l'utilisation de machines. Évitez ces activités si les symptômes avant-coureurs d'une hypoglycémie se manifestent.

Discutez avec votre médecin pour savoir si vous devriez cesser de conduire un véhicule ou d'utiliser des machines, en particulier si vous présentez fréquemment des réactions hypoglycémiques ou avez de la difficulté à en reconnaître les symptômes.

Avant de partir en voyage, consultez votre médecin ou votre pharmacien sur la disponibilité de Novolin[®]ge NPH dans le pays que vous visiterez. Si vous le pouvez, apportez suffisamment de Novolin[®]ge NPH pour toute la durée du séjour.

Les thiazolidinédiones (classe d'antidiabétiques oraux) prises en association avec de l'insuline peuvent augmenter le risque d'insuffisance cardiaque et d'œdème. Avisez votre médecin dès que vous présentez une enflure localisée (œdème) ou les signes d'une insuffisance cardiaque, comme un essoufflement.

L'hypokaliémie (un taux de potassium trop bas) est l'un des effets secondaires possibles des insulines. Votre risque d'hypokaliémie est plus marqué si vous prenez des médicaments qui font baisser le taux de potassium ou si vous perdez du potassium d'une autre façon, par exemple lors d'une diarrhée.

Informez votre professionnel de la santé de tous les produits de santé que vous prenez, y compris : médicaments, vitamines, minéraux, suppléments naturels et produits de médecines douces.

Les médicaments suivants pourraient interagir avec Novolin[®]ge NPH :

Certains médicaments ont un effet sur la façon dont le glucose agit dans votre organisme et peuvent influencer vos besoins en insuline. Vous trouverez ci-dessous la liste des médicaments les plus susceptibles d'avoir un effet sur votre insulinothérapie. Avisez votre médecin, votre infirmière éducatrice en diabète ou votre pharmacien des médicaments que vous prenez ou que vous avez pris récemment, y compris les médicaments en vente libre. En particulier, vous devez avertir votre médecin si vous prenez l'un des médicaments mentionnés ci-dessous qui ont un effet sur votre glycémie.

Si vous prenez l'un des médicaments suivants, votre glycémie pourrait chuter (hypoglycémie)

- Autres médicaments pour le traitement du diabète
- Inhibiteurs de la monoamine oxydase (IMAO) (utilisés pour le traitement de la dépression)
- Bêta-bloquants (utilisés pour traiter l'hypertension)
- Inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (ECA) (utilisés pour traiter certains problèmes cardiaques ou l'hypertension)
- Salicylés (utilisés pour soulager la douleur et faire baisser la fièvre)
- Stéroïdes anabolisants (comme la testostérone)
- Sulfamides (utilisés pour traiter les infections)

Si vous prenez l'un des médicaments suivants, votre glycémie pourrait augmenter (hyperglycémie)

- Contraceptifs oraux (la pilule)
- Diurétiques thiazidiques (utilisés pour traiter l'hypertension ou la rétention d'eau excessive)
- Glucocorticoïdes (notamment la cortisone utilisée pour réduire l'inflammation)
- Hormones thyroïdiennes (utilisées pour traiter les troubles de la thyroïde)
- Substances sympathomimétiques (notamment l'épinéphrine [adrénaline] ou le salbutamol et la terbutaline utilisés pour traiter l'asthme)
- Hormone de croissance (médicament stimulant la croissance squelettique et somatique, et exerçant une grande influence sur les processus métaboliques du corps)
- Danazol (médicament agissant sur l'ovulation)

L'octréotide et le lanréotide (utilisés pour le traitement de l'acromégalie, un trouble hormonal rare qui se manifeste généralement chez les adultes d'âge moyen et qui est causé par la production excessive de l'hormone de croissance par l'hypophyse) peuvent faire augmenter ou diminuer votre glycémie.

Les bêta-bloquants (utilisés pour traiter l'hypertension) peuvent affaiblir ou supprimer les symptômes avant-coureurs qui vous aident à reconnaître une hypoglycémie.

Comment prendre Novolin[®] ge NPH :

Novolin[®] ge NPH doit être injecté sous la peau (injection sous-cutanée). N'injectez jamais l'insuline directement dans une veine ou un muscle.

Alternez toujours les points d'injection dans une même région pour éviter la formation de bosses (consultez la section « *Quels sont les effets secondaires possibles de Novolin[®] ge NPH?* »). Les endroits du corps les plus appropriés pour les injections sont l'avant des cuisses, les fesses, la partie avant de la taille (abdomen) ou le haut des bras. L'insuline agira plus rapidement si vous l'injectez au niveau de la taille.

Les fioles de Novolin[®] ge NPH doivent être utilisées avec des seringues à insuline étalonnées pour 100 UI d'insuline. L'utilisation de seringues inadéquates peut entraîner des erreurs de dose.

Discutez de vos besoins en insuline avec votre médecin et votre infirmière éducatrice en diabète. Ne changez pas d'insuline à moins que votre médecin vous dise de le faire. Suivez attentivement leurs conseils. Le présent feuillet ne présente que des directives d'ordre général. Si votre médecin vous a fait changer de type ou de marque d'insuline, il devra peut-être ajuster votre dose.

Avant d'utiliser Novolin[®] ge NPH

- Vérifiez l'étiquette pour vous assurer qu'il s'agit du bon type d'insuline.
- Enlevez le bouchon de protection (fiole).
- Vérifiez toujours la cartouche Penfill[®], notamment le bouchon en caoutchouc (piston). N'utilisez pas la cartouche si vous constatez qu'elle est endommagée ou s'il y a un espace entre le bouchon en caoutchouc et l'étiquette blanche du code à barres. Rappelez-la à votre fournisseur ou communiquez avec Novo Nordisk Canada au 1-800-465-4334 pour obtenir de l'aide. Consultez le guide du dispositif d'injection d'insuline Novo Nordisk pour obtenir de plus amples renseignements.
- Utilisez une aiguille neuve à chaque injection pour prévenir la contamination.
- Les cartouches Novolin[®] ge Penfill[®] du dispositif d'injection d'insuline Novo Nordisk ne doivent pas être partagées, même si l'aiguille a été changée. Ne réutilisez pas les aiguilles et ne les partagez pas avec une autre personne (y compris un membre de votre famille). Vous éviterez ainsi la transmission d'infections.

Ne remplissez pas de nouveau une cartouche d'insuline Novolin[®] ge NPH Penfill[®].

Les cartouches Novolin[®]ge NPH Penfill[®] sont conçues pour être utilisées avec les dispositifs d'injection d'insuline Novo Nordisk et les aiguilles NovoFine[®] et/ou NovoTwist[®], qui font partie du **Système intégré**[®].

Si votre traitement prévoit l'utilisation de Novolin[®]ge NPH Penfill[®] et d'une autre insuline contenue dans une cartouche Penfill[®], utilisez deux dispositifs d'injection d'insuline Novo Nordisk, un pour chaque sorte d'insuline.

Par mesure de précaution, ayez toujours avec vous une seringue de rechange et de l'insuline additionnelle au cas où vous perdriez ou endommageriez votre dispositif d'injection d'insuline.

