

MONOGRAPHIE

NovoRapid[®] (insuline asparte)

Solution injectable

Norme reconnue

NovoMix^{MC} 30

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

Suspension injectable

Norme reconnue

Classe thérapeutique
Agent antidiabétique

Novo Nordisk Canada Inc.
300-2680, avenue Skymark
Mississauga (Ontario)
Canada
L4W 5L6

Date d'approbation :
25 février 2005

MONOGRAPHIE

NovoRapid[®]
(insuline asparte)

Norme reconnue
Solution injectable

NovoMix^{MC} 30
(30 % d'insuline asparte soluble et 70 % de cristaux de protamine d'insuline asparte)

Norme reconnue
Suspension injectable

CLASSE THÉRAPEUTIQUE

Agent antidiabétique

MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

NovoRapid[®] (insuline asparte) est un analogue unique de l'insuline humaine qui est produit par recombinaison de l'ADN et qui abaisse rapidement la glycémie. **NovoRapid[®]** est un homologue de l'insuline humaine régulière, sauf que l'acide aminé proline est remplacé par l'acide aspartique à la position B28. En raison de la substitution de cet acide aminé, **NovoRapid[®]** a moins tendance à former des hexamères que l'insuline humaine régulière. **NovoRapid[®]** est donc absorbé plus rapidement qu'elle au niveau des tissus sous-cutanés.

NovoMix^{MC} 30 est un analogue de l'insuline humaine, à double libération, dans une suspension qui contient un mélange de 30 % d'insuline asparte soluble et de 70 % de cristaux de protamine d'insuline asparte. **NovoMix^{MC} 30** conserve la rapidité d'absorption caractéristique de **NovoRapid[®]**, l'insuline asparte de sa composante soluble étant absorbée plus rapidement dans la couche sous-cutanée que ne l'est l'insuline humaine régulière. Les 70 % restants sont composés de protamine d'insuline asparte sous forme cristalline qui présente un profil d'absorption prolongée après une injection sous-cutanée.

L'activité première de **NovoRapid[®]** et de **NovoMix^{MC} 30** est la régulation du métabolisme du glucose. Les insulines, notamment **NovoRapid[®]** et **NovoMix^{MC} 30**, se lient aux récepteurs de l'insuline sur les cellules musculaires et adipeuses, et abaissent la glycémie en facilitant la captation cellulaire du glucose. Elles inhibent simultanément la production hépatique du glucose.

Sur une base molaire, **NovoRapid[®]** et l'insuline humaine régulière sont aussi actives l'une que l'autre.

NovoRapid[®] produit un effet hypoglycémiant plus rapide et plus prononcé que l'insuline humaine régulière à cause d'une absorption plus rapide au site d'injection. De même, le délai d'action de **NovoMix**^{MC} 30 est plus rapide que celui de l'insuline humaine biphasique 30/70 (**Novolin**[®] ge 30/70, insuline biosynthétique humaine) en raison de l'absorption plus rapide de sa composante soluble après une injection sous-cutanée.

Lorsqu'il est administré immédiatement avant un repas, **NovoRapid**[®] imite plus étroitement la sécrétion d'insuline postprandiale physiologique normale que l'insuline humaine régulière utilisée comme traitement substitutif. Cet effet entraîne une diminution de la variabilité postprandiale de la glycémie.

Pharmacocinétique

Biodisponibilité et absorption de NovoRapid[®]

NovoRapid[®] (insuline asparte) est caractérisé par une absorption plus rapide, un début d'action plus rapide et une durée d'action plus courte que l'insuline humaine régulière (voir les figures 1 et 2). La biodisponibilité relative de **NovoRapid**[®] par rapport à l'insuline humaine régulière indique que les deux insulines sont absorbées à un degré semblable.

Au cours d'études cliniques menées chez des volontaires en santé et des diabétiques de type 1, **NovoRapid**[®] a invariablement produit sa concentration sérique maximale au moins deux fois plus rapidement que l'insuline humaine régulière. Le délai médian moyen de la concentration sérique maximale était de 40 à 50 minutes pour **NovoRapid**[®] et de 80 à 120 minutes pour l'insuline humaine régulière. La variabilité intra-individuelle du délai de la concentration maximale était nettement moindre avec **NovoRapid**[®] qu'avec l'insuline humaine régulière¹.

