

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

Annexe D

NovoMix® 30

(30 % d'insuline asparte soluble et 70 % de cristaux de protamine d'insuline asparte)

Suspension injectable

100 unités/mL

Norme reconnue

Agent antidiabétique

Novo Nordisk Canada Inc.
2860, avenue Skymark, bureau 300
Mississauga (Ontario)
L4W 5L6

Date d'approbation :
11 mars 2016

Date de révision :
08 mars 2016

Numéro de contrôle : 190176

Table des matières

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	3
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	4
EFFETS INDÉSIRABLES	8
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	12
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION	13
SURDOSAGE	14
MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE	14
ENTREPOSAGE ET STABILITÉ	18
INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION	18
FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT	19
PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES.....	20
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES	20
ESSAIS CLINIQUES	20
PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE	23
TOXICOLOGIE	24
RÉFÉRENCES	27
PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR	Error! Bookmark not defined.

NovoMix® 30

(30 % d'insuline asparte soluble et 70 % de cristaux de protamine d'insuline asparte)

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT

Voie d'administration	Forme posologique et concentration	Ingrédients non médicinaux cliniquement importants
Injection sous-cutanée	Suspension injectable, 100 unités/mL	Glycérol, phénol, 3-méthylphénol, zinc (sous forme de chlorure), chlorure de sodium, phosphate disodique dihydraté, sulfate de protamine, hydroxyde de sodium, acide chlorhydrique et eau pour injection. <i>Pour obtenir la liste complète, veuillez consulter la section FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT.</i>

DESCRIPTION

NovoMix® 30 (30 % d'insuline asparte soluble et 70 % de cristaux de protamine d'insuline asparte) est un analogue de l'insuline humaine sous forme de suspension à double libération contenant 30 % d'insuline asparte soluble et 70 % de cristaux de protamine d'insuline asparte.

NovoMix® 30 a comme caractéristique d'être absorbé rapidement. L'insuline asparte soluble contenue dans NovoMix® 30 est rapidement absorbée à partir du tissu sous-cutané. Le reste se trouve dans la forme cristalline, en tant que protamine d'insuline asparte, qui présente une absorption prolongée après l'injection sous-cutanée.

INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE

NovoMix® 30 est indiqué pour le traitement des patients adultes atteints de diabète qui ont besoin d'insuline pour contrôler l'hyperglycémie.

Gériatrie (> 65 ans) :

Les études cliniques sur NovoMix® 30 n'ayant pas regroupé suffisamment de patients âgés de 65 ans et plus, il n'est pas possible de déterminer si ce type de patients répond au traitement d'une manière différente de celle des patients plus jeunes.

Pédiatrie (< 16 ans) :

On ne dispose pas de données adéquates pour établir l'efficacité du produit en pédiatrie.

CONTRE-INDICATIONS

NovoMix® 30 est contre-indiqué :

- durant les épisodes d'hypoglycémie;
- chez les patients présentant une hypersensibilité connue à ce médicament, à l'un des ingrédients de la préparation ou à l'un des composants du récipient. Pour obtenir une liste complète des ingrédients, veuillez consulter la section *FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT* de la monographie.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Mises en garde et précautions importantes

- L'hypoglycémie est l'effet indésirable le plus fréquent de l'insulinothérapie. 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 SURDOSE*)
- Une réaction hypoglycémique ou hyperglycémique qui n'est pas prise en charge peut entraîner un évanouissement, un coma, voire la mort (voir la section *HYPOGLYCÉMIE ET SURDOSE*)
- Tout changement d'insuline doit être effectué avec prudence et uniquement sous surveillance médicale (voir la section *MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Changement de l'insuline administrée*)
- NovoMix® 30 est une suspension à double libération. En raison de sa rapidité d'action, NovoMix® 30 doit être administré juste avant ou immédiatement après le repas (le repas doit commencer dans les 5 à 10 minutes suivant l'injection) (voir le paragraphe *Posologie recommandée et ajustement posologique* de la section *POSOLOGIE ET ADMINISTRATION*)
- Les produits ou suspensions à base d'insuline à action prolongée NE DOIVENT PAS être administrés par voie intraveineuse (IV) ni être utilisés avec des pompes à perfusion d'insuline (voir la section *POSOLOGIE ET ADMINISTRATION*)
- 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*)
- NovoMix® 30 ne doit pas être utilisé si le liquide remis en suspension n'a pas un aspect blanc et trouble uniforme, ni si des particules solides se sont déposées sur la paroi de la cartouche après la remise en suspension (voir la section *POSOLOGIE ET ADMINISTRATION*)

L'administration de doses inadéquates ou l'interruption du traitement, 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, de la 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 finit par entraîner une acidocétose, qui peut être mortelle.

Le stress ou une maladie concomitante, notamment une infection ou un état fébrile, peut modifier les besoins en insuline. Dans ces situations, le patient doit communiquer avec son médecin et surveiller sa glycémie de près.

Généralités

Comme pour toutes les insulines, la durée d'action de NovoMix® 30 peut varier chez une même personne ainsi que d'une personne à l'autre selon la dose, le site d'injection, le débit sanguin, la température et le niveau d'activité physique.

L'insuline aspartate diffère de l'insuline humaine ordinaire par son début d'action rapide et sa durée d'action plus courte. Par ailleurs, en raison du début d'action rapide de NovoMix® 30, ce produit doit être injecté juste avant le repas.

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 section *MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS* de la monographie de la thiazolidinédione 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 NovoMix® 30.

NovoMix® 30 FlexPen®, Penfill® et le dispositif d'injection d'insuline Novo Nordisk ne doivent jamais être partagés.
NovoMix® 30 FlexPen®, Penfill® ou le dispositif d'injection d'insuline Novo Nordisk ne doivent jamais être utilisés par plus d'un patient, même si une nouvelle aiguille est utilisée. Un tel partage entraîne un risque de transmission d'agents pathogènes par le sang.

Système endocrinien et métabolisme

Hypoglycémie

L'hypoglycémie est l'effet indésirable le plus fréquent des insulinothérapies. La plupart des épisodes d'hypoglycémie survenant avec NovoMix® 30 sont légers et faciles à traiter.

Comme toutes les préparations à base d'insuline, NovoMix® 30 peut entraîner une hypoglycémie. Dans certains cas (diabète présent depuis longtemps, neuropathie liée au diabète, prise de médicaments comme des bêta-bloquants ou traitement antidiabétique plus intensif), les symptômes avant-coureurs de l'hypoglycémie peuvent être différents ou moins prononcés.

Les patients dont 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 ressentis 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 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 contrôler soigneusement leur glucose sanguin.

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, de la 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 finit par entraîner une acidocétose, qui peut être mortelle.

Hypokaliémie

Tous les produits à base d'insuline, y compris NovoMix[®] 30, 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 ou chez ceux ayant perdu du potassium pour une autre raison, par exemple une diarrhée (voir la section EFFETS INDÉSIRABLES).

Fonctions hépatique, biliaire et pancréatique

On n'a pas effectué d'essais où l'insuline aspartate a été administrée à des patients atteints d'une insuffisance hépatique. Comme pour les autres insulines, il est possible que les doses de NovoMix[®] 30 doivent être ajustées chez les patients atteints d'une insuffisance hépatique (voir *MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE*).

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 réduit le risque de survenue de ces réactions. Ces réactions disparaissent habituellement après quelques jours ou quelques semaines. Dans de rares cas, elles peuvent nécessiter l'interruption du traitement par NovoMix[®] 30. 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 NovoMix[®] 30.

Réaction allergique systémique

Aucune réaction allergique systémique n'a été signalée pendant le développement clinique de NovoMix[®] 30. Ce type de réaction survient rarement sous NovoMix[®] 30 ou toute autre insulinothérapie. 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, la vie du patient peut être en jeu, par exemple dans le cas d'une réaction anaphylactique.

Production d'anticorps

L'administration d'insuline peut causer la formation d'anticorps anti-insuline. Dans de rares cas, la présence de tels anticorps peut nécessiter l'ajustement de la dose d'insuline afin de corriger une tendance à l'hyper- ou à l'hypoglycémie.

Au cours du développement clinique de NovoMix[®] 30, la production d'anticorps anti-insuline a été surveillée. Dans l'essai de phase III, une augmentation provisoire de 11,2 % des anticorps à réaction croisée a été observée durant les trois premiers mois de traitement par NovoMix[®] 30, puis a été suivie d'une diminution significative entre les 3^e et 12^e mois. Cette diminution s'est maintenue du 12^e au 24^e mois, période au cours de laquelle les concentrations étaient constantes à environ 5 points de pourcentage au-dessus des valeurs initiales chez les sujets atteints de diabète de type 2 et à 7,02 % pour la population totale (sujets atteints de diabète de type 1 et sujets atteints de diabète de type 2). Aucun lien entre le taux d'anticorps à activité croisée, le contrôle métabolique, les besoins en insuline ou les effets indésirables n'a été observé.

Carcinogénèse et mutagénèse

Voir *PARTIE II : RENSEIGNEMENT SCIENTIFIQUES – TOXICOLOGIE*.

Fonction rénale

On n'a pas effectué d'essais où l'insuline asparte a été administrée à des patients atteints d'une insuffisance rénale. Comme pour les autres insulines, il est possible que les doses de NovoMix® 30 doivent être réduites chez les patients atteints d'une insuffisance rénale.

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 ressentis 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. insuline ordinaire, insuline NPH ou 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. De plus, il est parfois nécessaire d'ajuster le traitement antidiabétique oral concomitant. Si un ajustement est requis, il peut être fait avec les premières doses ou durant les premières semaines ou premiers mois, et sous surveillance médicale.

Mélange de l'insuline

Il n'est pas recommandé de mélanger NovoMix® 30. Le mélange d'une préparation d'insuline avec une autre risque d'en modifier le profil pharmacocinétique ou pharmacodynamique de façon imprévisible.

Fonction sexuelle et reproduction

Il n'existe pas de renseignements concernant le pouvoir tératogène de NovoMix® 30 chez l'humain. Au cours d'essais menés chez le lapin, l'insuline asparte n'a pas eu d'effets indésirables directs sur la fertilité, les paramètres d'accouplement, la capacité reproductrice ou le développement embryonnaire et fœtal, et ne différait pas de l'insuline humaine.

Populations particulières

Femmes enceintes : Aucune étude clinique n'a été menée sur l'utilisation de NovoMix® 30 durant la grossesse. Des études sur la reproduction effectuées avec des animaux n'ont pas révélé de différences entre l'insuline asparte et l'insuline humaine en ce qui a trait à l'embryotoxicité ou à la tératogénicité. En général, une intensification du contrôle de la glycémie et du suivi effectué auprès des femmes enceintes atteintes de diabète est recommandée tout au long de la grossesse et durant la période où une grossesse est envisagée. Les besoins en insuline diminuent habituellement durant le premier trimestre et s'accroissent ensuite au cours des deuxième et troisième trimestres. Après l'accouchement, les besoins en insuline reviennent rapidement aux valeurs antérieures à la grossesse.

Femmes qui allaitent : Aucune étude clinique n'a été menée sur l'administration de NovoMix® 30 chez les femmes qui allaitent. On ne sait pas si NovoMix® 30 passe dans le lait maternel en quantité importante. C'est pourquoi la prudence s'impose lorsque NovoMix® 30 est administré à une femme qui allaite. La dose d'insuline, l'alimentation, ou les deux, peuvent devoir être ajustées chez les patientes diabétiques qui allaitent.

Pédiatrie (< 16 ans) : L'innocuité et l'efficacité de NovoMix® 30 chez les enfants n'ont pas été établies (voir *PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES – ESSAIS CLINIQUES*).

Gériatrie (> 65 ans) : Aucune étude n'a été menée quant à l'effet de l'âge sur la pharmacocinétique et la pharmacodynamique de NovoMix® 30. À l'instar des autres insulines, il est nécessaire d'intensifier la surveillance de la glycémie et d'individualiser la posologie chez les patients âgés.

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

Comme pour toute insulinothérapie, il faut envisager la nécessité d'une autosurveillance régulière de la glycémie pour obtenir un équilibre glycémique optimal pendant l'utilisation de NovoMix® 30. Dans le cas de patientes enceintes, un suivi rigoureux est nécessaire tout au long de la grossesse. Durant la période périnatale, le nouveau-né doit également être suivi de près.

EFFETS INDÉSIRABLES

Aperçu des effets indésirables du médicament

Les effets indésirables observés avec NovoMix® 30 sont principalement liés à la dose et à l'effet pharmacologique de l'insuline. Comme pour les autres produits à base d'insuline, l'hypoglycémie est, en général, l'effet indésirable le plus fréquent. Elle peut se produire si la dose d'insuline est trop élevée par rapport aux besoins en insuline. Une hypoglycémie grave peut causer un évanouissement ou des convulsions ainsi qu'une altération temporaire ou permanente des fonctions cérébrales, voire 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 provenant d'essais cliniques sont utiles pour déterminer les effets indésirables d'un médicament et pour en estimer la fréquence.