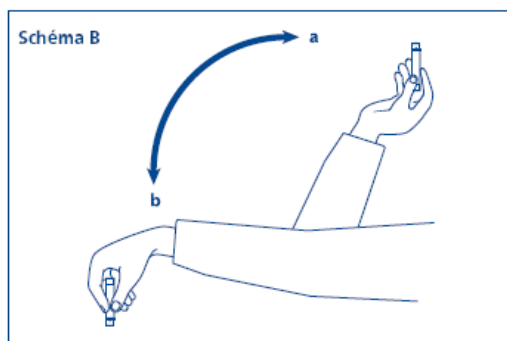
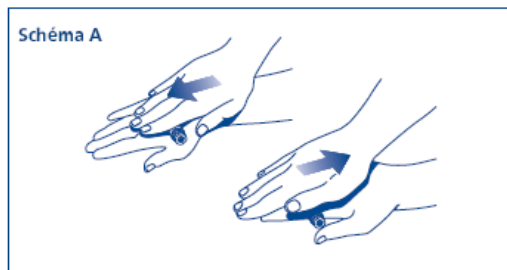
Remise en suspension de l'insuline

La première fois que vous utilisez Novolin[®]ge NPH Penfill[®], faites rouler la cartouche 10 fois entre vos mains, en vous assurant de la tenir à l'horizontale (voir figure **A**).

Faites ensuite basculer la cartouche 10 fois entre les positions a et b (voir figure **B**) de façon à ce que la bille de verre se déplace d'une extrémité à l'autre de la cartouche. Répétez la procédure (rouler et faire basculer) jusqu'à ce que le liquide soit uniformément blanc et trouble.

Le mélange s'effectue plus facilement lorsque l'insuline est à la température ambiante. Passez sans tarder aux autres étapes de l'injection.

Pour les injections subséquentes, faites basculer le dispositif d'injection d'insuline de haut en bas, avec la cartouche déjà en place, entre les positions a et b (voir figure **B**) au moins 10 fois, jusqu'à ce que le liquide devienne uniformément blanc et trouble.



Vérifiez qu'il reste au moins 12 unités d'insuline dans la cartouche afin que la remise en suspension soit uniforme. S'il reste moins de 12 unités, utilisez une nouvelle cartouche Penfill[®].

Injection de Novolin[®]ge NPH uniquement

- Juste avant l'injection, faites tourner la fiole entre vos mains jusqu'à ce que le liquide qu'elle contient soit uniformément blanc et trouble. La remise en suspension s'effectue plus facilement si l'insuline est à la température ambiante.

- Aspirez dans la seringue une quantité d'air équivalant à la dose d'insuline requise.
- Injectez l'air dans la fiole : faites pénétrer l'aiguille dans le bouchon en caoutchouc et appuyez sur le piston.
- Inversez la fiole et la seringue.
- Tirez sur le piston de la seringue pour y faire pénétrer la dose requise d'insuline.
- Retirez l'aiguille de la fiole.
- Assurez-vous qu'il ne reste pas d'air dans la seringue : dirigez la pointe de l'aiguille vers le haut et expulsez l'air.
- Vérifiez que la dose est exacte.
- Effectuez l'injection immédiatement.

Mélange de Novolin[®] ge NPH avec une insuline à action rapide

- Faites tourner la fiole de Novolin[®] ge NPH entre vos mains jusqu'à ce que le liquide qu'elle contient soit uniformément blanc et trouble. La remise en suspension s'effectue plus facilement si l'insuline est à la température ambiante.
- Aspirez dans la seringue une quantité d'air équivalant à la dose requise de Novolin[®] ge NPH. Injectez l'air dans la fiole de Novolin[®] ge NPH, puis retirez l'aiguille.
- Aspirez dans la seringue une quantité d'air équivalant à la dose requise d'insuline à action rapide. Injectez l'air dans la fiole de l'insuline à action rapide. Inversez la fiole et la seringue.
- Tirez sur le piston de la seringue pour y faire pénétrer la dose requise d'insuline à action rapide.
- Retirez l'aiguille de la fiole.
- Assurez-vous qu'il ne reste pas d'air dans la seringue : dirigez la pointe de l'aiguille vers le haut et expulsez l'air. Vérifiez que la dose est exacte.
- Insérez maintenant l'aiguille dans la fiole de Novolin[®] ge NPH. Inversez la fiole et la seringue.
- Tirez sur le piston de la seringue pour y faire pénétrer la dose requise de Novolin[®] ge NPH.
- Retirez l'aiguille de la fiole.
- Assurez-vous qu'il ne reste pas d'air dans la seringue et vérifiez la dose.
- Injectez immédiatement le mélange.

Mélanguez toujours l'insuline à action rapide et l'insuline à action intermédiaire dans cet ordre.

Méthode d'injection de cette insuline

- Injectez l'insuline sous la peau. Utilisez la technique d'injection enseignée par votre médecin ou votre infirmière éducatrice en diabète, et décrite dans le guide de votre dispositif d'injection d'insuline Novo Nordisk.
- Laissez l'aiguille sous la peau pendant au moins 6 secondes afin d'être certain d'avoir administré la totalité de la dose (fiole).
- Laissez l'aiguille sous la peau pendant au moins 6 secondes. Maintenez le bouton-poussoir complètement enfoncé jusqu'au retrait de l'aiguille, afin de vous assurer que l'injection est effectuée correctement et de limiter les risques d'écoulement de sang dans l'aiguille ou le réservoir d'insuline (Penfill[®]).
- Après chaque injection, assurez-vous d'enlever l'aiguille et de la jeter avant de ranger Novolin[®] ge NPH. Sinon, l'insuline risque de s'écouler, ce qui pourrait provoquer des erreurs de dose.

Surdose

Causes d'une hypoglycémie

Vous êtes en état d'hypoglycémie lorsque votre glycémie devient trop faible.

Cela peut se produire :

- Si vous prenez trop d'insuline.
- Si vous ne mangez pas suffisamment ou si vous sautez un repas.
- Si vous faites plus d'exercice que d'habitude.

Les symptômes avant-coureurs d'une hypoglycémie peuvent survenir soudainement et comprendre les suivants : sueurs froides, peau pâle et froide au toucher, maux de tête, rythme cardiaque accéléré, nausées, faim excessive, troubles temporaires de la vision, somnolence, fatigue et faiblesse inhabituelles, nervosité ou tremblements, sentiment d'angoisse, confusion et difficulté à concentrer.

Si vous présentez l'un ou l'autre de ces symptômes, ingérez quelques comprimés de glucose ou une collation riche en sucre (bonbons, biscuits, jus de fruit), puis reposez-vous. Ne prenez aucune insuline si les symptômes avant-coureurs d'une hypoglycémie se manifestent. Par précaution, ayez toujours avec vous des comprimés de glucose, des bonbons, des biscuits ou du jus de fruit.

Informez votre famille, vos amis et vos collègues immédiats de ce qu'ils doivent faire si vous perdez connaissance, c'est-à-dire vous tourner sur le côté et demander immédiatement une assistance médicale. Ils ne doivent pas vous donner à manger ni à boire; vous risqueriez de vous étouffer.