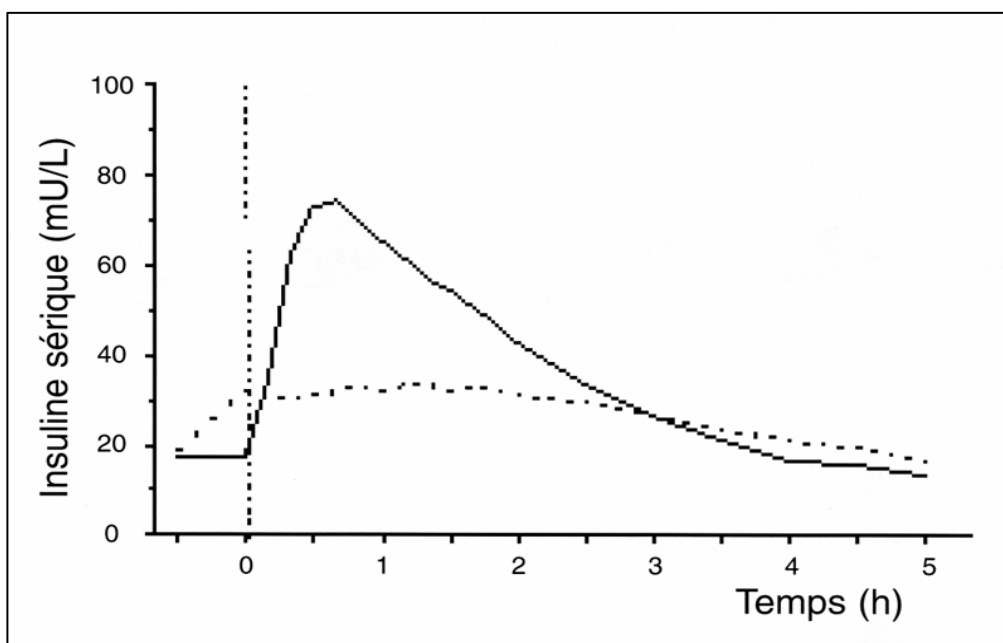


Fig. 1. Concentration moyenne d'insuline sérique suivant une dose unique sous-cutanée préprandiale (0,15 U/kg de poids corporel) de **NovoRapid**[®] injectée immédiatement avant un repas (trait continu) ou d'insuline humaine régulière administrée par voie sous-cutanée 30 minutes avant un repas (trait hachuré) chez 22 sujets atteints de diabète de type 1.

La pharmacocinétique observée suivant une dose unique de 0,15 U/kg de **NovoRapid**[®] injectée immédiatement avant un repas standard et celle d'insuline humaine régulière administrée 30 minutes avant un repas standard ont été comparées chez des sujets atteints de diabète de type 1 (Fig. 1 ci-dessus). **NovoRapid**[®] était rapidement absorbé après une administration sous-cutanée. Il y avait une différence significative entre les C_{max} de **NovoRapid**[®] et de l'insuline humaine régulière (C_{max} moyennes de 82,1 mU/L et de 35,9 mU/L, respectivement).

Chez les sujets en santé, les différences pharmacocinétiques entre **NovoRapid**[®] et l'insuline humaine régulière étaient maintenues indépendamment du site d'injection (abdomen, cuisse ou bras).

Biodisponibilité et absorption de NovoMix^{MC} 30

NovoMix^{MC} 30 conserve la rapidité d'absorption caractéristique de **NovoRapid**[®], l'insuline aspartate de sa composante soluble étant absorbée plus rapidement dans la couche sous-cutanée que ne l'est l'insuline humaine régulière soluble. Les 70 % restants sont composés de protamine d'insuline aspartate sous forme cristalline qui présente un profil d'absorption prolongée après une injection sous-cutanée.

La biodisponibilité relative de **NovoMix**^{MC} 30 par rapport à l'insuline humaine 30/70 prémélangée indique qu'elles sont absorbées à un degré semblable.

La concentration sérique maximale (C_{max}) d'insuline de **NovoMix**^{MC} 30 est, en moyenne, 50 % plus élevée que celle de l'insuline humaine biphasique 30/70 ($p = 0,000$). Le temps du pic de concentration (T_{max}) est, en moyenne, moitié moins élevé que celui de l'insuline humaine biphasique 30/70 ($p = 0,000$). Chez les volontaires en santé, une concentration sérique maximale moyenne de $23,4 \pm 5,3$ mU/L était atteinte environ 60 minutes après une dose sous-cutanée de 0,2 U/kg de poids corporel comparativement à une concentration de $15,5 \pm 3,7$ mU/L atteinte après environ 130 minutes pour l'insuline humaine biphasique 30/70². La demi-vie ($t_{1/2}$) moyenne de **NovoMix**^{MC} 30, soit la vitesse d'absorption de la fraction liée à la protamine, était de 8 à 9 heures environ. Le retour aux concentrations sériques de départ s'est fait en 15 à 18 heures après l'injection d'une dose sous-cutanée. Chez les patients diabétiques de type 2, la concentration maximale a été atteinte environ 95 minutes après l'administration de la dose³.