L'innocuité de NovoMix® 30 chez les patients atteints de diabète de type 1 ou de type 2 a été évaluée dans le cadre d'un essai ouvert, à groupes parallèles, d'une durée de 24 mois (067/D/UK). Au total, 204 patients ont été exposés à deux doses par jour de NovoMix® 30 (n=101) ou d'insuline humaine biphasique 30 (n=103).

Répartition des effets indésirables les plus fréquents survenus chez plus de 1 % des patients atteints de diabète de type 1 ou de type 2 pendant la période de 24 mois de l'essai.

	NovoMix® 30		IHB 30	
	N	(%)	N	(%)
Nombre de sujets exposés	101		103	
Effets indésirables				
Troubles du système respiratoire				
Infection des voies respiratoires supérieures	46	46 %	35	34 %
Pharyngite	16	16 %	10	10 %
Toux	12	12 %	8	8 %
Rhinite	10	10 %	9	9 %
Sinusite	5	5 %	3	3 %
Bronchite	4	4 %	3	3 %
Dyspnée	2	2 %	3	3 %
Pneumonie			2	2 %
Cedème pulmonaire			2	2 %
Maladie pulmonaire obstructive chronique			2	2 %
Troubles du système nerveux central ou périphérique				
Céphalée	29	29 %	17	17 %
Troubles sensoriels	10	10 %	12	12 %
Hyporéflexie	9	9 %	9	9 %
Neuropathie	8	8 %	8	8 %
Migraine	3	3 %	4	4 %
Crampes aux jambes	3	3 %	2	2 %

	NovoMix® 30		IHB 30	
	N	(%)	N	(%)
Étourdissements	2	2 %	3	3 %
Vertiges	2	2 %	1	< 1 %
Névrалgie	1	< 1 %	3	3 %
Troubles généraux – Organisme entier				
Symptômes pseudogrippaux	21	21 %	20	19 %
Dorsalgie	11	11 %	5	5 %
Douleur aux jambes	5	5 %	4	4 %
Réaction allergique	4	4 %	3	3 %
Céphalée	4	4 %	1	< 1 %
Fatigue	2	2 %	2	2 %
Allergie	2	2 %	1	< 1 %
Douleurs	2	2 %	1	< 1 %
Malaises	2	2 %		
Polype nasal	2	2 %		
Douleurs thoraciques	1	< 1 %	5	5 %
Syndrome du canal carpien			2	2 %
Troubles du système gastro-intestinal				
Dyspepsie	13	13 %	9	9 %
Diarrhée	12	12 %	13	13 %
Douleurs abdominales	8	8 %	5	5 %
Odontalgies	6	6 %	4	4 %
Nausées	5	5 %	7	7 %
Gastroentérite	4	4 %	1	< 1 %
Vomissements	3	3 %	9	9 %
Constipation	3	3 %	4	4 %
Gingivite	2	2 %	2	2 %
Troubles dentaires	2	2 %	2	2 %
Œsophagite	2	2 %		
Gastrite			4	4 %
Troubles gastro-intestinaux sans autre précision			2	2 %
Troubles de l'appareil locomoteur				
Arthralgie	9	9 %	6	6 %
Douleurs osseuses	8	8 %	7	7 %
Dorsalgie	7	7 %	3	3 %
Myalgie	7	7 %	1	< 1 %
Arthropathie	3	3 %	3	3 %
Arthrite	2	2 %	3	3 %
Arthrose	2	2 %	2	2 %
Troubles osseux	2	2 %	1	< 1 %
Sciatique			3	3 %
Troubles du système immunitaire				
Infection	15	15 %	17	17 %
Infection fongique	4	4 %	4	4 %
Candidose	3	3 %	4	4 %
Infection virale	2	2 %	2	2 %
Abcès	2	2 %	1	< 1 %
Herpès	2	2 %		
Infection de plaie	1	< 1 %	3	3 %
Infection des voies respiratoires supérieures	1	< 1 %	2	2 %
Troubles de la peau et des annexes cutanées				
Affection cutanée	5	5 %	4	4 %
Éruption cutanée	4	4 %	4	4 %
Ulcération cutanée	3	3 %	4	4 %
Eczéma	3	3 %	3	3 %
Dermatite fongique	3	3 %		
Urticaire	3	3 %		
Hyperkératose	2	2 %	1	< 1 %
Séborrhée	2	2 %	1	< 1 %
Peau sèche	2	2 %	1	< 1 %
Prurit	1	< 1 %	2	2 %

	NovoMix® 30		IHB 30	
	N	(%)	N	(%)
Troubles du métabolisme et de la nutrition				
Hypercholestérolémie	7	7 %	2	2 %
Hyperlipidémie	4	4 %	5	5 %
Trouble du métabolisme lipidique sans autre précision	3	3 %		
Diabète aggravé	2	2 %		
Goutte	2	2 %		
Perte de poids	2	2 %		
Hyperglycémie	1	< 1 %	3	3 %
Hypoglycémie	1	< 1 %	2	2 %
Œdème aux jambes				2 %
Troubles cardiovasculaires, généraux				
Hypertension	16	16 %	14	14 %
Insuffisance cardiaque	3	3 %	3	3 %
Souffle cardiaque	1	< 1 %	2	2 %
Œdème déclive			2	2 %
Termes secondaires				
Blessure accidentelle	12	12 %	15	15 %
Troubles de la vue				
Affection rétinienne	5	5 %	4	4 %
Conjonctivite	2	2 %	1	< 1 %
Hémorragie rétinienne	2	2 %	1	< 1 %
Vision anormale	2	2 %	1	< 1 %
Anomalie oculaire			3	3 %
Troubles de l'appareil urinaire				
Infection urinaire	5	5 %	9	9 %
Cystite	2	2 %	2	2 %
Albuminurie	2	2 %	1	< 1 %
Hématurie			3	3 %
Anomalie de la fonction rénale			2	2 %
Troubles hépatiques et biliaires				
Augmentation des enzymes hépatiques	4	4 %		
Cholécystite			2	2 %
Troubles psychiatriques				
Dépression	3	3 %	3	3 %
Anxiété	2	2 %	4	4 %
Impuissance	2	2 %		
Troubles vasculaires (extracardiaques)				
Ischémie périphérique	3	3 %	1	< 1 %
Affection vasculaire	1	< 1 %	3	3 %
Troubles myocardiques, endocardiques, péricardiques et valvulaires				
Ischémie myocardique	4	4 %		
Angine de poitrine	2	2 %	3	3 %
Insuffisance coronarienne	1	< 1 %	2	2 %
Infarctus du myocarde			2	2 %
Néoplasme				
Carcinome pulmonaire	2	2 %		
Troubles au site d'administration				
Nodule fibreux	2	2 %		
Troubles de l'appareil génital féminin				
Dysménorrhée	2	2 %	2	2 %
Troubles de la fréquence et du rythme cardiaques				
Arythmie	2	2 %	1	< 1 %

	NovoMix [®] 30		IHB 30	
	N	(%)	N	(%)
Troubles érythrocytaires Érythrocytes anormaux Anémie (termes secondaires) Blessure accidentelle	2	2 %	3	3 %
Troubles auditifs et vestibulaires Otalgie	2	2 %	2	2 %

N = Nombre de sujets présentant l'effet indésirable
% = Pourcentage de sujets exposés présentant l'effet indésirable
IHB 30 = Insuline humaine biphasique 30

Effets indésirables moins fréquents (< 1 %) signalés au cours de l'essai clinique chez des patients atteints de diabète de type 1 ou de type 2

Troubles de la vue

Peu fréquent (> 1/1000, < 1/100) : Trouble de la réfraction oculaire

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

Peu fréquent (> 1/1000, < 1/100) : Rétinopathie diabétique

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

Troubles généraux

Peu fréquent (> 1/1000, < 1/100) : Œdème

Un œdème peut apparaître lors de l'instauration de l'insulinothérapie. Ces symptômes sont habituellement temporaires.

Troubles du système immunitaire

Peu fréquent (> 1/1000, < 1/100) : Urticaire, éruptions cutanées

Très rare (< 1/10 000) : Réactions anaphylactiques

Réactions anaphylactiques : Les symptômes d'une hypersensibilité généralisée comprennent les suivants : éruptions cutanées généralisées, démangeaisons, sueurs, troubles gastro-intestinaux, œdème de Quincke, gêne respiratoire, palpitations et réduction de la tension artérielle. Les réactions liées à une hypersensibilité généralisée peuvent mettre en jeu la vie du patient.

Troubles du système nerveux

Rare (> 1/10 000), < 1/1000) : Neuropathie périphérique

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

Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés

Peu fréquent (> 1/1000, < 1/100) : Hypersensibilité locale / réactions au point d'injection

Des réactions d'hypersensibilité locale (rougeur, enflure et démangeaisons) peuvent survenir pendant l'insulinothérapie. Ces réactions sont habituellement temporaires et disparaissent en cours de traitement dans la plupart des cas.

Peu fréquent (> 1/1000, < 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.

Effets indésirables observés depuis la commercialisation du médicament

Voici des effets indésirables graves qui ont été observés depuis la commercialisation de NovoMix® 30 :

- Réactions d'hypersensibilité et réactions au point d'injection, telles que érythème, enflure éruptions cutanées, prurit et masse au point d'injection. Des réactions d'hypersensibilité locale peuvent survenir en cours d'insulinothérapie. (Rare > 1/10 000 et ≤ 1/1000)
- Anticorps anti-insuline. L'insuline humaine est connue pour être antigénique. De faibles titres 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 tant pour l'insuline aspartate que pour l'insuline humaine. Aucune corrélation n'a été établie entre la présence de ces anticorps et le manque d'efficacité ou les problèmes d'innocuité. (Très rare ≤ 1/10 000)
- Hyperglycémie et acidocétose diabétique. L'administration de doses inadéquates ou l'interruption du traitement peuvent entraîner une hyperglycémie, en particulier chez les patients atteints de diabète de type 1. Si l'hyperglycémie n'est pas traitée, elle peut entraîner une acidocétose. La présence de maladies concomitantes, notamment les infections, accroît habituellement les besoins du patient en insuline. Par conséquent, les patients doivent être informés du fait qu'ils doivent augmenter leur dose d'insuline en cas de fièvre ou d'infection. (Rare > 1/10 000 et ≤ 1/1000)
- Hypoglycémie, y compris le coma hypoglycémique. Comme pour les autres produits à base d'insuline, l'hypoglycémie est, en général, l'effet indésirable le plus fréquent. Une attention particulière devrait toujours être portée durant les périodes d'intensification de la dose. (Très rare ≤ 1/10 000)
- Très peu de réactions anaphylactiques, y compris de choc anaphylactique, ont été signalées. Les patients ayant des antécédents de réactions allergiques doivent faire l'objet d'un suivi rigoureux. (Très rare ≤ 1/10 000)
- Dyspnée. Très peu de cas de dyspnée ont été signalés. Dans la majorité des cas, la dyspnée est signalée en lien avec des réactions allergiques ou d'hypersensibilité. (Très rare ≤ 1/10 000)

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 NovoMix® 30 n'est pas indiquée (voir la section **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**).

Interactions médicament-aliment

Veillez consulter la section *MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE*, *Mode d'action* pour connaître les interactions avec les aliments ainsi que la section *POSOLOGIE ET ADMINISTRATION* pour connaître le moment où il faut consommer certains aliments.

Interactions médicament-herbe médicinale

Les interactions avec des produits à base d'herbes médicinales n'ont pas été étudiées.

Interactions médicament-examen de laboratoire

Les interactions avec les examens de laboratoire n'ont pas été étudiées.

Interactions médicament-mode de vie

L'effet du tabagisme sur la pharmacocinétique et la pharmacodynamique de NovoMix[®] 30 n'a pas été étudié. L'effet de l'obésité sur la pharmacocinétique et la pharmacodynamique de NovoMix[®] 30 n'a pas non plus été étudié.

Les patients doivent être informés des avantages et désavantages possibles d'un traitement avec NovoMix[®] 30, 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.

Pour une maîtrise optimale de la glycémie au cours du traitement avec NovoMix[®] 30, l'autosurveillance régulière de la glycémie doit être envisagée.

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

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

Considérations posologiques

- Les patients chez lesquels on instaure une insulinothérapie peuvent commencer à prendre NovoMix[®] 30 de la même façon que l'insuline humaine ou d'origine animale.
- Lorsque les patients passent d'une autre insuline à NovoMix[®] 30, ce changement doit être effectué selon les directives d'un médecin.
- Au cours des essais cliniques, les patients sont passés d'un certain nombre d'unités d'une insuline humaine prémélangée 30/70, ou d'une insuline humaine NPH, au même nombre d'unités de NovoMix[®] 30. Par la suite, les doses d'insuline basale et prandiale ont été changées selon les besoins des patients et la pratique locale.

Posologie recommandée et ajustement posologique

En raison de sa rapidité d'action, NovoMix[®] 30 doit être administré juste avant le repas. L'injection ne doit pas avoir lieu plus de 5 à 10 minutes avant le commencement du repas. Si nécessaire, NovoMix[®] 30 peut être administré immédiatement après le repas.