Utilisation de glucagon

Vous pouvez reprendre connaissance plus rapidement si une personne, à qui on a expliqué la façon de procéder, vous administre une injection de glucagon. Si vous recevez une injection de glucagon, vous devrez prendre du glucose ou une collation riche en sucre dès que vous reprendrez connaissance. Si vous ne réagissez pas à l'administration de glucagon, vous devrez être traité(e) à l'hôpital. Communiquez avec votre médecin ou le service d'urgence d'un hôpital après avoir reçu une injection de glucagon afin de déterminer la cause de cette hypoglycémie et d'éviter que cela ne se reproduise.

- Si une hypoglycémie grave n'est pas traitée, elle peut provoquer des lésions cérébrales (temporaires ou permanentes) et même la mort.
- Si une hypoglycémie vous fait perdre connaissance, ou si vous présentez souvent des épisodes d'hypoglycémie, parlez-en à votre médecin. Vous devrez peut-être modifier vos doses d'insuline et les heures auxquelles vous les prenez, la quantité de nourriture que vous ingérez ou la quantité d'exercices que vous faites.

Si vous pensez avoir pris une trop grande quantité de Novolin[®] **ge** NPH, communiquez immédiatement avec votre professionnel de la santé, le service d'urgence d'un hôpital ou le centre antipoison de votre région; même si vous ne présentez aucun symptôme.

Causes d'une hyperglycémie

Vous êtes en état d'hyperglycémie lorsque votre glycémie devient trop élevée.

Cela peut se produire :

- Si vous oubliez de prendre votre insuline.
- Si, à maintes reprises, vous prenez des doses insuffisantes d'insuline.
- Si vous mangez plus que d'habitude.
- Si vous faites moins d'exercice que d'habitude.

Les symptômes avant-coureurs apparaissent de façon graduelle. Voici quelques-uns de ces symptômes : augmentation de la fréquence d'évacuation des urines, sensation de soif, perte d'appétit, sensation de malaise (nausées ou vomissements), somnolence ou fatigue, peau rouge et sèche, bouche sèche et haleine fruitée (odeur d'acétone).

Ils peuvent indiquer la présence d'une affection très grave appelée acidocétose diabétique. Si celle-ci n'est pas traitée, elle peut provoquer un coma diabétique et la mort.

Quels sont les effets secondaires possibles de Novolin[®] **ge** NPH?

Comme tous les médicaments, Novolin[®] **ge** NPH peut causer des effets secondaires chez un certain nombre de personnes. La prise de Novolin[®] **ge** NPH peut provoquer une hypoglycémie (glycémie trop basse). Lisez les conseils dans la section « *Comment prendre Novolin[®] **ge** NPH-* ».

Effets secondaires signalés peu fréquemment

(1 à 10 utilisateurs sur 1 000)

Des signes d'allergie

De l'urticaire et des éruptions cutanées peuvent apparaître.

Consultez immédiatement un professionnel de la santé

- Si les signes d'allergie ci-dessus apparaissent; ou
- Si vous vous sentez mal de façon soudaine et éprouvez les symptômes suivants : sueurs, malaise (vomissements), difficulté à respirer, rythme cardiaque accéléré, étourdissements.

Vous pourriez être victime d'une réaction allergique très rare et très grave à Novolin[®] **ge** NPH ou à l'un de ses ingrédients (appelée réaction allergique systémique). Consultez également la mise en garde dans la section « *N'utilisez pas Novolin[®] **ge** NPH si :* ».

Changements au point d'injection (lipodystrophie)

Si vous injectez l'insuline trop souvent au même endroit, il peut y avoir perte de tissu adipeux sous-cutané (lipoatrophie) ou un épaissement du tissu adipeux sous-cutané (lipohypertrophie). On peut limiter le risque de présenter ce type de problèmes en changeant d'endroit à chaque injection. Si vous remarquez que votre peau s'amincit ou s'épaissit au point d'injection, parlez-en à votre médecin ou à votre infirmière éducatrice en diabète. Ces réactions peuvent s'aggraver ou modifier l'absorption de l'insuline injectée à cet endroit.

Rétinopathie diabétique (modifications du fond de l'œil)

Si vous êtes atteint de rétinopathie diabétique et que vos taux de glycémie s'améliorent très rapidement, la maladie pourrait s'aggraver. Discutez-en avec votre médecin.

Enflure des articulations

L'instauration de l'insulinothérapie peut entraîner une rétention d'eau qui se traduit par une enflure au niveau des chevilles et d'autres articulations. Ce problème disparaît rapidement.

Effets secondaires signalés très rarement

(moins de 1 utilisateur sur 10 000)

Troubles de la vue

Au début de votre insulinothérapie, il est possible que vous éprouviez des troubles de la vue, mais ils sont habituellement passagers.

Neuropathie douloureuse (douleur reliée aux nerfs)

Si votre glycémie s'améliore très rapidement, vous pourriez éprouver une sensation de brûlure, de fourmillement ou de choc électrique. Cet état est appelé neuropathie douloureuse aiguë et est habituellement passager. S'il persiste, consultez votre médecin.

Si l'un de ces effets secondaires s'aggrave ou si vous présentez d'autres effets secondaires que ceux énumérés dans le présent feuillet, veuillez en informer votre médecin, votre infirmière éducatrice en diabète ou votre pharmacien.

Signalement des effets secondaires

Vous pouvez contribuer à l'amélioration de l'utilisation sécuritaire des produits de santé pour les Canadiens en signalant tout effet secondaire grave ou imprévu à Santé Canada. Votre déclaration peut nous permettre d'identifier de nouveaux effets secondaires et de changer les renseignements liés à l'innocuité des produits.

3 façons de signaler :

- Faire une déclaration en ligne au MedEffet (<http://hc-sc.gc.ca/dhp-mps/medeff/index-fra.php>);
- Téléphoner au numéro sans frais 1-866-234-2345;
- Envoyer un formulaire de déclaration des effets secondaires du consommateur par télécopieur ou par la poste :
 - Numéro de télécopieur sans frais 1-866-678-6789
 - Adresse postale :
Programme Canada Vigilance
Santé Canada, Indice postal 0701E
Ottawa (Ontario)
K1A 0K9

Des étiquettes affranchies et le formulaire de déclaration des effets secondaires du consommateur sont disponibles au MedEffet (<http://hc-sc.gc.ca/dhp-mps/medeff/index-fra.php>).

REMARQUE : Consultez votre professionnel de la santé si vous avez besoin de renseignements sur le traitement des effets secondaires. Le Programme Canada Vigilance ne donne pas de conseils médicaux.

Comment conserver Novolin[®]ge NPH

Gardez le produit hors de la portée et de la vue des enfants.

Les produits Novolin[®]ge NPH (fioles, Penfill[®]) qui ne sont pas utilisés doivent être conservés au réfrigérateur, à une température entre 2 °C et 10 °C. Ils ne doivent pas être placés dans le congélateur ni près de celui-ci ou de l'élément réfrigérant, et doivent demeurer dans leur emballage original. Ne les congelez pas.