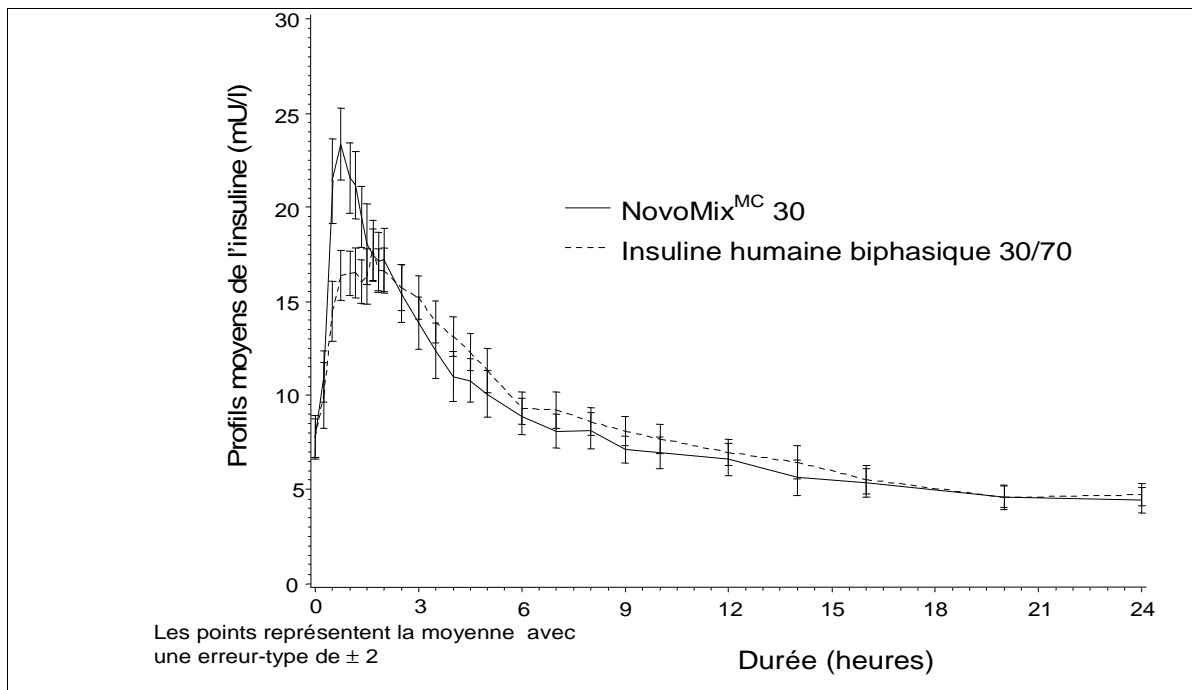
Profils pharmacocinétiques de NovoMix^{MC} 30 et de l'insuline humaine biphasique 30/70

Fig. 2. Concentration moyenne d'insuline sérique suivant une dose unique sous-cutanée (0,2 U/kg de poids corporel) de NovoMix^{MC} 30 (trait continu) ou d'insuline humaine biphasique 30/70 (trait hachuré) chez des sujets en santé.

Répartition et élimination

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

Pharmacodynamie

NovoRapid[®]

NovoRapid[®] (insuline asparte) produit un effet régulateur plus prononcé et plus rapide sur la glycémie que l'insuline humaine régulière à cause de son début d'action rapide.

Lorsqu'on le compare à l'insuline humaine régulière sur une base équimolaire, **NovoRapid[®]** produit un contrôle significativement supérieur de la glycémie postprandiale, comme le montre l'évolution de la glycémie durant les 4 premières heures suivant un repas (Fig. 3). Lorsqu'il est injecté par voie sous-cutanée dans l'abdomen, **NovoRapid[®]** entre en action 10 minutes après l'injection. Son effet maximal est produit entre 1 et 3 heures après l'injection sous-cutanée. Sa durée d'action est de 3 à 5 heures par comparaison avec 5 à 8 heures pour l'insuline humaine régulière. Au cours de cette étude, les sujets étaient soumis à un clamp le soir précédant l'administration du produit à l'étude, pour obtenir une glycémie de 5 à 8 mmol/L.