La posologie de NovoMix[®] 30 doit être individualisée, selon les conseils du médecin, en fonction des besoins du patient. Les besoins individuels en insuline se situent généralement entre 0,5 et 1 unité/kg/jour. Dans le cadre d'un traitement par insuline prémélangée, la dose quotidienne totale peut être fournie par l'administration de NovoMix[®] 30 immédiatement avant les repas.

La posologie de NovoMix[®] 30 doit être ajustée régulièrement selon les mesures de la glycémie. Un ajustement de la posologie peut également être nécessaire si les patients augmentent leur niveau d'activité physique ou modifient leur alimentation. Les activités physiques effectuées immédiatement après un repas peuvent accroître le risque d'hypoglycémie.

Administration

NovoMix[®] 30 est administré par voie sous-cutanée dans la paroi abdominale, la cuisse, le haut du bras, la région deltoïdienne ou la région fessière. Il faut veiller à ne pas faire pénétrer l'aiguille dans un vaisseau sanguin. Il faut également changer de point d'injection dans la même région du corps d'une fois à l'autre. Comme pour toutes les insulines, la durée de l'effet varie selon la dose, le point d'injection, le débit sanguin, la température et le niveau d'activité physique.

NovoMix[®] 30 est une suspension blanche. L'emballage contient un feuillet d'information présentant les instructions pour l'utilisation et la manipulation du produit. Il faut insister auprès du patient sur la nécessité de remettre correctement NovoMix[®] 30 en suspension juste avant de l'utiliser. Une fois remis en suspension, le liquide doit être, uniformément blanc et trouble. NovoMix[®] 30 ne doit pas être utilisé après la date de péremption. NovoMix[®] 30 ne doit pas être injecté par voie intraveineuse ni utilisé avec les pompes à perfusion.

Chez les patients diabétiques, une régulation métabolique optimisée retarde efficacement l'apparition des complications tardives liées au diabète et en ralentit l'évolution. Par conséquent, il est recommandé d'optimiser la régulation métabolique, notamment par la surveillance de la glycémie.

Les patients qui prévoient voyager vers une destination qui n'est pas dans le même fuseau horaire doivent consulter leur médecin puisqu'ils devront prendre leurs repas et s'administrer l'insuline à des heures différentes.

SURDOSAGE

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 peuvent 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 ou 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 légère se traitent par l'administration orale de glucose ou de produits sucrés. Il est par conséquent recommandé aux patients diabétiques de toujours transporter des sucreries avec eux.

Les épisodes d'hypoglycémie grave 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 au patient des glucides dès qu'il a repris connaissance en vue d'éviter une rechute.

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

MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Mode d'action

La principale activité de NovoMix[®] 30 est la régulation du métabolisme du glucose. NovoMix[®] 30, comme les autres insulines, se lie aux récepteurs de l'insuline sur les cellules musculaires et adipeuses, abaisse la glycémie en facilitant la captation cellulaire du glucose et en inhibant simultanément la production hépatique de glucose.

Pharmacodynamique

La réponse pharmacodynamique à une dose unique de 0,3 U/kg de NovoMix® 30 ou d'insuline humaine prémélangée 30/70 a été évaluée chez 24 sujets en bonne santé à l'aide de la méthode du clamp euglycémique hyperinsulinémique* (essai ANA-033). L'effet métabolique de NovoMix® 30 était significativement plus prononcé que celui de l'insuline humaine prémélangée 30/70 dans les quatre premières heures suivant l'injection sous-cutanée (voir Figure 1).

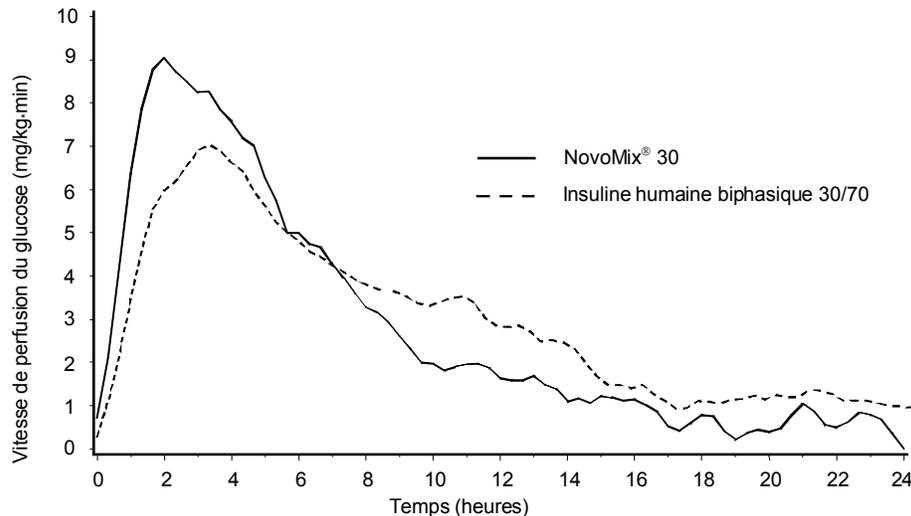
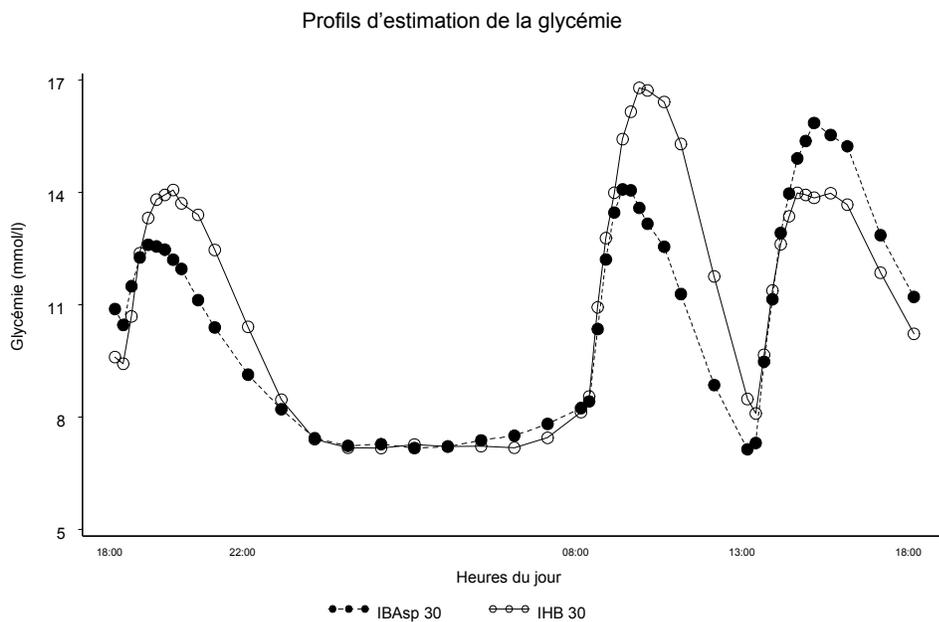


Figure 1 : Profil de l'activité pharmacodynamique de NovoMix® 30 et de l'insuline humaine biphasique 30/70 chez des sujets en bonne santé (ANA-033)

Dans un essai croisé, randomisé, à double insu et à deux groupes (ANA-046) comparant NovoMix® 30 à l'insuline humaine biphasique 30/70 chez des patients atteints de diabète de type 2, la réponse thérapeutique a été évaluée après deux périodes de deux semaines de traitement au cours desquelles l'insuline était administrée deux fois par jour, immédiatement avant le déjeuner et le dîner. La forme des courbes de concentration de la glycémie totale en fonction du temps sur 24 heures était différente d'un traitement à l'autre (voir la figure 2). Bien qu'aucune différence n'ait été observée entre les traitements en ce qui a trait à la glycémie moyenne sur 24 heures, les courbes de l'effet moyen estimé en fonction du temps illustrées ci-après montrent que, comparativement à l'insuline humaine biphasique 30/70, le contrôle glycémique postprandial était supérieur avec NovoMix® 30 après le dîner et le déjeuner, mais inférieur après le déjeuner.

**La réponse pharmacodynamique à l'insuline peut être évaluée au moyen de la technique du clamp euglycémique. Une glycémie constante prédéterminée est imposée aux sujets. Après l'administration de l'insuline à l'étude, une perfusion continue et variable de glucose est administrée pour maintenir la glycémie à cette valeur prédéterminée. La vitesse de perfusion du glucose est une mesure plutôt directe de l'effet hypoglycémiant de l'insuline à l'étude.*



ANA/DCD/046/NL/UK/31/MAR99/fgluana.sas/fgluana.cgm

Figure 2 : Courbes de la glycémie estimée après l'injection de deux doses quotidiennes (immédiatement avant le déjeuner et le souper) de NovoMix[®] 30 (IBAsp 30) ou d'insuline humaine biphasique (IHB 30) chez 13 patients atteints de diabète de type 2 (ANA-046)

Dans l'essai clinique croisé NovoMix[®] 30-1235, 61 sujets atteints de diabète de type 2 ont reçu une dose unique de NovoMix[®] 30, d'Humalog[®] Mix25 et de Novolin[®] ge 30/70 (insuline humaine biosynthétique) en trois occasions distinctes. Le contrôle glycémique postprandial, évalué d'après la fluctuation glycémique observée pendant les cinq heures suivant le repas, était significativement meilleur avec NovoMix[®] 30 qu'avec Humalog[®] Mix25 (réduction de 10 %, $p < 0,05$) et Novolin[®] ge 30/70 (réduction de 17 %, $p < 0,001$). Le pic glycémique était réduit et a été atteint plus rapidement avec NovoMix[®] 30 qu'avec Novolin[®] ge 30/70. De plus, le délai avant le pic glycémique était plus court qu'avec Humalog[®] Mix25.

NovoMix[®] 30 est une suspension à double libération d'un analogue de l'insuline contenant 30 % d'insuline asparte soluble. Cette fraction soluble se met à agir rapidement alors que la phase cristalline (70 %), qui est composée de protamine d'insuline asparte, a un profil d'activité semblable à celui de l'insuline NPH d'origine humaine.

L'effet de NovoMix[®] 30 est plus rapide que celui de l'insuline humaine biphasique (c.-à-d., l'insuline humaine biosynthétique) en raison de l'absorption plus rapide de sa composante soluble après l'injection sous-cutanée.

Lorsque NovoMix[®] 30 est administré par injection sous-cutanée, il commence à agir au bout de 10 à 20 minutes. Son effet atteint un maximum entre 1 et 4 heures après l'injection et il dure jusqu'à 24 heures.

Pharmacocinétique

NovoMix[®] 30 a comme caractéristique d'être absorbé rapidement. L'insuline asparte dans la composante soluble de NovoMix[®] 30 est absorbée plus rapidement à partir du tissu sous-cutané que l'insuline humaine soluble ordinaire. Le reste se trouve dans la forme cristalline, en tant que protamine d'insuline asparte, et a un profil d'absorption prolongé après l'injection sous-cutanée.

La biodisponibilité relative de NovoMix[®] 30 par rapport à l'insuline humaine prémélangée 30/70 indique que les deux insulines sont absorbées à un degré semblable.

En moyenne, la concentration sérique maximale (C_{max}) d'insuline pour NovoMix® 30 est de 50 % plus élevée qu'avec l'insuline humaine biphasique 30/70 (voir la figure 3). En moyenne, le délai avant la concentration maximale (T_{max}) est deux fois plus court qu'avec l'insuline humaine biphasique 30/70. Chez des volontaires en bonne santé, une concentration sérique maximale moyenne de $23,4 \pm 5,3$ mU/L était atteinte environ 60 minutes après une dose de 0,2 U/kg de poids corporel injectée par voie sous-cutanée comparativement à $15,5 \pm 3,7$ mU/L après environ 130 minutes pour l'insuline humaine biphasique 30/70. La demi-vie ($t_{1/2}$) moyenne de NovoMix® 30, qui reflète la vitesse d'absorption de la fraction liée à la protamine, était d'environ 8 à 9 heures. Les concentrations sériques d'insuline sont revenues aux valeurs initiales environ 15 à 18 heures après l'injection de la dose par voie sous-cutanée. Chez les patients atteints de diabète de type 2, la concentration maximale a été atteinte environ 95 minutes après l'administration de la dose.