Les produits Novolin[®]ge NPH (fioles, Penfill[®]) qui sont en cours d'utilisation ou qui le seront sous peu ne doivent pas être conservés au réfrigérateur. Après avoir retiré Novolin[®]ge NPH (fioles, Penfill[®]) du réfrigérateur, laissez la fiole, la cartouche ou le dispositif d'injection d'insuline atteindre la température ambiante avant de remettre l'insuline en suspension, conformément aux directives portant sur la première utilisation. Consultez la section « *Comment prendre Novolin[®]ge NPH* ».

Novolin[®]ge NPH (fiole)

Vous pouvez transporter les fioles avec vous et les conserver à la température ambiante (à moins de 25°C) jusqu'à quatre semaines.

Novolin[®]ge NPH Penfill[®]

Vous pouvez transporter les cartouches et les dispositifs d'injection d'insuline avec vous et les conserver à la température ambiante (à moins de 30 °C) jusqu'à quatre semaines.

Conservez toujours les fioles et les cartouches Penfill[®] dans leur emballage lorsque vous ne les utilisez pas, afin de les protéger de la lumière.

Les produits Novolin[®]ge NPH (fioles, Penfill[®]) ne doivent pas être exposés à une chaleur excessive ni à la lumière.

N'utilisez pas Novolin[®]ge NPH (fioles, Penfill[®]) après la date de péremption indiquée sur l'étiquette et

l'emballage.

Novolin[®]ge NPH (fioles, Penfill[®]) ne doit pas être jeté dans les égouts ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien quelle est la façon adéquate d'éliminer les médicaments dont vous n'avez plus besoin. Ces mesures permettront de protéger l'environnement.

Ce à quoi ressemble Novolin[®]ge NPH (fioles, Penfill[®]) et contenu de l'emballage

La suspension injectable est trouble, blanche et aqueuse. Elle est offerte dans les formats suivants :

- 1 x 10 mL (fiolle).
- 1 x 5 x 3 mL (cartouches Penfill[®]).
- Un mL contient 100 UI (unités internationales) d'insuline humaine.
- Une fiole contient 10 mL d'insuline, soit 1 000 UI.
- Une cartouche Penfill[®] contient 3 mL d'insuline, soit 300 UI.

Pour obtenir de plus amples renseignements au sujet de Novolin[®]ge NPH

Vous pouvez obtenir le présent document ainsi que la monographie complète du produit, préparée à l'intention des professionnels de la santé, en communiquant avec le commanditaire, Novo Nordisk Canada, au 1-800-465-4334.

Dernière approbation de ce feuillet : mars 2016

© mars 2016
Novo Nordisk A/S

Novo Nordisk Canada Inc.
Mississauga, Ontario, Canada,
L4W 5L6
1 • 800 • 465 • 4334
www.novonordisk.ca

**Novo Nordisk[®], Novolin[®]ge, Penfill[®], NovoFine[®], NovoTwist[®],
NovoPen[®] 4, NovoPen Echo[®], Système intégré[®] et Les dispositifs
font la différence[®]** sont des marques déposées de Novo Nordisk A/S et
utilisées par Novo Nordisk Canada Inc. sous licence.



**LISEZ CE DOCUMENT POUR ASSURER UNE UTILISATION SÉCURITAIRE ET EFFICACE
DE VOTRE MÉDICAMENT
RENSEIGNEMENTS POUR LES PATIENTS SUR LE MÉDICAMENT**

Préparations d'insuline prémélangée Novolin®ge

Insuline injectable à 30 % et insuline isophane à 70 %
Insuline injectable à 40 % et insuline isophane à 60 %
Insuline injectable à 50 % et insuline isophane à 50 %
Insuline biosynthétique humaine
Penfill®/fiolle

Veillez lire le présent feuillet attentivement avant de commencer à prendre l'insuline prémélangée Novolin®ge et chaque fois que vous renouvelez l'ordonnance. Ce feuillet n'est qu'un résumé et ne donne donc pas tous les renseignements au sujet de ce médicament. Parlez à votre professionnel de la santé de votre état de santé et de votre traitement, et demandez-lui si de nouveaux renseignements sont disponibles au sujet de l'insuline prémélangée Novolin®ge.

Ce médicament vous a été personnellement prescrit et ne doit pas être administré à d'autres personnes. Il pourrait leur nuire, même si les symptômes qu'elles présentent sont les mêmes que les vôtres.

Si les effets secondaires s'aggravent ou si vous présentez d'autres effets secondaires que ceux énumérés dans ce feuillet, veuillez en informer votre médecin, votre infirmière éducatrice en diabète ou votre pharmacien. Si vous éprouvez de la difficulté à lire ce feuillet, demandez à un membre de votre famille ou à un ami de vous aider.

Mises en garde et précautions importantes

- L'hypoglycémie est l'effet indésirable le plus fréquent des produits à base d'insuline, y compris de Novolin®ge.
- Une réaction hypoglycémique ou hyperglycémique qui n'est pas prise en charge peut entraîner un évanouissement, un coma et même la mort.
- On recommande à tous les patients diabétiques de surveiller leur glycémie.
- Tout changement d'insuline doit être effectué avec prudence et uniquement sous surveillance médicale. Il est possible que la dose doive être ajustée.
- Les suspensions d'insuline Novolin®ge 30/70, Novolin®ge 40/60 et Novolin®ge 50/50 ne doivent pas être utilisées avec les pompes à perfusion d'insuline.
- Les suspensions d'insuline Novolin®ge 30/70, Novolin®ge 40/60 et Novolin®ge 50/50 ne doivent jamais être administrées par voie intraveineuse.
- Les préparations d'insuline prémélangée Novolin®ge 30/70, Novolin®ge 40/60 et Novolin®ge 50/50 ne doivent pas être utilisées si elles ne sont pas uniformément blanches et troubles après la remise en suspension.

Pourquoi l'insuline prémélangée Novolin®ge est-elle utilisée?

- Le traitement des patients atteints de diabète sucré qui ont besoin d'insuline pour maîtriser l'hyperglycémie (un taux élevé de sucre dans le sang).

Comment l'insuline prémélangée Novolin®ge agit-elle?

L'insuline prémélangée Novolin®ge est une insuline humaine utilisée dans le traitement du diabète.

L'insuline prémélangée Novolin®ge est un agent antidiabétique utilisé pour le traitement du diabète. Elle permet de réduire le taux de sucre dans le sang et l'urine. Votre médecin vous a prescrit des injections

d'insuline prémélangée Novolin[®]ge afin d'équilibrer votre diabète.

L'insuline prémélangée Novolin[®]ge est composée d'un mélange d'insuline à action rapide et d'insuline à action intermédiaire. Elle commence à réduire la glycémie environ 30 minutes après l'injection et son effet dure approximativement 24 heures.

Quels sont les ingrédients de l'insuline prémélangée Novolin[®]ge?

Ingrédients médicinaux : Les ingrédients actifs dans les préparations d'insuline prémélangée Novolin[®]ge sont l'insuline isophane biosynthétique humaine avec une proportion croissante d'insuline injectable biosynthétique humaine (Novolin[®]ge 30/70, Novolin[®]ge 40/60, Novolin[®]ge 50/50).