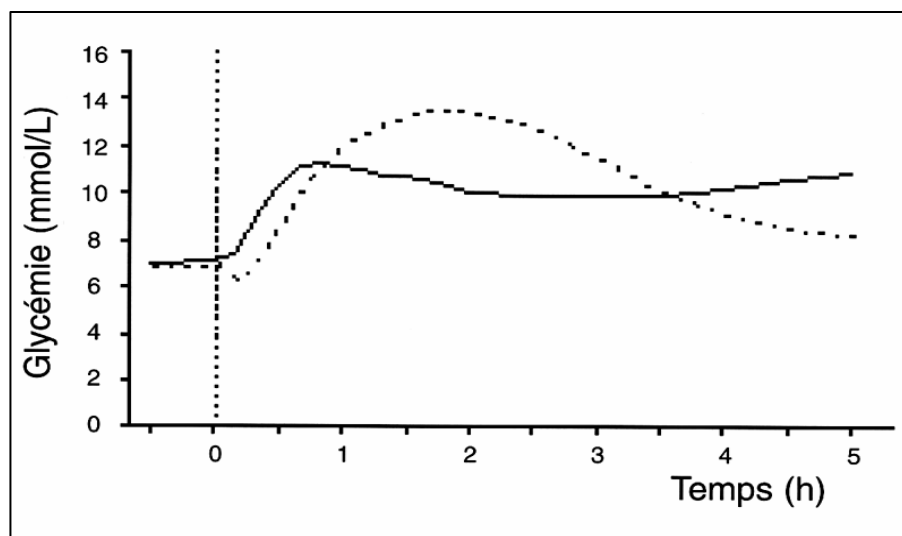


Fig. 3. Glycémie moyenne suivant une dose sous-cutanée unique préprandiale (0,15 U/kg) de **NovoRapid**[®] injectée immédiatement avant un repas (trait continu) ou d'insuline humaine régulière administrée 30 minutes avant un repas (trait hachuré) chez 22 sujets atteints de diabète de type 1.

L'évolution de la glycémie moyenne illustrée dans la figure ci-dessus montre que le contrôle de la glycémie postprandiale obtenu avec **NovoRapid**[®] est supérieur à celui de l'insuline humaine durant les 4 heures suivant l'administration. Ceci est confirmé par le fait que l'amplitude des oscillations glycémiques postprandiales est significativement moindre avec **NovoRapid**[®] qu'avec l'insuline humaine régulière ($p = 0,015$).

L'effet de **NovoRapid**[®] administré selon une posologie prandiale et avec contrôle glycémique 23 heures sur 24 a été évalué chez 104 sujets atteints de diabète de type 1. Après un traitement de 4 semaines, les taux de glycémie à l'extérieur de l'intervalle normal (4 à 7 mmol/L ou 72 à 126 mg/dL) étaient significativement plus bas avec **NovoRapid**[®] qu'avec l'insuline humaine régulière⁴.

Le contrôle métabolique à long terme d'une insulinothérapie avec posologie prandiale, mesuré par l'A1C, a été évalué chez 882 sujets atteints de diabète de type 1 dans une étude et chez 1065 sujets atteints de diabète de type 1 dans une autre étude. Le contrôle métabolique à long terme était significativement meilleur avec **NovoRapid**[®] qu'avec l'insuline humaine régulière après un traitement de 6 mois, les valeurs de l'A1C étant de $7,78 \pm 0,03$ % avec **NovoRapid**[®] et de $7,93 \pm 0,05$ % ($p < 0,01$) avec l'insuline humaine régulière dans une étude, et de $7,88 \pm 0,03$ % et $8,00 \pm 0,04$ % ($p < 0,02$) dans l'autre étude. De plus, cette amélioration du contrôle glycémique a été obtenue sans augmentation du risque de manifestations hypoglycémiques.

Chez 182 sujets atteints de diabète de type 2 traités avec **NovoRapid**[®] durant 6 mois selon une posologie prandiale, il a été démontré que les propriétés pharmacodynamiques de **NovoRapid**[®] n'étaient pas différentes de celles de l'insuline humaine régulière quant au contrôle métabolique évalué par la dose d'insuline (injectée à l'heure des repas et isophane).

NovoMix^{MC} 30

NovoMix^{MC} 30 est un analogue de l'insuline humaine, à double libération, dans une suspension qui contient un mélange 30 % d'insuline asparte soluble et de 70 % de cristaux de protamine d'insuline asparte. Son délai d'action rapide permet qu'il soit administré à un moment plus rapproché du repas que l'insuline humaine soluble. Le profil d'activité de la phase cristalline (70 %), composée de protamine d'insuline asparte, est semblable à celui de l'insuline humaine isophane.