Profils pharmacocinétiques de NovoMix® 30 et de l'insuline humaine biphasique 30/70

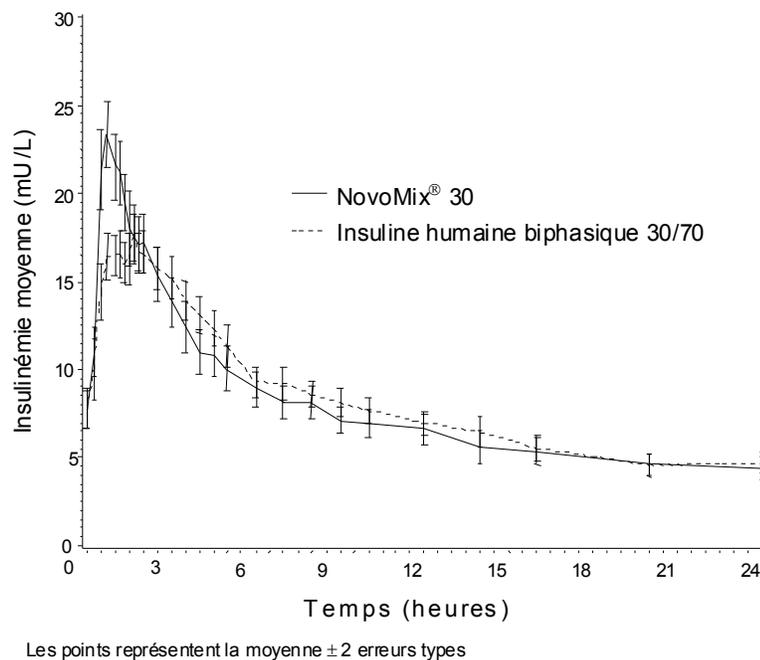


Figure 3 : Concentration sérique moyenne d'insuline suivant une dose unique (0,2 U/kg de poids corporel) administrée par voie sous-cutanée de NovoMix® 30 (trait continu) ou d'insuline humaine biphasique 30/70 (trait discontinu) chez des sujets en bonne santé.

Distribution et élimination

L'insuline aspartate a une faible capacité de fixation aux protéines plasmatiques, soit de 0 à 9 %. Après l'administration par voie sous-cutanée, l'insuline aspartate était éliminée plus rapidement que l'insuline humaine ordinaire, avec une demi-vie apparente moyenne de 81 minutes comparativement à 141 minutes pour l'insuline humaine ordinaire.

Populations particulières et états pathologiques

Pédiatrie :

Aucune étude n'a été menée quant à l'effet de l'âge sur la pharmacocinétique et la pharmacodynamique de NovoMix® 30.

Gériatrie :

Aucune étude n'a été menée quant à l'effet de l'âge sur la pharmacocinétique et la pharmacodynamique de NovoMix® 30.

Sexe :

L'effet du sexe sur la pharmacocinétique et la pharmacodynamique de NovoMix® 30 n'a pas été étudié.

Race :

L'effet de l'origine ethnique sur la pharmacocinétique et la pharmacodynamique de NovoMix® 30 n'a pas été étudié.

Insuffisance hépatique :

Comme pour les autres insulines, il est possible que les doses de NovoMix® 30 doivent être ajustées chez les patients atteints d'insuffisance hépatique.

Insuffisance rénale :

Comme pour les autres insulines, il est possible que les doses de NovoMix® 30 doivent être réduites chez les patients atteints d'insuffisance rénale.

Polymorphisme génétique :

Il n'existe pas de données particulières à ce sujet.

ENTREPOSAGE ET STABILITÉ

NovoMix® 30 doit être conservé à une température entre 2 °C et 10 °C, à un endroit éloigné du congélateur. Ce médicament ne doit pas être congelé, ni exposé à une chaleur excessive. NovoMix® 30 doit être conservé dans son emballage afin d'être à l'abri de la lumière.

Le capuchon doit être maintenu en place lorsque NovoMix® 30 FlexPen® n'est pas utilisé afin de garder l'insuline à l'abri de la lumière.

Les cartouches NovoMix® 30 Penfill® et les stylos FlexPen® en cours d'utilisation ou transportés à titre de rechange peuvent être conservés à une température inférieure à 30 °C pendant une période allant jusqu'à quatre semaines. NovoMix® 30 ne doit pas être conservé au réfrigérateur en cours d'utilisation.

NovoMix® 30 ne doit pas être utilisé après la date de péremption imprimée sur l'emballage.

Les doses de NovoMix® 30 qui ont été congelées ne doivent pas être utilisées.

INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION

Cartouches Penfill® : Les cartouches sont conçues pour être utilisées avec les dispositifs d'injection Novo Nordisk et les aiguilles NovoFine® et NovoTwist®. Les instructions détaillées jointes à la cartouche et au dispositif d'injection doivent être suivies.

Dispositif d'injection Flexpen® : Les aiguilles NovoFine® et NovoTwist® sont conçues pour être utilisées avec le dispositif d'injection FlexPen®. Les instructions détaillées jointes au dispositif d'injection doivent être suivies.

Les cartouches NovoMix® 30 Penfill® et le dispositif d'injection FlexPen® ne doivent être utilisés que par une seule personne. La cartouche ne doit pas être remplie de nouveau. Il faut insister auprès du patient sur la nécessité de remettre correctement NovoMix® 30 en suspension juste avant de l'utiliser. Une fois remis en suspension, le liquide doit être uniformément blanc et trouble.

Le patient doit être informé qu'il doit jeter l'aiguille après chaque injection.

FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

NovoMix® 30 est offert en cartouches Penfill® de 3 mL ainsi qu'en stylos jetables NovoMix® 30 FlexPen® de 3 mL. Les aiguilles et NovoMix® 30 Penfill® et FlexPen® ne doivent jamais être partagés, même si une nouvelle aiguille est utilisée. Il faut éviter de remplir une cartouche de nouveau.

* Note : Le stylo NovoMix® 30 FlexPen® n'est pas commercialisé au Canada.

Les cartouches NovoMix® 30 Penfill® sont conçues pour être utilisées avec les dispositifs d'injection d'insuline Novo Nordisk ainsi qu'avec les aiguilles NovoFine®, NovoFine® Plus et NovoTwist®. Le stylo jetable prérempli NovoMix® 30 FlexPen® est conçu pour être utilisé avec les aiguilles NovoFine®, NovoFine® Plus et NovoTwist®.

Un millilitre de solution contient 100 unités d'une suspension contenant 30 % d'insuline asparte soluble et 70 % de cristaux de protamine d'insuline asparte (l'équivalent de 3,5 mg).

Le produit est offert en emballages de 1 x 3 mL, 5 x 3 mL et 10 x 3 mL.

Ingrédients non médicinaux : phosphate disodique dihydraté, glycérol, 3-méthylphénol, phénol, sulfate de protamine, chlorure de sodium, eau pour injection et zinc (sous forme de chlorure). De l'hydroxyde de sodium ou de l'acide chlorhydrique peuvent être ajoutés pour ajuster le pH.

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

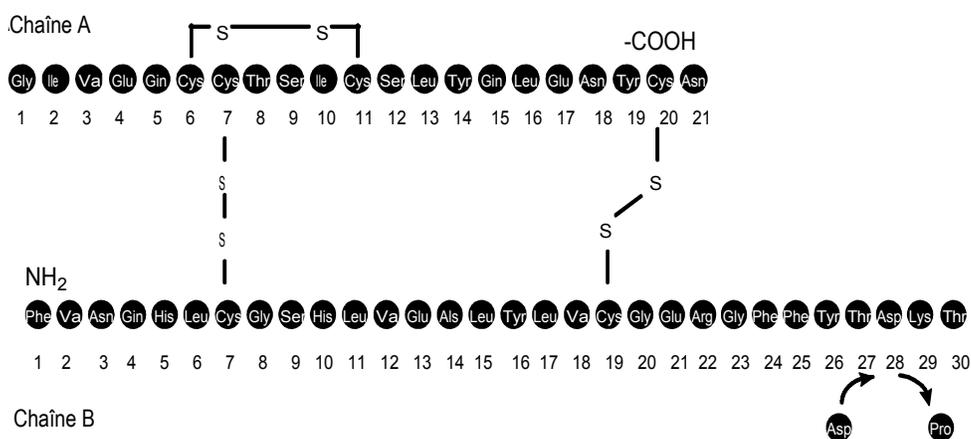
Substance pharmaceutique

Dénomination commune: Insuline asparte

Nom chimique : Analogue de l'insuline humaine ordinaire asp B28

Formule moléculaire et masse moléculaire : $C_{256}H_{381}N_{65}O_{79}S_6$ et 5825,8 g/mole
L'insuline asparte est un analogue de l'insuline humaine dans lequel l'acide aminé proline à la position B28 a été remplacé par l'acide aspartique.

Formule développée



Structure moléculaire de l'insuline asparte

Propriétés physicochimiques

Description :

Suspension stérile, uniforme et blanche d'insuline asparte soluble et d'insuline asparte sous forme de cristaux de protamine.

pH : 7,20-7,44

Une unité d'insuline asparte correspond à 6 nmol, 0,035 mg d'insuline asparte anhydre sans sel.

Caractéristiques du produit

La fabrication de ce médicament s'effectue en trois étapes importantes : la fermentation, la récupération et la purification. Lors de la phase de récupération, le bouillon de fermentation subit un traitement alcalin et les cellules de levure sont retirées par centrifugation.

ESSAIS CLINIQUES

Dans un essai croisé, randomisé, à double insu et à deux groupes comparant NovoMix® 30 à l'insuline humaine biphasique 30/70 chez des patients atteints de diabète de type 2, la réponse thérapeutique a été évaluée après deux périodes de deux semaines de traitement au cours desquelles l'insuline était

administrée deux fois par jour, immédiatement avant le déjeuner et le souper. La forme des courbes de concentration de la glycémie totale en fonction du temps sur 24 heures était statistiquement différente d'un traitement à l'autre (voir la figure 2 ci-dessous). Bien qu'aucune différence n'ait été observée entre les traitements en ce qui a trait à la glycémie moyenne sur 24 heures, les courbes de l'effet moyen estimé en fonction du temps illustrées ci-après montrent que, comparativement à l'insuline humaine biphasique 30/70, le contrôle glycémique postprandial était supérieur avec NovoMix® 30 après le souper et le déjeuner, mais inférieur après le dîner.

Profils d'estimation de la glycémie moyenne sur 24 heures

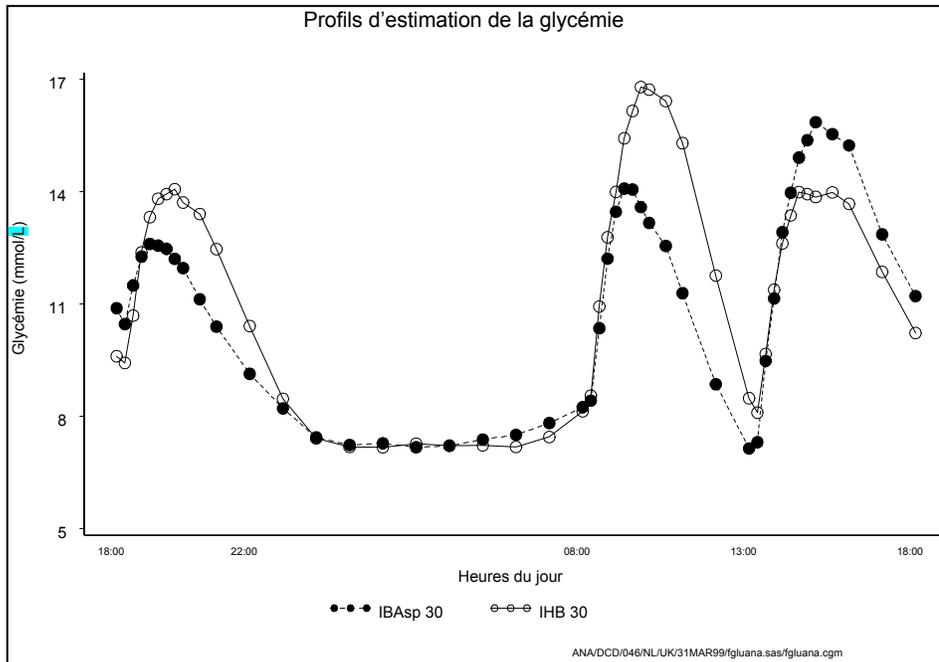


Figure 2 : Courbes de la glycémie estimée après l'injection de deux doses quotidiennes (immédiatement avant le déjeuner et le souper) de NovoMix® 30 (IBA_{sp} 30) ou d'insuline humaine biphasique (IHB 30) chez 13 patients atteints de diabète de type 2

Au cours d'un essai multicentrique ouvert et randomisé d'une durée de 3 mois, mené avec des groupes parallèles, NovoMix® 30 s'est révélé aussi efficace que l'insuline humaine biphasique 30/70 (Novolin® **ge** 30/70) quant au contrôle glycémique à long terme, selon les taux d'HbA_{1c}. L'élévation glycémique prandiale moyenne pour les trois principaux repas était significativement différente sur le plan statistique (29 % plus faible) dans le groupe NovoMix® 30 ($p < 0,02$); de même, des différences statistiquement significatives (valeurs inférieures d'environ 1 mmol/L) dans la glycémie moyenne ont été observées après le déjeuner, avant le dîner, après le souper et au coucher ($p < 0,02$ à $0,05$). Les améliorations du contrôle glycémique postprandial n'ont pas fait augmenter le risque d'hypoglycémie. Les patients sous NovoMix® 30 ou Novolin® **ge** 30/70 désireux de participer à la période de prolongation de cet essai ont été suivis pendant 21 mois additionnels. À la fin de la période de traitement de 24 mois, le contrôle glycémique, mesuré par l'HbA_{1c}, était similaire dans les deux groupes.