L'insuline prémélangée Novolin[®]ge est une suspension injectable qui contient de l'insuline biosynthétique humaine fabriquée grâce à la technique de l'ADN recombinant à l'aide de *S. cerevisiae* (levure de boulangerie) et qui est ensuite purifiée à l'aide de méthodes uniques. La structure de l'insuline biosynthétique humaine est identique à celle de l'insuline humaine naturelle.

Ingrédients non médicinaux : Chlorure de zinc, glycérol, 3-méthylphénol (métacrésol), phénol, phosphate disodique dihydraté, hydroxyde de sodium, acide chlorhydrique, sulfate de protamine et eau pour injection.

L'insuline prémélangée Novolin[®]ge est offerte sous les formes posologiques suivantes

L'insuline prémélangée Novolin[®]ge est offerte par Novo Nordisk Canada dans les formats suivants :

- Fliale de 10 mL de Novolin[®]ge 30/70
- Cartouche Novolin[®]ge 30/70 Penfill[®] de 3 mL
- Cartouche Novolin[®]ge 40/60 Penfill[®] de 3 mL
- Cartouche Novolin[®]ge 50/50 Penfill[®] de 3 mL

Les cartouches d'insuline prémélangée Novolin[®]ge sont conçues pour être utilisées avec les dispositifs d'injection d'insuline Novo Nordisk ainsi que les aiguilles NovoFine[®] et/ou NovoTwist[®].

Novo Nordisk ne peut être tenue responsable d'un mauvais fonctionnement dû à l'utilisation de l'insuline prémélangée Novolin[®]ge en cartouches Penfill[®] avec des produits qui ne répondent pas aux mêmes caractéristiques techniques ou aux mêmes normes de qualité que les aiguilles NovoFine[®] et/ou NovoTwist[®].

N'utilisez pas de l'insuline prémélangée Novolin[®]ge si :

- Vous sentez venir une réaction hypoglycémique (taux de sucre trop bas). Consultez la section « *Quels sont les effets secondaires possibles de l'insuline prémélangée Novolin[®]ge?* » pour obtenir de plus amples renseignements sur l'hypoglycémie.
- Vous êtes allergique (hypersensible) à l'insuline biosynthétique humaine, à l'insuline isophane, au 3-méthylphénol (métacrésol) ou à tout autre ingrédient que contient cette insuline. Faites attention aux signes de réaction allergique (consultez la section « *Quels sont les effets secondaires possibles de l'insuline prémélangée Novolin[®]ge?* »).
- Avec les pompes à perfusion d'insuline.
- La cartouche Penfill[®] ou le dispositif d'injection d'insuline Novo Nordisk qui contient l'insuline a été échappé, endommagé ou écrasé, car il existe un risque de fuite.
- Le bouchon de protection de la fliale est lâche ou absent. Chaque fliale est munie d'un bouchon protecteur inviolable en plastique. Si vous constatez que le bouchon n'est pas en parfait état, retournez la fliale à votre fournisseur.
- L'insuline n'a pas été entreposée correctement ou a été congelée (consultez la section « *Comment conserver l'insuline prémélangée Novolin[®]ge* »).
- L'insuline n'est pas uniformément blanche et trouble après la remise en suspension.

Consultez votre professionnel de la santé avant de prendre l'insuline prémélangée Novolin[®]ge, afin de réduire la possibilité d'effets indésirables et pour assurer la bonne utilisation du médicament. Mentionnez à votre professionnel de la santé tous vos problèmes de santé, notamment si :

- Vous éprouvez des problèmes aux reins, au foie, aux glandes surrénales, à la glande thyroïde ou à l'hypophyse. Votre médecin pourrait décider de modifier votre dose d'insuline.
- Vous consommez de l'alcool (y compris du vin et de la bière). Vos besoins en insuline pourraient changer en raison de la hausse ou de la baisse de votre glycémie.
- Vous avez une infection, faites de la fièvre ou avez subi une intervention chirurgicale, car vous pourriez avoir besoin de plus d'insuline que d'habitude.
- Vous avez la diarrhée, êtes pris de vomissements ou mangez moins que d'habitude, car vous pourriez avoir besoin de moins d'insuline que d'habitude.
- Vous faites plus d'exercice que d'habitude ou voulez changer votre alimentation.
- Vous êtes malade, auquel cas vous devez continuer à prendre votre insuline. Vos besoins en insuline pourraient toutefois changer.
- Vous partez à l'étranger : les voyages vers des destinations qui se situent dans un autre fuseau horaire peuvent avoir une incidence sur vos besoins en insuline et sur le moment où vous devez effectuer vos injections. Consultez votre médecin si vous prévoyez un tel voyage.
- Vous êtes enceinte ou prévoyez le devenir, ou si vous allaitez. Consultez votre médecin si tel est votre cas pour obtenir des conseils.
- Vous conduisez un véhicule ou utilisez des outils ou de la machinerie, auxquels cas vous devez porter attention aux signes d'une hypoglycémie. Pendant une réaction hypoglycémique, votre capacité de vous concentrer et de réagir est réduite. N'oubliez pas cette mise en garde dans toutes les situations qui pourraient représenter un risque pour vous ou les autres, par exemple la conduite d'un véhicule ou l'utilisation de machines. Évitez ces activités si les symptômes avant-coureurs d'une hypoglycémie se manifestent.

Discutez avec votre médecin pour savoir si vous devriez cesser de conduire un véhicule ou d'utiliser des machines, en particulier si vous présentez fréquemment des réactions hypoglycémiques ou avez de la difficulté à en reconnaître les symptômes.

Avant de partir en voyage, consultez votre médecin ou votre pharmacien sur la disponibilité de l'insuline prémélangée Novolin[®]ge dans le pays que vous visiterez. Si vous le pouvez, apportez suffisamment d'insuline prémélangée Novolin[®]ge pour toute la durée du séjour.

Les thiazolidinédiones (classe d'antidiabétiques oraux) prises en association avec de l'insuline peuvent augmenter le risque d'insuffisance cardiaque et d'œdème. Avisez votre médecin dès que vous présentez une enflure localisée (œdème) ou les signes d'une insuffisance cardiaque, comme un essoufflement.

L'hypokaliémie (un taux de potassium trop bas) est l'un des effets secondaires possibles des insulines. Votre risque d'hypokaliémie est plus marqué si vous prenez des médicaments qui font baisser le taux de potassium ou si vous perdez du potassium d'une autre façon, par exemple lors d'une diarrhée.

Informez votre professionnel de la santé de tous les produits de santé que vous prenez, y compris : médicaments, vitamines, minéraux, suppléments naturels et produits de médecine douce.

Les médicaments suivants pourraient interagir avec l'insuline prémélangée Novolin[®]ge :

Certains médicaments ont un effet sur la façon dont le glucose agit dans votre organisme et peuvent influencer vos besoins en insuline. Vous trouverez ci-dessous la liste des médicaments les plus susceptibles d'avoir un effet sur votre insulinothérapie. Avisez votre médecin, votre infirmière éducatrice en diabète ou votre pharmacien des médicaments que vous prenez ou que vous avez pris récemment, y compris les médicaments en vente libre. En particulier, vous devez avertir votre médecin si vous prenez l'un des médicaments mentionnés ci-dessous qui ont un effet sur votre glycémie.