Pour le même contrôle glycémique (mesuré par l'HbA_{1c}), le nombre et la fréquence des épisodes d'hypoglycémie étaient similaires chez les patients atteints de diabète de type 1. Toutefois, chez les patients atteints de diabète de type 2, la fréquence d'hypoglycémie majeure était plus faible dans le groupe sous NovoMix® 30 que dans le groupe sous Novolin® **ge** 30/70; de fait, durant les six derniers mois de l'essai, aucun patient sous NovoMix® 30 n'a présenté d'hypoglycémie majeure.

Dans un essai clinique croisé, 61 sujets atteints de diabète de type 2 ont reçu une dose unique de NovoMix® 30, d'Humalog® Mix25 et de Novolin® ge 30/70 (insuline humaine biosynthétique) en trois occasions distinctes. Le contrôle glycémique postprandial, évalué d'après la fluctuation glycémique observée pendant les cinq heures suivant le repas, était significativement meilleur avec NovoMix® 30 qu'avec Humalog® Mix25 (réduction de 10 %, $p < 0,05$) et Novolin® ge 30/70 (réduction de 17 %, $p < 0,001$). Le pic glycémique était réduit et a été atteint plus rapidement avec NovoMix® 30 qu'avec Novolin® ge 30/70. De plus, le délai avant le pic glycémique était plus court qu'avec Humalog® Mix25.

Cent cinquante et un patients atteints de diabète de type 2 dont le traitement antidiabétique oral (metformine avec ou sans sécrétagogues d'insuline) s'avérait insuffisant ont été recrutés pour un essai clinique. Au cours des quatre premières semaines de l'essai, une monothérapie par la metformine était ajustée en fonction d'une cible. Les patients dont la glycémie à jeun n'a pas atteint l'intervalle cible de 5 à 7 mmol/L ($n = 140$) ont commencé une insulinothérapie après avoir été répartis aléatoirement pour recevoir une fois par jour et en association avec la metformine l'une des trois insulines suivantes : NovoMix® 30 (au dîner), Novolin® ge 30/70 (au dîner) ou Novolin® ge NPH (au coucher). Aucune différence statistiquement significative n'a été observée entre les groupes de traitement quant au contrôle glycémique à long terme; les taux moyens d'HbA_{1c} accusaient une réduction de 1,1 à 1,3 % par rapport aux valeurs initiales après 12 semaines de traitement. Il n'y a pas eu de différence significative dans les épisodes d'hypoglycémie signalés dans les trois groupes, bien que dans le groupe traité par NovoMix® 30 moins de patients aient signalé des épisodes d'hypoglycémie nocturnes que dans les deux autres groupes. À la fin de l'essai, 9 sujets sous NovoMix® 30, 9 sujets sous Novolin® ge NPH et 8 sujets sous Novolin® ge 30/70 avaient une glycémie à jeun finale comprise dans l'intervalle cible (de 5 à 7 mmol/L). La diminution moyenne des valeurs de l'HbA_{1c} observée chez ces sujets (-2,3 %, -1,9 % et -1,8 % respectivement) était plus marquée que celle observée dans la population totale de l'essai.

Des patients atteints de diabète de type 2 et traités par la metformine ($n=341$) ont été répartis aléatoirement pour recevoir NovoMix® 30 deux par jour en monothérapie, NovoMix® 30 deux fois par jour en association avec la metformine existante ou une sulfonurée en association avec la metformine existante. Dans la population totale, la différence moyenne des taux d'HbA_{1c} n'était statistiquement significative qu'entre les sujets recevant NovoMix® 30 en association avec la metformine et ceux recevant NovoMix® 30 en monothérapie ($p = 0,004$). La diminution moyenne de l'HbA_{1c} durant l'essai a varié de 1,5 à 1,8 % dans les trois groupes. Chez les 193 patients dont le diabète était mal contrôlé au début de l'essai (HbA_{1c} ≥ 9 %), la différence moyenne de l'HbA_{1c} était statistiquement significative, après 16 semaines de traitement, dans le groupe traité par NovoMix® 30 et la metformine par rapport au groupe traité par NovoMix® 30 en monothérapie ($p = 0,037$) et au groupe traité par sulfonurée et metformine ($p=0,033$). La diminution moyenne de l'HbA_{1c} durant l'essai a varié de 1,9 à 2,4 % dans les trois groupes.

L'efficacité et l'innocuité de NovoMix® 30 dans le stylo NovoMix® 30 FlexPen® ont été comparées à celles d'Humalog® Mix25 dans le stylo Humalog® Mix25 Pen auprès de 132 patients atteints de diabète de type 2 sous insulinothérapie dans un essai ouvert et croisé à deux périodes de traitement. Après une période préliminaire de deux semaines sous NovoMix® 30, les patients ont commencé la première période de 12 semaines de traitement par NovoMix® 30 ou Humalog® Mix25. À la fin de la première période de traitement, les patients ont rempli des questionnaires sur le stylo injecteur et le questionnaire DTSQ (*Diabetes Treatment Satisfaction Questionnaire*) de l'OMS, et sont ensuite passés à l'autre insulinothérapie. À la fin de la deuxième période de 12 semaines de traitement, les patients ont une nouvelle fois rempli des questionnaires sur le stylo injecteur, le DTSQ et un questionnaire comparatif visant à savoir quel dispositif ils préféreraient utiliser après l'essai. Les traitements par NovoMix® 30 et par Humalog® Mix25 étaient comparables en ce qui concernait l'HbA_{1c}, l'élévation de la glycémie prandiale, la glycémie postprandiale et les épisodes d'hypoglycémie à la fin de l'essai. La satisfaction des patients quant à leur traitement, mesurée par le questionnaire DTSQ, était similaire dans les deux groupes. En ce qui concerne les questionnaires sur les stylos, le stylo NovoMix® 30 FlexPen® a reçu une évaluation légèrement supérieure à celle du stylo Humalog® Mix25 Pen sur 15 des 16 caractéristiques évaluées (pour toutes, $p < 0,001$). Environ 75 % des patients ont affirmé qu'ils préféreraient utiliser le stylo NovoMix® 30 FlexPen® une fois l'essai terminé.

Pédiatrie :

L'innocuité et l'efficacité de NovoMix[®] 30 ont été comparées à celles de l'insuline humaine biphasique 30/70 (IHB 30) dans un essai croisé mené à double insu auprès de 54 enfants âgés de 6 à 12 ans. L'incidence des épisodes d'hypoglycémie était significativement plus faible, d'environ 10 %, avec NovoMix[®] 30 qu'avec l'IHB 30. Aucune inquiétude relative à l'innocuité n'a été soulevée durant l'essai. Toutefois, après 12 semaines de traitement, il était impossible de démontrer la non-infériorité de NovoMix[®] 30 par rapport à l'IHB 30 en ce qui concerne l'HbA_{1c} et la fructosamine sérique. Les données collectées ne permettaient pas d'établir l'efficacité chez les enfants.

PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

L'insuline asparte est un analogue de l'insuline humaine dans lequel l'acide aminé proline situé à la position 28 a été remplacé par l'acide aspartique. Cette modification vise à cibler la partie de la molécule responsable de l'auto-association. À cause de la répulsion électrique, l'insuline asparte a moins tendance à s'auto-associer, ce qui favorise une absorption plus rapide et donc une action plus rapide. L'insuline asparte est conçue pour être semblable à l'insuline humaine à tous les autres aspects.

L'activité biologique de l'insuline asparte a été évaluée *in vivo* chez la souris, le lapin et le porc, et *in vitro* au moyen d'un dosage dans des cellules adipeuses libres.

Au cours d'un essai comparatif sur l'activité hypoglycémiante de l'insuline asparte et de l'insuline humaine chez la souris ob/ob diabétique, l'insuline asparte a diminué une hyperglycémie modérée à un degré semblable à celui d'une dose équimolaire d'insuline humaine.

L'activité molaire de l'insuline asparte a été comparée à celle d'un étalon d'insuline humaine à l'aide du dosage de la glycémie chez la souris selon la pharmacopée européenne et du dosage de la glycémie chez le lapin selon la pharmacopée des États-Unis. Chez la souris, l'activité de trois lots différents d'insuline asparte était égale à 104,4 % (IC à 95 % : 96,1 à 113,4 %), 105,4 % (93,8 à 118,3 %) et 104,8 % (94,3 à 116,5 %) relativement au premier étalon international d'insuline humaine. Ainsi, l'activité de l'insuline asparte n'est pas significativement différente de celle de l'insuline humaine selon le dosage de la glycémie chez la souris. L'activité molaire de l'insuline asparte est définie comme suit : 1 U = 6 nmol. Les estimations de l'activité de l'insuline asparte à l'aide du dosage de la glycémie chez le lapin équivalaient à celles obtenues chez la souris.

Des études menées chez le porc révèlent que des quantités équimolaires d'insuline asparte et d'insuline humaine ont des effets semblables sur la glycémie après une administration par voie intraveineuse et que l'insuline asparte a une action plus rapide que l'insuline humaine après une administration par voie sous-cutanée.

Un dosage biologique dans des cellules adipeuses libres a permis d'établir que l'activité de l'insuline asparte était de 102,7 % (IC à 95 % : 99,6 à 105,8 %) relativement à celle d'un étalon d'insuline humaine. Ainsi, l'activité de l'insuline asparte n'est pas significativement différente de celle de l'insuline humaine dans les cellules adipeuses libres.

Les dosages biologiques effectués démontrent que l'activité de l'insuline asparte est égale à celle de l'insuline humaine. Une analyse de la fixation compétitive aux récepteurs de cellules HepG2 confluentes a permis d'explorer l'affinité relative de l'insuline asparte et de l'insuline humaine pour le récepteur de l'insuline. Aucune différence d'affinité n'a été observée. L'affinité de l'insuline asparte pour le récepteur de l'insuline se situait à 92,2 % (IC à 95 % : 82 à 103,7 %) de celle de l'insuline humaine avec les cellules HepG2 et à 92 % de celle de l'insuline humaine avec les récepteurs solubilisés.

Une très faible affinité de l'insuline asparte pour le récepteur humain de l'IGF-1 sur les cellules HepG2 a aussi été démontrée; elle s'élevait à 68,8 % de celle de l'insuline humaine et à environ un millième de celle de l'IGF-1.

Ces études démontrent que l'insuline asparte possède des propriétés biologiques presque identiques à celles de l'insuline humaine, y compris l'affinité pour le récepteur spécifique de l'insuline, ainsi que des vitesses d'association et de dissociation semblables à l'égard de ce récepteur.

Des études cardiovasculaires effectuées chez des chats et des porcs anesthésiés, un ensemble d'essais standard sur le comportement et la fonction des organes ainsi que des études d'interaction ont été menés. Les doses utilisées chez les rongeurs étaient jusqu'à 100 fois supérieures à la dose thérapeutique prévue de 1 U/kg pour l'humain. Chez le chat et le porc, la dose la plus élevée était 4 fois supérieure à la dose thérapeutique humaine prévue à cause de la plus grande sensibilité de ces espèces.

Tableau 1

Test	Insuline asparte/ Insuline humaine (IH)	Résultats
Test d'observation Irwin chez la souris	1,10 ou 100 U/kg IV IH : 100 UI/kg IV	Aucune différence n'a été observée par rapport à l'insuline humaine
Activité locomotrice chez le rat	1,10 ou 100 U/kg IV IH : 100 UI/kg IV	Aucun effet constant
Performance au test de la tige tournante chez la souris	1,10 ou 100 U/kg IV IH : 100 UI/kg IV	Aucun effet
Temps de sommeil provoqué par l'hexobarbital chez la souris	1,10 ou 100 U/kg IV IH : 100 UI/kg IV	Aucune différence n'a été observée par rapport à l'insuline humaine
Temps de sommeil provoqué par l'éthanol chez la souris	1,10 ou 100 U/kg IV IH : 100 UI/kg IV	Aucune différence n'a été observée par rapport à l'insuline humaine
Activité anticonvulsivante chez la souris	1,10 ou 100 U/kg IV IH : 100 UI/kg IV	Aucun effet
Activité proconvulsivante chez la souris	1,10 ou 100 U/kg IV IH : 100 UI/kg IV	Aucun effet
Effet analgésique sur les contorsions provoquées par l'acide acétique	1,10 ou 100 U/kg IV IH : 100 UI/kg IV	Aucun effet
Effets sur la température corporelle	1,10 ou 100 U/kg IV IH : 100 UI/kg IV	Aucun effet
Iléon isolé du cobaye	3,6; 36 ou 360 mU/mL IH : 360 mUI/mL	Aucun effet
Système nerveux autonome chez le chat anesthésié	0,4; 1 et 4 U/kg IV IH : 0,4; 1 et 4 UI/kg IV	Aucune différence n'a été observée par rapport à l'insuline humaine
Systèmes cardiovasculaire et respiratoire chez le rat anesthésié	1,10 et 100 U/kg IV IH : 1,10 et 100 UI/kg IV	Aucun effet
Systèmes cardiovasculaire et respiratoire chez le porc anesthésié	0,4; 1 et 4 U/kg IV IH : 0,4; 1 et 4 UI/kg IV	Aucune différence n'a été observée par rapport à l'insuline humaine
Motilité gastro-intestinale chez la souris	1,10 ou 100 U/kg IV IH : 100 UI/kg IV	Aucun effet
Fonction rénale chez le rat	1,10 ou 100 U/kg IV IH : 100 UI/kg IV	Aucun effet en général

TOXICOLOGIE

Toxicité aiguë

Tableau 2 : Résultats des études sur la toxicité aiguë de l'insuline asparte

Espèce, souche, voie d'administration	(M + F) Animaux par groupe	Doses U/kg	Résultats
---------------------------------------	-------------------------------	------------	-----------

Espèce, souche, voie d'administration	(M + F) Animaux par groupe	Doses U/kg	Résultats
Souris, NMRI, SC	5 + 5	0, 62,5, 250, 1000, 4000	Dose non mortelle la plus élevée : 4000 U/kg chez les mâles et 250 U/kg chez les femelles.
Souris, CD1, SC	5 + 5	0, 62,5, 250, 1000, 4000	Dose non mortelle la plus élevée : 4000 U/kg
Souris, NMRI, IV	5 + 5	0, 62,5, 250, 1000, 4000	Dose non mortelle la plus élevée : 4000 U/kg chez les mâles et 1000 U/kg chez les femelles.
Rat, S.D., SC	5 + 5	0, 62,5, 250, 1000, 4000	Dose non mortelle la plus élevée : 4000 U/kg
Rat, S.D., SC	5 + 5	0, 62,5, 250, 1000, 2000	Dose non mortelle la plus élevée : 2000 U/kg
Rat, S.D., SC	5 + 5	0, 62,5, 250, 1000, 4000	Dose non mortelle la plus élevée : 4000 U/kg
Rat, S.D., IV	5 + 5	0, 62,5, 250, 1000, 4000	Dose non mortelle la plus élevée : 4000 U/kg
Chien, beagle, SC	1 + 1	4, 8, 16, 32, 64 64 (ancien processus)	Dose non mortelle la plus élevée : 64 U/kg À part l'hypoglycémie, aucun signe ou changement associé au traitement

Les résultats des tests de toxicité aiguë chez les rongeurs sont dominés par des convulsions non mortelles et des cas de ptose, les deux attribués à l'hypoglycémie. Les effets observés étaient ceux prévus pour des doses élevées de n'importe quel type d'insuline.

Toxicité à long terme

Tableau 3 : Résultats des études sur la toxicité à long terme de l'insuline asparte

Espèce	Souche	Nombre de groupes et d'animaux par groupe	Voie d'administration	Durée (semaines)	Dose (U/kg/jour)	Résultats
Rat	Sprague-Dawley	5 groupes 10 M, 10 F/groupe, groupe principal 9 M et 9 F/groupe, groupes satellites 5 M et 5 F dans les groupes 1, 4 et 5 pour l'évaluation de la réversibilité	SC	4 semaines + 4 semaines de récupération dans les groupes 1, 4 et 5	0, 5, 25, 100 + 100	Hypoglycémie, augmentation de la consommation alimentaire et du gain pondéral. Aucune observation imprévue.
Rat	Sprague-Dawley	4 groupes 10 M et 10 F	SC	4 semaines	0; 12,5; 50 et 200	Hypoglycémie. Aucune observation imprévue.
Rat	Mol : WIST	4 groupes 15 M et 15 F	SC	13 semaines	0; 12,5; 50 et 200	Hypoglycémie, augmentation du gain pondéral. Aucune observation imprévue.
Rat	Sprague-Dawley	4 groupes 32 M et 32 F groupes satellites compris	SC	52 semaines	Doses élevées 100, 2 fois par jour durant 24 semaines; 50, 2 fois par jour pour les semaines 25 et 26; 100, une fois par jour pour les semaines 27 à 37; 75, une fois par jour pour les semaines 38 à 52. Faibles doses 5 et 25 U/kg, 2 fois par	Hypoglycémie, augmentation de la consommation d'aliments et d'eau, et du gain pondéral. Excès de tumeurs mammaires chez les femelles recevant des doses élevées.

Espèce	Souche	Nombre de groupes et d'animaux par groupe	Voie d'administration	Durée (semaines)	Dose (U/kg/jour)	Résultats
					jour durant 26 semaines; 10 et 50, une fois par jour pour les semaines 27 à 52. Témoins.	
Rat	Sprague-Dawley	4 groupes 20 F	SC	52 semaines	200 par substance médicamenteuse. Insuline aspartate, insuline humaine, témoin.	Incidence de tumeurs mammaires plus élevée dans le groupe sous insuline aspartate que dans le groupe témoin, mais égale à celle du groupe sous insuline humaine.
Chien	Beagle	4 groupes 3 M et 3 F par groupe, principal 1 M, 1 F dans les groupes 1 et 4 pour l'évaluation de la réversibilité	SC	4 semaines (+ 4 semaines de récupération dans les groupes 1 et 4)	0; 0,25; 0,5 et 1 deux fois par jour	Hypoglycémie. Aucune observation imprévue.
Chien	Beagle	3 groupes 4 M et 4 F	SC	13 semaines	0, 1, 4	Hypoglycémie. Aucune observation imprévue.
Chien	Beagle	4 groupes 4 M et 4 F	SC	52 semaines	0; 0,25; 0,5; 1 deux fois par jour durant 28 semaines; mêmes doses une fois par jour pour les semaines 29 à 52. IH : 1 deux fois par jour durant 28 semaines; 2 une fois par jour pour les semaines 29 à 52	Hypoglycémie. Aucune observation imprévue.

Carcinogène

Aucun essai sur le pouvoir carcinogène de NovoMix® 30 n'a été effectué. Une série d'essais de longue durée sur des animaux (notamment un traitement de 52 semaines chez le rat et le chien) a démontré qu'aucun des effets observés avec l'insuline aspartate ne différait de ceux observés avec l'insuline humaine ordinaire. Des essais *in vitro* ont démontré que l'activité mitogène de l'insuline aspartate ne diffère pas de celle de l'insuline humaine ordinaire. Par ailleurs, des essais menés avec des animaux sur le potentiel mutagène de l'insuline aspartate et de l'insuline humaine ordinaire n'ont révélé aucune différence entre les deux produits.

Mutagenèse

Un éventail complet d'études expérimentales ont été effectuées et ont donné des résultats négatifs pour l'insuline aspartate ainsi que pour l'insuline humaine. On en a conclu que l'insuline aspartate n'est pas génotoxique.

RÉFÉRENCES

1. American Diabetes Association. Insulin Administration. *Diabetes Care* 1998; 21; S72-5.
2. Gittoes, N.J.L., Kendall, M.J., Ferner, R.E. Drugs and diabetes mellitus. Dans : Pickup, J.C., Williams, G. (éditeurs), *Textbook of Diabetes*, Oxford, 1997; 69.1-69.12.
3. Frier B.M. Hypoglycemia in diabetes mellitus. Dans : Pickup, J.C., Williams, G., (éditeurs), *Textbook of Diabetes*, Oxford, 1997; 40.1-40.23.
4. Lindholm A, Jensen LB, Home PD, Raskin P, Boehm BO, Rastam J. Immune Responses to Insulin Aspart and Biphasic Insulin Aspart in People With Type 1 and Type 2 Diabetes. *Diabetes Care* 2002; 25 (5):876-82.
5. Amiel, S.A. Insulin injection treatment and its complications. Dans : Pickup, J.C., Williams, G., (éditeurs), *Textbook of Diabetes*, Oxford, 1997; 33.1-33.20.
6. Hanson, U., Persson, B., Enochsson, E. Self-monitoring of blood glucose by diabetic women during the third trimester of pregnancy. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1985; 817-21.
7. Heinemann, L., Weyer, C., Rauhaus, M., Heinrichs, S., Heise, T. Variability of the metabolic effect of s.c. injected regular insulin and the rapid acting insulin-analogue. B28-ASP. *Diabetologia* 1997; 40; A10.
8. Round, P.M., Olsen, K.J., Home, P.D. Improved blood glucose control with insulin analogue B28-ASP. *Diabetologia* 1996; 39; A24.
9. Warren ML, Conway MJ, Klaff LJ, Rosenstock J, Allen E. Postprandial versus preprandial dosing of biphasic insulin aspart in elderly type 2 diabetes patients. *Diabetes Res Clin Pract.* 2004;66:23-9
10. Jacobsen VL, Sogaard B, Riis A. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of a premixed formulation of soluble and protamine-retarded insulin aspart. *Eur J Clin Pharmacol* 2000; 56:399-403.
11. Meltzer, S., Leiter, L., Daneman, D., Gerstein, H.C., Lau, D., Ludwig, S., Yale, J.-F., Zinman, B., Lillie, D., Comités directeurs et d'experts. Lignes directrices de pratique clinique 1998 de l'Association canadienne du diabète pour la prévention et le traitement du diabète au Canada. 1998; 159; S1-S29.
12. McSorley PT, Bell PM, Vestergard Jacobsen L, Kristensen A, Lindholm A. Twice-daily biphasic insulin aspart 30 versus biphasic human insulin 30: a double-blind crossover study in adults with Type 2 diabetes. *Clin Ther* 2002; 4: 530-9
13. Weyer C, Heise T, Heinemann L. Insulin Aspart in a 30/70 Premixed Formulation - Pharmacodynamic properties of a rapid-acting insulin analog in stable mixture. *Diabetes Care* 1997;20(10):1612-14.
14. Boehm B, Home PD, Behrend C, Kamp NM, Lindholm A. Premixed insulin aspart 30 versus premixed human insulin 30/70 twice daily: a randomized trial in type 1 and type 2 diabetic patients. *Diabet Med.* 2002;19:393-9

15. Boehm B, Home P, Kamp N, Lindholm A. Biphasic Insulin Aspart and Biphasic Human Insulin Compared in Type 2 Diabetic Subjects. *Diabetologia* 2001; 44(Suppl. 1): A210.
16. Hermansen K, Colombo M, Storgaard H, Ostergaard A, Kolendorf K, Madsbad S. Improved Postprandial Glycemic Control with Biphasic Insulin Aspart Relative to Biphasic Insulin Lispro and Biphasic Human Insulin in Subjects with Type 2 Diabetes. *Diabetes Care* 2002; 25 (5):883-8.
17. Kilo C, Mezitis N, Nadeau D, Jain R, Kolaczynski JW, Mersey J, Raskin P. Dinnertime NovoLog[®] Mix 70/30 in combination with metformin - a combination to use? *Diabetes* 2002;51 (Suppl 2):A130.
18. Kvapil M, Mikolajczyk-Swatko A, Ostergaard AH, Shestakova M. Biphasic Insulin Aspart 30 combined with metformin provides better glycemic control in poorly controlled Type 2 diabetic patients. *Diabetes* 2002;51(Suppl 2):A104.
19. Vora JP, Nygaard-Pedersen L, Erichsen K, Hansen AB, Niskanen L. Patients with Type 2 diabetes prefer using NovoMix[®] 30 FlexPen[®] than the Humalog[®] Mix25 Pen for administration of biphasic insulin analogue. *Diabetologia* 2002; 45(Suppl 2):A255.

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

RENSEIGNEMENTS POUR LES PATIENTS SUR LES MÉDICAMENTS

NovoMix® 30

30 % d'insuline asparte soluble et
70 % de cristaux de protamine d'insuline asparte
Suspension injectable
Penfill®/FlexPen®

Veillez lire attentivement ce qui suit avant de commencer à prendre NovoMix® 30 et chaque fois que vous renouvelez l'ordonnance. Ce feuillet n'est qu'un résumé et ne donne donc pas tous les renseignements pertinents au sujet de ce médicament. Consultez votre professionnel de la santé pour discuter de votre problème de santé et du traitement et pour savoir s'il existe de nouveaux renseignements sur NovoMix® 30.

Pour toute question supplémentaire, communiquez avec votre médecin, votre infirmière éducatrice en diabète ou votre pharmacien.

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 insulines, y compris de NovoMix® 30.
- Une réaction d'hypoglycémie ou d'hyperglycémie qui n'est pas prise en charge peut entraîner un évanouissement ou un coma, voire la mort.
- Il est recommandé à tous les patients diabétiques de surveiller leur glycémie.
- Tout changement d'insuline doit être effectué avec prudence et uniquement sous surveillance médicale. La posologie devra peut-être être ajustée.
- NovoMix® 30 doit être administré juste avant les repas en raison de sa rapidité d'action (le repas doit commencer dans les 5 à 10 minutes suivant l'injection) ou devrait être donné juste après le repas (voir « *Comment prendre NovoMix® 30* »).
- N'injectez jamais l'insuline directement dans une veine.
- N'utilisez pas NovoMix® 30 avec une pompe à insuline.
- N'utilisez pas NovoMix® 30 s'il n'est pas uniformément blanc et trouble après la remise en suspension.

Pourquoi NovoMix® 30 est-il utilisé?

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

Comment NovoMix® 30 fonctionne-t-il?

NovoMix® 30 (30 % d'insuline aspartate soluble et 70 % de cristaux de protamine d'insuline aspartate) est un analogue de l'insuline utilisé dans le traitement du diabète.

NovoMix® 30 est un mélange d'un analogue de l'insuline à action rapide (30 %) et d'un analogue de l'insuline à action prolongée (70 %). Cela signifie que ce mélange commence à faire baisser la glycémie 10 à 20 minutes après son administration. Son effet maximal survient 1 à 4 heures après la dose et le produit peut faire effet pendant une période allant jusqu'à 24 heures.