Si vous prenez l'un des médicaments suivants, votre glycémie pourrait chuter (hypoglycémie)

- Autres médicaments pour le traitement du diabète
- Inhibiteurs de la monoamine oxydase (IMAO) (utilisés pour le traitement de la dépression)
- Bêta-bloquants (utilisés pour traiter l'hypertension)
- Inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (ECA) (utilisés pour traiter certains problèmes cardiaques ou l'hypertension)
- Salicylés (utilisés pour soulager la douleur et faire baisser la fièvre)
- Stéroïdes anabolisants (comme la testostérone)
- Sulfamides (utilisés pour traiter les infections)

Si vous prenez l'un des médicaments suivants, votre glycémie pourrait augmenter (hyperglycémie)

- Contraceptifs oraux (la pilule)
- Diurétiques thiazidiques (utilisés pour traiter l'hypertension ou la rétention d'eau excessive)
- Glucocorticoïdes (notamment la cortisone utilisée pour réduire l'inflammation)
- Hormones thyroïdiennes (utilisées pour traiter les troubles de la thyroïde)
- Substances sympathomimétiques (notamment l'épinéphrine [adrénaline] ou le salbutamol et la terbutaline utilisés pour traiter l'asthme)
- Hormone de croissance (médicament stimulant la croissance squelettique et somatique, et exerçant une grande influence sur les processus métaboliques du corps)
- Danazol (médicament agissant sur l'ovulation)

L'octréotide et le lanréotide (utilisés pour le traitement de l'acromégalie, un trouble hormonal rare qui se manifeste généralement chez les adultes d'âge moyen et qui est causé par la production excessive de l'hormone de croissance par l'hypophyse) peuvent faire augmenter ou diminuer votre glycémie.

Les bêta-bloquants (utilisés pour traiter l'hypertension) peuvent affaiblir ou supprimer les symptômes avant-coureurs qui vous aident à reconnaître une hypoglycémie.

Comment prendre l'insuline prémélangée Novolin[®] ge :

L'insuline prémélangée Novolin[®] ge doit être injectée sous la peau (injection sous-cutanée). N'injectez jamais l'insuline directement dans une veine ou un muscle.

Alternez toujours les points d'injection dans une même région pour éviter la formation de bosses (consultez la section « *Quels sont les effets secondaires possibles de l'insuline prémélangée Novolin[®] ge?* »). Les endroits du corps les plus appropriés pour les injections sont l'avant des cuisses, les fesses, la partie avant de la taille (abdomen) ou le haut des bras. L'insuline agira plus rapidement si vous l'injectez au niveau de la taille.

Les fioles de Novolin[®] ge 30/70 doivent être utilisées avec des seringues à insuline étalonnées pour 100 UI d'insuline. L'utilisation de seringues inadéquates peut entraîner des erreurs de dose.

Discutez de vos besoins en insuline avec votre médecin et votre infirmière éducatrice en diabète. Ne changez pas d'insuline à moins que votre médecin vous dise de le faire. Suivez attentivement leurs conseils. Le présent feuillet ne présente que des directives d'ordre général.

Si votre médecin vous a fait changer de type ou de marque d'insuline, il devra peut-être ajuster votre dose.

Prenez un repas ou un goûter contenant des glucides dans un délai de 30 minutes après l'injection.

Avant d'utiliser l'insuline prémélangée Novolin[®] ge

- Vérifiez l'étiquette pour vous assurer qu'il s'agit du bon type d'insuline.
- Enlevez le bouchon de protection (fiole).

- Vérifiez toujours la cartouche Penfill[®], notamment le bouchon en caoutchouc (piston). N'utilisez pas la cartouche si vous constatez qu'elle est endommagée ou s'il y a un espace entre le bouchon en caoutchouc et l'étiquette blanche du code à barres. Rapportez-la à votre fournisseur ou communiquez avec Novo Nordisk Canada au 1-800-465-4334 pour obtenir de l'aide. Consultez le guide du dispositif d'injection d'insuline Novo Nordisk pour obtenir de plus amples renseignements.
- Utilisez une aiguille neuve à chaque injection pour prévenir la contamination (Penfill[®]).
- Les cartouches Novolin[®]ge Penfill[®] du dispositif d'injection d'insuline Novo Nordisk ne doivent pas être partagées, même si l'aiguille a été changée. Ne réutilisez pas les aiguilles et ne les partagez pas avec une autre personne (y compris un membre de votre famille). Vous éviterez ainsi la transmission d'infections.

Ne remplissez pas de nouveau une cartouche d'insuline prémélangée Novolin[®]ge Penfill[®].

Les cartouches d'insuline prémélangée Novolin[®]ge Penfill[®] sont conçues pour être utilisées avec les dispositifs d'injection d'insuline Novo Nordisk et les aiguilles NovoFine[®] et/ou NovoTwist[®], qui font partie du **Système intégré**[®].

Si votre traitement prévoit l'utilisation d'insuline prémélangée Novolin[®]ge Penfill[®] et d'une autre insuline contenue dans une cartouche Penfill[®], utilisez deux dispositifs d'injection d'insuline Novo Nordisk, un pour chaque sorte d'insuline.

Par mesure de précaution, ayez toujours avec vous une seringue de rechange et de l'insuline additionnelle au cas où vous perdriez ou endommageriez votre dispositif d'injection d'insuline.

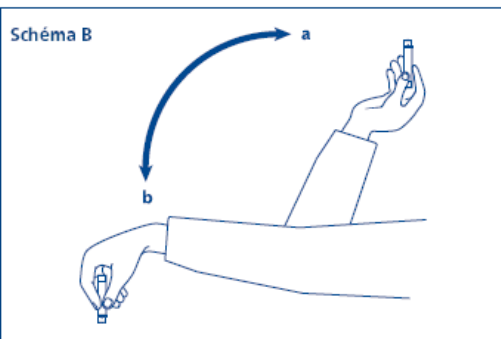
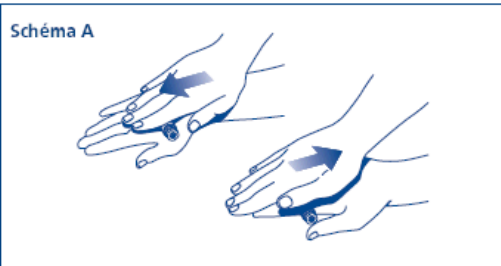
Remise en suspension de l'insuline

La première fois que vous utilisez l'insuline prémélangée Novolin[®]ge Penfill[®], faites rouler la cartouche 10 fois entre vos mains, en vous assurant de la tenir à l'horizontale (voir figure **A**).

Faites ensuite basculer la cartouche 10 fois entre les positions a et b (voir figure **B**) de façon à ce que la bille de verre se déplace d'une extrémité à l'autre de la cartouche. Répétez la procédure (rouler et faire basculer) jusqu'à ce que le liquide soit uniformément blanc et trouble.

Le mélange s'effectue plus facilement lorsque l'insuline est à la température ambiante. Passez sans tarder aux autres étapes de l'injection.