Quels sont les ingrédients de NovoMix® 30?

Ingrédient médicinal : L'ingrédient actif de NovoMix® 30 est un mélange d'insuline (30 % d'insuline aspartate dans une fraction soluble et 70 % d'insuline aspartate cristallisée avec de la protamine).

Ingrédients non médicinaux : Glycérol, phénol, 3-méthylphénol, zinc (sous forme de chlorure), chlorure de sodium, phosphate disodique dihydraté, sulfate de protamine, hydroxyde de sodium, acide chlorhydrique et eau pour injection.

Formes posologiques de NovoMix® 30

NovoMix® 30 est offert par Novo Nordisk Canada sous les formes suivantes :

- Cartouche NovoMix® 30 Penfill® de 3 mL (conçue pour être utilisée avec les dispositifs d'injection d'insuline Novo Nordisk);
- NovoMix® 30 FlexPen®, stylo prérempli de 3 mL.

NovoMix® 30 [Penfill®/FlexPen®] est conçu pour être utilisé avec les dispositifs d'injection d'insuline Novo Nordisk et avec les aiguilles NovoFine®, NovoFine® Plus ou NovoTwist®. Novo Nordisk ne peut être tenue responsable du mauvais fonctionnement dû à l'utilisation de NovoMix® 30 avec des produits qui ne répondent pas aux mêmes caractéristiques techniques ou normes de qualité que les aiguilles NovoFine®, NovoFine® Plus et NovoTwist®.

N'utilisez pas NovoMix® 30 si :

- Vous sentez venir une réaction hypoglycémique (glycémie trop basse). Lisez la section « *Quels sont les effets secondaires possibles de NovoMix® 30?* » pour obtenir de plus amples renseignements sur l'hypoglycémie;
- Vous êtes allergique (hypersensible) à l'insuline aspartate soluble, aux cristaux de protamine d'insuline aspartate, au 3-méthylphénol ou à tout autre ingrédient de cette insuline. Guettez l'apparition de signes d'une réaction allergique (consultez la section « *Quels sont les effets secondaires possibles de NovoMix® 30?* »).
- Avec les pompes à perfusion d'insuline.
- Le stylo FlexPen® est tombé, a été endommagé ou a été écrasé, car il y a un risque de fuite d'insuline.
- La cartouche Penfill® ou le dispositif d'injection d'insuline Novo Nordisk qui la contient est tombé, a été endommagé ou a été écrasé, car il y a un risque de fuite d'insuline.
- L'insuline n'a pas été entreposée correctement ou a été congelée (consultez la section « *Comment conserver NovoMix® 30* »).
- L'insuline ne paraît pas uniformément blanche et trouble après avoir été mélangée.
- Des grumeaux sont présents ou si des particules blanches solides collent au fond ou sur la paroi de la cartouche, donnant à l'insuline une apparence givrée.

Ne remplissez pas de nouveau une cartouche NovoMix® 30 Penfill®.

Les cartouches NovoMix® 30 Penfill® sont conçues pour être utilisées avec les dispositifs d'injection d'insuline Novo Nordisk et les aiguilles NovoFine®, NovoFine® Plus et NovoTwist® qui font partie du **Système intégré®**.

Si vous utilisez NovoMix® 30 Penfill® et 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, emportez toujours une cartouche et/ou un dispositif d'injection d'insuline de rechange au cas où vous perdriez ou endommageriez la cartouche Penfill®.

Consultez votre professionnel de la santé avant de prendre NovoMix® 30, 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, il est possible que votre médecin modifie votre dose d'insuline.
- Si vous consommez de l'alcool (y compris du vin et de la bière), vos besoins en insuline peuvent changer en raison de la hausse ou de la baisse de votre glycémie.
- Si vous êtes atteint d'une infection, avez de la fièvre ou avez subi une intervention chirurgicale, vous pourriez avoir besoin d'une dose d'insuline plus élevée que d'habitude.
- Si vous présentez de la diarrhée, êtes pris de vomissements ou mangez moins que d'habitude, vous pourriez avoir besoin d'une dose d'insuline moins élevée que d'habitude.
- Si vous faites de l'exercice plus que d'habitude ou voulez changer votre alimentation habituelle.
- Si vous êtes malade, continuez à prendre votre insuline. Vos besoins en insuline pourraient toutefois changer.
- Si 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.
- Si vous êtes enceinte ou prévoyez le devenir, ou si vous allaitez, consultez votre médecin.
- Si vous conduisez un véhicule ou utilisez des outils ou des machines, faites 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. Ne conduisez jamais un véhicule et n'utilisez jamais des machines si les symptômes avant-coureurs d'une réaction hypoglycémique se manifestent.

Discutez avec votre médecin pour savoir si vous devriez cesser complètement de conduire un véhicule ou d'utiliser de la machinerie, 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 pour savoir si NovoMix® 30 est disponible dans le ou les pays que vous visiterez. Si vous le pouvez, apportez suffisamment de NovoMix® 30 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 symptômes d'une insuffisance cardiaque, comme un essoufflement inhabituel.

Mentionnez à votre professionnel de la santé tous les produits de santé que vous prenez, y compris les médicaments, les vitamines, les minéraux, les suppléments naturels ou les produits de médecine parallèle.

Les produits suivants pourraient interagir avec NovoMix® 30 :

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 si vous avez pris récemment d'autres médicaments, 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;
- Diurétiques thiazidiques (utilisés pour traiter l'hypertension ou la rétention d'eau excessive);
- Glucocorticoïdes (notamment la cortisone utilisée pour traiter une inflammation);
- Hormones thyroïdiennes (utilisées pour traiter les troubles de la thyroïde);
- Substances sympathomimétiques (notamment l'épinéphrine [adrénaline], le salbutamol ou 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 de l'organisme);
- 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 qui vous aident à reconnaître une hypoglycémie.

Comment prendre NovoMix® 30

NovoMix® 30 est conçu pour être injecté sous la peau (par voie 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 NovoMix® 30?* »). Les endroits du corps les plus appropriés pour les injections sont l'avant des cuisses, 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.

Vous devez mesurer régulièrement votre glycémie.

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 leurs conseils à la lettre. 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.

NovoMix® 30 doit être administré juste avant le repas. Si nécessaire, NovoMix® 30 peut également être administré immédiatement après le repas.

Avant d'utiliser NovoMix® 30 :

- Vérifiez l'étiquette pour vous assurer qu'il s'agit du bon type d'insuline.
- 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, au 1-800-465-4334, pour obtenir de l'aide. Consultez le guide du dispositif d'injection d'insuline Novo Nordisk pour de plus amples renseignements.
- Utilisez toujours une aiguille neuve pour chaque injection afin d'éviter toute contamination.

- Ne prêtez la cartouche NovoMix® 30 Penfill® ou le stylo NovoMix® 30 FlexPen® de votre dispositif d'injection d'insuline Novo Nordisk à personne, même si une nouvelle aiguille est utilisée. Les aiguilles ne doivent pas être réutilisées ni partagées avec une autre personne (y compris un membre de votre famille). Vous éviterez ainsi la transmission d'infections.

Remise en suspension de l'insuline

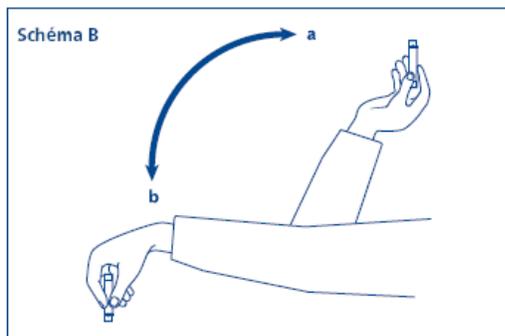
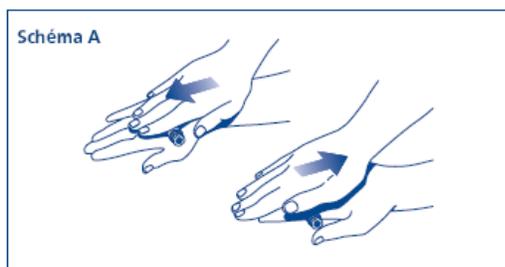
Vérifiez qu'il reste au moins 12 unités d'insuline dans la cartouche afin que la remise en suspension soit uniforme. S'il reste moins de 12 unités, utilisez une nouvelle cartouche Penfill®.

Chaque fois que vous utilisez une nouvelle cartouche NovoMix® 30 Penfill® (avant d'insérer la cartouche dans le dispositif d'injection d'insuline) :

- Laissez l'insuline atteindre la température ambiante avant de l'utiliser, afin de faciliter sa remise en suspension. Faites rouler 10 fois la cartouche dans la paume de vos mains – il est important de garder la cartouche en position horizontale (voir schéma **A**).
- Ensuite, faites lentement basculer la cartouche 10 fois de haut en bas entre les positions **a** et **b** (voir schéma **B**), de façon à ce que la bille de verre se déplace d'une extrémité à l'autre de la cartouche.
- Répétez cette procédure (rouler et faire basculer) – voir schémas **A** et **B** – jusqu'à ce que le liquide apparaisse uniformément blanc et trouble. N'utilisez pas la cartouche si l'insuline ne paraît pas uniformément blanche et trouble après avoir été remise en suspension.
- Passez immédiatement aux étapes suivantes de l'injection.

Lors de toute injection subséquente :

- Faites lentement basculer au moins 10 fois de haut en bas, entre les positions **a** et **b** (voir schéma **B**), le dispositif d'injection d'insuline dans lequel est insérée la cartouche jusqu'à ce que le liquide apparaisse uniformément blanc et trouble.
- Passez immédiatement aux étapes suivantes de l'injection.



Comment injecter l'insuline

- Injectez l'insuline sous la peau. Utilisez la technique d'injection recommandée 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. 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 le risque d'écoulement de sang dans l'aiguille ou le réservoir d'insuline.

- Après chaque injection, assurez-vous d'enlever et de jeter l'aiguille et de ranger NovoMix® 30 sans aiguille attachée. Sinon, il y a un risque de fuite d'insuline, ce qui peut entraîner une erreur de dose.

Comment injecter l'insuline [FlexPen®]

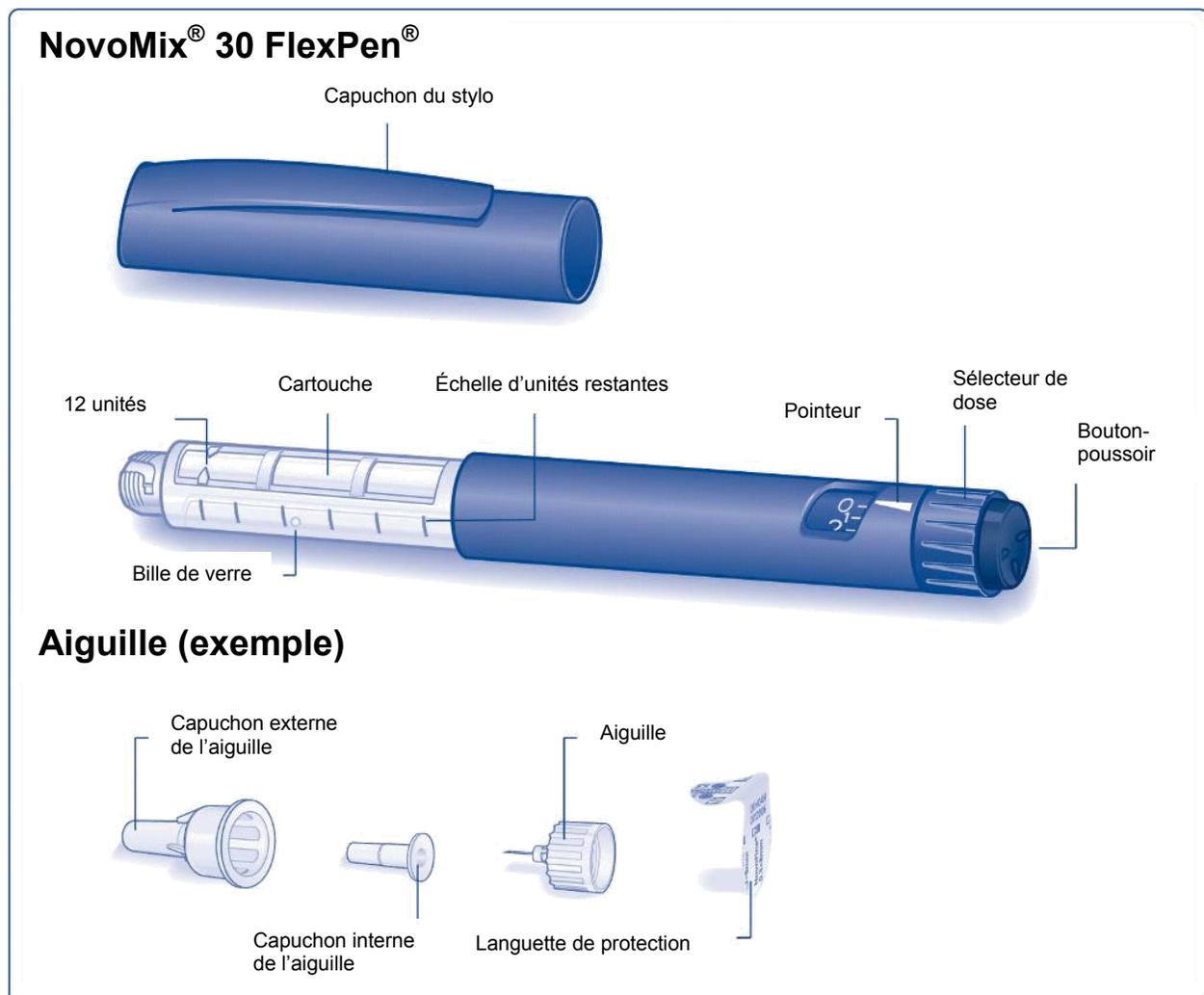
L'information sur la façon d'injecter NovoMix® 30 avec le stylo FlexPen® se trouve au verso de ce feuillet.

Introduction

Veillez lire attentivement les instructions ci-dessous avant d'utiliser NovoMix® 30 FlexPen®.

NovoMix® 30 FlexPen® est un stylo d'injection d'insuline prérempli et unique qui permet de sélectionner la dose à administrer. Vous pouvez sélectionner des doses d'insuline entre 1 et 60 unités par palier de 1 unité. FlexPen® est conçu pour être utilisé avec les aiguilles jetables NovoFine®, NovoFine® Plus ou NovoTwist® d'une longueur de 8 mm ou moins. Par mesure de précaution, vous devez toujours avoir un dispositif d'injection d'insuline de rechange au cas où vous perdriez ou endommageriez votre stylo NovoMix® 30 FlexPen®.

La couleur du stylo dans les illustrations peut être différente de celle de votre stylo NovoMix® 30 FlexPen®.



Entretien

Votre stylo FlexPen[®] est conçu pour fonctionner avec une grande précision et en toute sécurité. Manipulez-le avec soin. Si le stylo est tombé, a été endommagé ou a été écrasé, il existe un risque de dommage et de fuite d'insuline.

Vous pouvez nettoyer l'extérieur de votre stylo FlexPen[®] à l'aide d'un tampon imbibé d'alcool. Ne submergez pas le stylo, ne le lavez pas et ne le lubrifiez pas, car cela pourrait l'endommager.

Ne remplissez pas de nouveau votre stylo FlexPen[®].

Préparation du stylo NovoMix[®] 30 FlexPen[®]

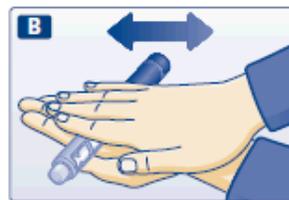
Vérifiez l'étiquette pour vous assurer que votre stylo FlexPen[®] contient le type d'insuline approprié. Avant la première injection avec un stylo FlexPen[®] neuf, il vous faut remettre l'insuline en suspension :

- A** Avant d'utiliser le stylo, laissez l'insuline atteindre la température ambiante, afin de faciliter sa remise en suspension.

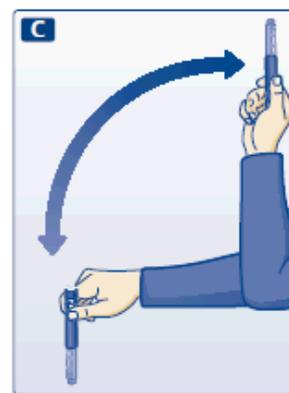
Retirez le capuchon du stylo.



- B** Faites rouler le stylo 10 fois entre vos mains, en le tenant à l'horizontale.



- C** Faites ensuite basculer le stylo 10 fois entre les deux positions indiquées 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. Pour toutes les injections suivantes, faites basculer le stylo de haut en bas au moins 10 fois, jusqu'à ce que le liquide soit uniformément blanc et trouble. Après avoir remis l'insuline en suspension, procédez immédiatement à l'injection selon les étapes suivantes. 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 un nouveau stylo FlexPen[®].



D Mise en place de l'aiguille

Enlevez la languette de protection d'une nouvelle aiguille jetable.

Vissez solidement l'aiguille sur votre stylo FlexPen® en la tenant bien droite.

- E Retirez le grand capuchon externe de l'aiguille et conservez-le pour plus tard.



- F Retirez le capuchon interne de l'aiguille, puis jetez-le.

- Δ Utilisez toujours une nouvelle aiguille pour chaque injection afin d'éviter toute contamination.
- Δ Prenez soin de ne pas courber ou endommager l'aiguille avant de vous en servir.
- Δ Afin de réduire les risques de piqûres accidentelles, ne remettez jamais le capuchon interne de l'aiguille après l'avoir enlevé.

Vérification de l'écoulement de l'insuline

Dans des conditions normales d'utilisation, de petites quantités d'air peuvent s'accumuler dans la cartouche avant chaque injection. Pour éviter toute injection d'air et garantir un dosage correct :

- G Tournez le sélecteur de dose pour sélectionner 2 unités.



- H Tenez votre stylo FlexPen® avec l'aiguille pointée vers le haut, puis tapotez doucement la cartouche avec le doigt quelques fois pour faire remonter les bulles d'air vers le haut de la cartouche.



- I En gardant l'aiguille pointée vers le haut, appuyez à fond sur le bouton-poussoir. Le sélecteur de dose revient à zéro (0).

Une goutte d'insuline doit apparaître au bout de l'aiguille. Si ce n'est pas le cas, changez l'aiguille, puis répétez ces étapes 6 fois au maximum.

Si aucune goutte d'insuline n'apparaît, cela signifie que votre stylo est défectueux. Vous devez en utiliser un nouveau.



Sélection de la dose

Vérifiez que le sélecteur de dose est en position zéro (0).

- J Tournez le sélecteur de dose pour choisir le nombre d'unités nécessaires à l'injection.

Vous pouvez augmenter ou réduire la dose en tournant le sélecteur de dose dans une direction ou dans l'autre. Quand vous tournez le sélecteur de dose, veillez à ne pas enfoncer le bouton-poussoir, car de l'insuline pourrait s'échapper.

Vous ne pouvez pas sélectionner une dose supérieure au nombre d'unités restant dans la cartouche.



Δ N'utilisez pas l'échelle d'unités restantes pour mesurer votre dose d'insuline.

Injection

Insérez l'aiguille dans la peau en utilisant la technique d'injection enseignée par votre médecin ou votre infirmière éducatrice en diabète.

- K Injectez la dose en appuyant à fond sur le bouton-poussoir jusqu'à ce que le sélecteur de dose indique zéro (0). N'appuyez sur le bouton-poussoir qu'au moment de l'injection.

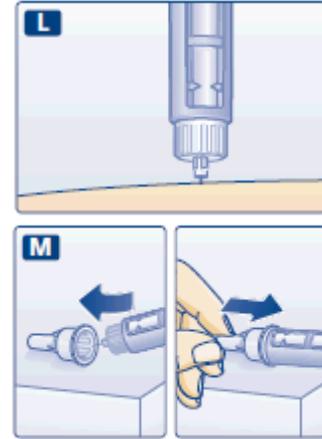
L'insuline n'est pas injectée lorsque vous tournez le sélecteur de dose.



- L Maintenez le bouton-poussoir totalement enfoncé après l'injection jusqu'à ce que vous ayez retiré l'aiguille de la peau.

Laissez l'aiguille sous la peau pendant au moins 6 secondes, afin de vous assurer que la totalité de la dose a été injectée.

- M** Couvrez l'aiguille au moyen du grand capuchon externe sans toucher celui-ci. Lorsque le capuchon recouvre l'aiguille, poussez doucement le capuchon externe sur le stylo, puis dévissez l'aiguille. Jetez l'aiguille de façon sécuritaire, puis remettez le capuchon du stylo en place.



- Δ Retirez toujours l'aiguille après chaque injection, puis rangez votre stylo FlexPen® sans qu'une aiguille y soit fixée. Sinon, de l'insuline risquerait de s'écouler, ce qui pourrait provoquer des erreurs de dose.
- Δ Les professionnels de la santé doivent manipuler les aiguilles usagées avec soin, afin d'éviter les piqûres accidentelles.
- Δ Jetez votre stylo FlexPen® usagé de façon sécuritaire après avoir enlevé l'aiguille.
- Δ Les aiguilles et le stylo NovoMix® 30 FlexPen® ne doivent pas être partagés.

Surdose

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 se présenter ainsi : 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 se 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.

- 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 faites souvent des crises

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.

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 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 vous croyez avoir pris trop de NovoMix® 30, 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 des mictions, 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).

Ces symptômes 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 NovoMix® 30?

Comme tous les médicaments, NovoMix® 30 peut causer des effets secondaires chez un certain nombre de personnes. L'effet secondaire le plus courant de l'insuline est une faible glycémie (hypoglycémie). Lisez les conseils dans la section « *Comment prendre NovoMix® 30* ».

Effets secondaires signalés peu fréquemment (1 à 10 utilisateurs sur 1000)

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 NovoMix® 30 ou à l'un de ses ingrédients (appelée réaction allergique généralisée). Consultez également la mise en garde dans la section « *N'utilisez pas NovoMix® 30 si :* ».

Troubles de la vue

Au début de votre insulinothérapie, il est possible que vous éprouviez des troubles de la vue; ceux-ci sont habituellement passagers.

Changements au point d'injection (lipodystrophie)

Si vous injectez l'insuline trop souvent au même endroit, il peut se produire une perte de tissu adipeux sous-cutané (lipoatrophie) ou un épaissement du tissu adipeux sous-cutané (lipohypertrophie). Pour éviter ce type de problèmes cutanés, il faut changer 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

Au début de votre insulinothérapie, une rétention d'eau peut causer de l'enflure au niveau des chevilles et d'autres articulations. Ce problème disparaît rapidement.

Rétinopathie diabétique

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

Effets secondaires rarement signalés (moins de 1 utilisateur sur 10 000)

Neuropathie douloureuse

Si votre glycémie s'améliore très rapidement, vous pourriez éprouver une douleur au niveau des nerfs, appelée neuropathie douloureuse aiguë, qui est généralement passagère.

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 NovoMix® 30

Gardez ce médicament hors de la portée et de la vue des enfants.

Les dispositifs NovoMix® 30 [Penfill®/FlexPen®] qui ne sont pas utilisés doivent être conservés au réfrigérateur, à une température entre 2 °C et 10 °C, dans leur emballage original. Ils ne doivent pas être placés dans le congélateur ni près de celui-ci ou de l'élément réfrigérant. Ne les congelez pas.

Les dispositifs NovoMix[®] 30 qui sont en cours d'utilisation ou qui seront utilisés sous peu ne doivent pas être conservés au réfrigérateur. Vous pouvez les avoir avec vous et les conserver à la température ambiante (à moins de 30 °C) pendant une période allant jusqu'à 4 semaines.

Conservez toujours les cartouches Penfill[®] et les stylos FlexPen[®] dans leur emballage lorsque vous ne les utilisez pas, afin de garder l'insuline à l'abri de la lumière.

NovoMix[®] 30 ne doit pas être exposé à une chaleur excessive ni à la lumière du soleil.

N'utilisez pas NovoMix[®] 30 après la date de péremption indiquée sur l'étiquette et l'emballage.

Ne jetez pas NovoMix[®] 30 dans les eaux usées ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien quelle est la façon adéquate d'éliminer les médicaments dont vous n'avez plus besoin. Ainsi, vous participerez à la protection de l'environnement.

Apparence de NovoMix[®] 30 et contenu de l'emballage

NovoMix[®] 30 Penfill[®] se présente sous la forme d'une suspension blanche, fournie dans des cartouches de 3 mL et conditionnée en emballages de 5 cartouches.

NovoMix[®] 30 FlexPen[®] se présente sous la forme d'une suspension blanche, fournie dans des stylos préremplis de 3 mL et conditionnée en emballages de 1 ou 5 stylos.

Une cartouche Penfill[®] contient 3 mL d'insuline aspartate, soit 300 U.
Un stylo prérempli contient 3 mL d'insuline aspartate, soit 300 U.

Pour en savoir davantage au sujet de NovoMix[®] 30 :

On peut obtenir le présent document et la monographie complète du produit, destinée aux professionnels de la santé, en communiquant avec Novo Nordisk Canada, le promoteur, au 1-800-465-4334.

Dernière approbation de ce feuillet : mars 2016

© mars 2016
Novo Nordisk A/S

Fabriqué par :
Pour obtenir de plus amples renseignements, communiquez avec :
Novo Nordisk Canada Inc.
Mississauga (Ontario) L4W 5L6, Canada
1-800-465-4334
www.novonordisk.ca

**Novo Nordisk[®], NovoMix[®] 30, Penfill[®], FlexPen[®], NovoFine[®],
NovoTwist[®], NovoPen[®], NovoPen Echo[®] et Le système intégré[®]** sont
des marques déposées de Novo Nordisk A/S et sont utilisées sous
licence par Novo Nordisk Canada Inc.