Pour les injections subséquentes, faites basculer le dispositif d'injection d'insuline de haut en bas, avec la cartouche déjà en place, entre les positions a et b (voir figure **B**) au moins 10 fois, jusqu'à ce que le liquide devienne uniformément blanc et trouble.



Vérifiez qu'il reste au moins 12 unités d'insuline dans la cartouche afin que la remise en suspension soit uniforme. S'il reste moins de 12 unités, utilisez une nouvelle cartouche Penfill®.

Mode d'utilisation de cette insuline

Avant l'injection de Novolin® ge 30/70

- Juste avant l'injection, faites tourner la fiole entre vos mains jusqu'à ce que le liquide qu'elle contient soit uniformément blanc et trouble. La remise en suspension s'effectue plus facilement si l'insuline est à la température ambiante.
- Aspirez dans la seringue une quantité d'air équivalant à la dose d'insuline requise.
- Injectez l'air dans la fiole : faites pénétrer l'aiguille dans le bouchon en caoutchouc et appuyez sur le piston.
- Inversez la fiole et la seringue.
- Tirez sur le piston de la seringue pour y faire pénétrer la dose requise d'insuline.
- Retirez l'aiguille de la fiole.
- Assurez-vous qu'il ne reste pas d'air dans la seringue : dirigez la pointe de l'aiguille vers le haut et expulsez l'air.
- Vérifiez que la dose est exacte.
- Effectuez l'injection immédiatement.

Méthode d'injection de cette insuline

- Injectez l'insuline sous la peau. Utilisez la technique d'injection enseignée par votre médecin ou votre infirmière éducatrice en diabète, et décrite dans le guide de votre dispositif d'injection d'insuline Novo Nordisk.
- Laissez l'aiguille sous la peau pendant au moins 6 secondes afin d'être certain d'avoir administré la totalité de la dose (fiole).
- Laissez l'aiguille sous la peau pendant au moins 6 secondes. Maintenez le bouton-poussoir complètement enfoncé jusqu'au retrait de l'aiguille, afin de vous assurer que l'injection est effectuée correctement et de limiter les risques d'écoulement de sang dans l'aiguille ou le réservoir d'insuline (Penfill®).

- Après chaque injection, assurez-vous d'enlever l'aiguille et de la jeter avant de ranger la cartouche d'insuline prémélangée Novolin[®]ge Penfill[®]. Sinon, l'insuline risque de s'écouler, ce qui pourrait provoquer des erreurs de dose.

Surdose

Causes d'une hypoglycémie

Vous êtes en état d'hypoglycémie lorsque votre glycémie devient trop faible.

Cela peut se produire :

- Si vous prenez trop d'insuline.
- Si vous ne mangez pas suffisamment ou si vous sautez un repas.
- Si vous faites plus d'exercice que d'habitude.

Les signes avant-coureurs d'une hypoglycémie peuvent survenir soudainement et comprendre les suivants : sueurs froides, peau pâle et froide au toucher, maux de tête, rythme cardiaque accéléré, nausées, faim excessive, troubles temporaires de la vision, somnolence, fatigue et faiblesse inhabituelles, nervosité ou tremblements, sentiment d'angoisse, confusion et difficulté à concentrer.

Si vous présentez l'un ou l'autre de ces symptômes, ingérez quelques comprimés de glucose ou une collation riche en sucre (bonbons, biscuits, jus de fruit), puis reposez-vous. Ne prenez aucune insuline si les symptômes avant-coureurs d'une hypoglycémie se manifestent. Par précaution, ayez toujours avec vous des comprimés de glucose, des bonbons, des biscuits ou du jus de fruit.

Informez votre famille, vos amis et vos collègues immédiats de ce qu'ils doivent faire si vous perdez connaissance, c'est-à-dire vous tourner sur le côté et demander immédiatement une assistance médicale. Ils ne doivent pas vous donner à manger ni à boire; vous risqueriez de vous étouffer.

Utilisation de glucagon

Vous pouvez reprendre connaissance plus rapidement si une personne, à qui on a expliqué la façon de procéder, vous administre une injection de glucagon. Si vous recevez une injection de glucagon, vous devrez prendre du glucose ou une collation riche en sucre dès que vous reprendrez connaissance. Si vous ne réagissez pas à l'administration de glucagon, vous devrez être traité(e) à l'hôpital. Communiquez avec votre médecin ou le service d'urgence d'un hôpital après avoir reçu une injection de glucagon afin de déterminer la cause de cette hypoglycémie et d'éviter que cela ne se reproduise.

- Si une hypoglycémie grave n'est pas traitée, elle peut provoquer des lésions cérébrales (temporaires ou permanentes) et même la mort.
- Si une hypoglycémie vous fait perdre connaissance, ou si vous présentez souvent des épisodes d'hypoglycémie, parlez-en à votre médecin. Vous devrez peut-être modifier vos doses d'insuline et les heures auxquelles vous les prenez, la quantité de nourriture que vous ingérez ou la quantité d'exercices que vous faites.

Si vous pensez avoir pris une trop grande quantité d'insuline prémélangée Novolin[®]ge, communiquez immédiatement avec votre professionnel de la santé, le service d'urgence d'un hôpital ou le centre antipoison de votre région, même si vous ne présentez aucun symptôme.

Causes d'une hyperglycémie

Vous êtes en état d'hyperglycémie lorsque votre glycémie devient trop élevée.

Cela peut se produire :

- Si vous oubliez de prendre votre insuline.
- Si, à maintes reprises, vous prenez des doses insuffisantes d'insuline.
- Si vous mangez plus que d'habitude.
- Si vous faites moins d'exercice que d'habitude.

Les symptômes avant-coureurs apparaissent de façon graduelle. Voici quelques-uns de ces symptômes : augmentation de la fréquence d'évacuation des urines, sensation de soif, perte d'appétit, sensation de malaise (nausées ou vomissements), somnolence ou fatigue, peau rouge et sèche, bouche sèche et haleine fruitée (odeur d'acétone).

Ils peuvent indiquer la présence d'une affection très grave appelée acidocétose diabétique. Si celle-ci n'est pas traitée, elle peut provoquer un coma diabétique et la mort.

Quels sont les effets secondaires possibles de l'insuline prémélangée Novolin[®] ge?

Comme tous les médicaments, l'insuline prémélangée Novolin[®] ge peut causer des effets secondaires chez un certain nombre de personnes. La prise d'insuline prémélangée Novolin[®] ge peut provoquer une hypoglycémie (glycémie trop basse). Lisez les conseils dans la section « *Comment prendre l'insuline prémélangée Novolin[®] ge* : ».

Effets secondaires signalés peu fréquemment

(1 à 10 utilisateurs sur 1 000)

Des signes d'allergie

De l'urticaire et des éruptions cutanées peuvent apparaître.

Consultez immédiatement un professionnel de la santé

- Si les signes d'allergie ci-dessus apparaissent; ou
- Si vous vous sentez mal de façon soudaine et éprouvez les symptômes suivants : sueurs, malaise (vomissements), difficulté à respirer, rythme cardiaque accéléré, étourdissements.

Vous pourriez être victime d'une réaction allergique très rare et très grave à l'insuline prémélangée Novolin[®] ge ou à l'un de ses ingrédients (appelée réaction allergique systémique). Consultez également la mise en garde dans la section « *N'utilisez pas de l'insuline prémélangée Novolin[®] ge si* : ».

Changements au point d'injection (lipodystrophie)

Si vous injectez l'insuline trop souvent au même endroit, il peut y avoir perte de tissu adipeux sous-cutané (lipoatrophie) ou un épaissement du tissu adipeux sous-cutané (lipohypertrophie). On peut limiter le risque de présenter ce type de problèmes en changeant d'endroit à chaque injection. Si vous remarquez que votre peau s'amincit ou s'épaissit au point d'injection, parlez-en à votre médecin ou à votre infirmière éducatrice en diabète. Ces réactions peuvent s'aggraver ou modifier l'absorption de l'insuline injectée à cet endroit.

Rétinopathie diabétique (modifications du fond de l'œil)

Si vous êtes atteint de rétinopathie diabétique et que vos taux de glycémie s'améliorent très rapidement, la maladie pourrait s'aggraver. Discutez-en avec votre médecin.

Enflure des articulations

L'instauration de l'insulinothérapie peut entraîner une rétention d'eau qui se traduit par une enflure au niveau des chevilles et d'autres articulations. Ce problème disparaît rapidement.

Neuropathie douloureuse (douleur reliée aux nerfs)

Si votre glycémie s'améliore très rapidement, vous pourriez éprouver une sensation de brûlure, de fourmillement ou de choc électrique. Cet état est appelé neuropathie douloureuse aiguë et est habituellement passager. S'il persiste, consultez votre médecin.

Effets secondaires signalés très rarement

(moins de 1 utilisateur sur 10 000)

Troubles de la vue

Au début de votre insulinothérapie, il est possible que vous éprouviez des troubles de la vue, mais ils sont habituellement passagers.

Si l'un de ces effets secondaires s'aggrave ou si vous présentez d'autres effets secondaires que ceux énumérés dans le présent feuillet, veuillez en informer votre médecin, votre infirmière éducatrice en diabète ou votre pharmacien.

Signalement des effets secondaires

Vous pouvez contribuer à l'amélioration de l'utilisation sécuritaire des produits de santé pour les Canadiens en signalant tout effet secondaire grave ou imprévu à Santé Canada. Votre déclaration peut nous permettre d'identifier de nouveaux effets secondaires et de changer les renseignements liés à l'innocuité des produits.

3 façons de signaler :

- Faire une déclaration en ligne au MedEffet (<http://hc-sc.gc.ca/dhp-mps/medeff/index-fra.php>);
- Téléphoner au numéro sans frais 1-866-234-2345;
- Envoyer un formulaire de déclaration des effets secondaires du consommateur par télécopieur ou par la poste :
 - Numéro de télécopieur sans frais 1-866-678-6789
 - Adresse postale :
Programme Canada Vigilance
Santé Canada, Indice postal 0701E
Ottawa (Ontario)
K1A 0K9

Des étiquettes affranchies et le formulaire de déclaration des effets secondaires du consommateur sont disponibles au MedEffet (<http://hc-sc.gc.ca/dhp-mps/medeff/index-fra.php>).

REMARQUE : Consultez votre professionnel de la santé si vous avez besoin de renseignements sur le traitement des effets secondaires. Le Programme Canada Vigilance ne donne pas de conseils médicaux.

Comment conserver l'insuline prémélangée Novolin[®] ge

Gardez le produit hors de la portée et de la vue des enfants.

Les préparations d'insuline prémélangée Novolin[®] ge (fioles, Penfill[®]) qui ne sont pas utilisées doivent être conservées au réfrigérateur, à une température entre 2 °C et 10 °C. Elles ne doivent pas être placées dans le congélateur ni près de celui-ci ou de l'élément réfrigérant, et doivent demeurer dans leur emballage original. Ne les congelez pas.

Les préparations d'insuline prémélangée Novolin[®] ge (fioles, Penfill[®]) qui sont en cours d'utilisation ou qui le seront sous peu ne doivent pas être conservées au réfrigérateur. Après avoir retiré du réfrigérateur l'insuline prémélangée Novolin[®] ge (fioles, Penfill[®]), laissez la fiole, la cartouche ou le dispositif d'injection d'insuline atteindre la température ambiante avant de remettre l'insuline en suspension, conformément aux directives portant sur la première utilisation. Consultez la section « *Comment prendre l'insuline prémélangée Novolin[®] ge* ».

Novolin[®] ge 30/70 (fiole)

Vous pouvez transporter les fioles avec vous et les conserver à la température ambiante (à moins de 25 °C) jusqu'à quatre semaines.

Novolin[®] ge 30/70, Novolin[®] ge 40/60, Novolin[®] ge 50/50 Penfill[®]

Vous pouvez transporter les cartouches et les dispositifs d'injection d'insuline avec vous et les conserver à la température ambiante (à moins de 30 °C) jusqu'à quatre semaines.

Conservez toujours les fioles et les cartouches Penfill[®] dans leur emballage lorsque vous ne les utilisez

pas, afin de les protéger de la lumière.

Les préparations d'insuline prémélangée Novolin[®]ge (fioles, Penfill[®]) ne doivent pas être exposées à une chaleur excessive ni à la lumière.

N'utilisez pas l'insuline prémélangée Novolin[®]ge (fioles, Penfill[®]) après la date de péremption indiquée sur l'étiquette et l'emballage.

L'insuline prémélangée Novolin[®]ge (fioles, Penfill[®]) ne doit pas être jetée dans les égouts ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien quelle est la façon adéquate d'éliminer les médicaments dont vous n'avez plus besoin. Ces mesures permettront de protéger l'environnement.

Ce à quoi ressemble l'insuline prémélangée Novolin[®]ge (fioles, Penfill[®]) et contenu de l'emballage

La suspension injectable est trouble, blanche et aqueuse. Elle est offerte dans les formats suivants :

- 1 x 10 mL (fiole).
- 1 x 5 x 3 mL (cartouches Penfill[®]).
- Un mL contient 100 UI (unités internationales) d'insuline humaine.
- Une fiole contient 10 mL d'insuline, soit 1 000 UI.
- Une cartouche Penfill[®] contient 3 mL d'insuline, soit 300 UI.

Pour obtenir de plus amples renseignements au sujet de l'insuline prémélangée Novolin[®]ge :
Vous pouvez obtenir le présent document ainsi que la monographie complète du produit, préparée à l'intention des professionnels de la santé, en communiquant avec le commanditaire, Novo Nordisk Canada, au 1-800-465-4334.

Dernière approbation de ce feuillet : mars 2016

© mars 2016
Novo Nordisk A/S

Novo Nordisk Canada Inc.
Mississauga, Ontario, Canada,
L4W 5L6
1 • 800 • 465 • 4334
www.novonordisk.ca

Novo Nordisk[®], Novolin[®]ge, Penfill[®], NovoFine[®], NovoTwist[®], NovoPen[®] 4, NovoPen Echo[®], Système intégré[®] et Les dispositifs font la différence[®] sont des marques déposées de Novo Nordisk A/S et utilisées par Novo Nordisk Canada Inc. sous licence.