La réponse pharmacocinétique d'une dose unique de 0,3 U/kg de **NovoMix^{MC} 30** et d'insuline humaine 30/70 prémélangée a été évaluée chez 24 sujets en santé à l'aide de la méthode du clamp euglycémique hyperinsulinémique*. L'effet métabolique de **NovoMix^{MC} 30** était significativement plus élevé que celui de l'insuline humaine 30/70 prémélangée dans les 4 premières heures suivant l'injection sous-cutanée (voir Fig. 4 ci-dessous)⁵. Lorsque **NovoMix^{MC} 30** est injecté sous la peau, il entre en action de 10 à 20 minutes après son administration. Son effet maximal est produit entre 1 et 4 heures après l'injection sous-cutanée. La durée d'action peut s'étendre jusqu'à 24 heures.

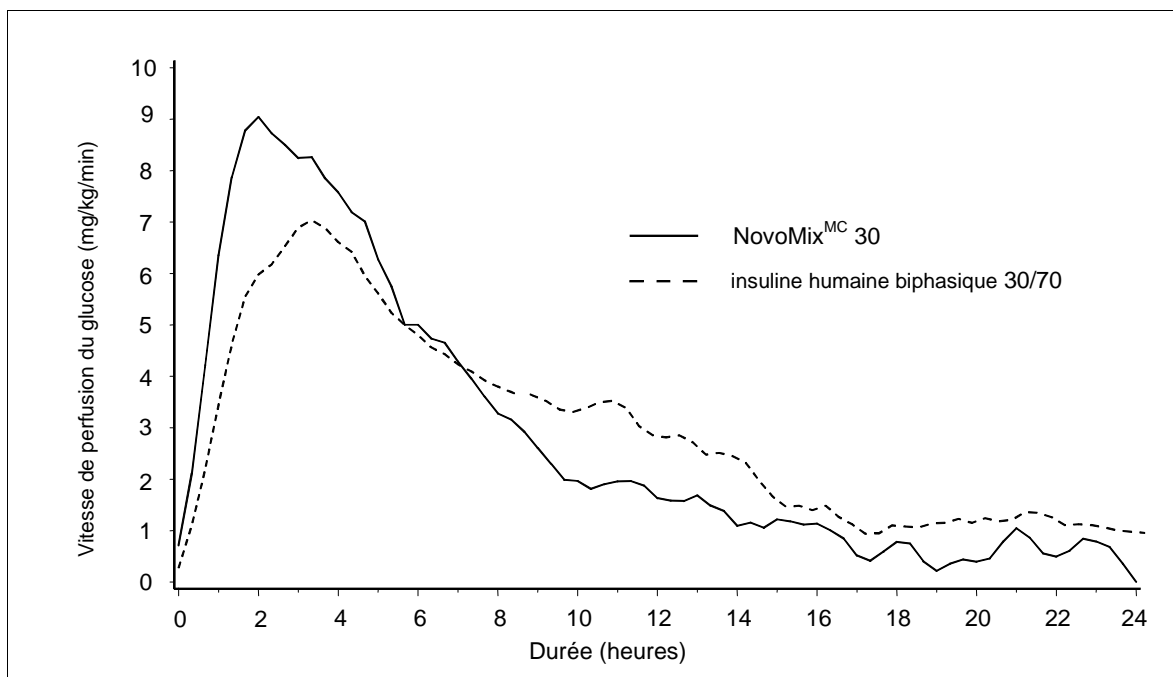


Fig. 4 Profil d'activité pharmacodynamique de NovoMix^{MC} 30 et de l'insuline humaine biphasique 30/70 chez des sujets en santé.

Dans une étude croisée randomisée, à double insu et à inversion de traitement comparant **NovoMix^{MC} 30** à l'insuline humaine biphasique 30/70 chez des patients atteints de diabète de type 2, la réponse thérapeutique a été évaluée suivant deux périodes de 2 semaines de traitement au cours desquelles l'insuline était administrée deux fois par jour, immédiatement avant le déjeuner et le souper. La forme des profils de l'effet en fonction du temps de la concentration de glucose sérique totale sur 24 heures était significativement différente sur le plan statistique d'un traitement à l'autre (voir Fig. 5 ci-dessous). Bien qu'aucune différence n'ait été observée entre les traitements en ce qui a trait aux taux de glycémie moyens sur 24 heures, des courbes de l'effet moyen prévu en fonction du temps illustrées ci-après indiquent que,

comparativement à l'insuline humaine biphasique 30/70, le contrôle glycémique postprandial était supérieur avec NovoMix^{MC} 30 après le souper et le déjeuner, mais plus élevé après le dîner³.

Profils de la glycémie moyenne prévue sur 24 heures

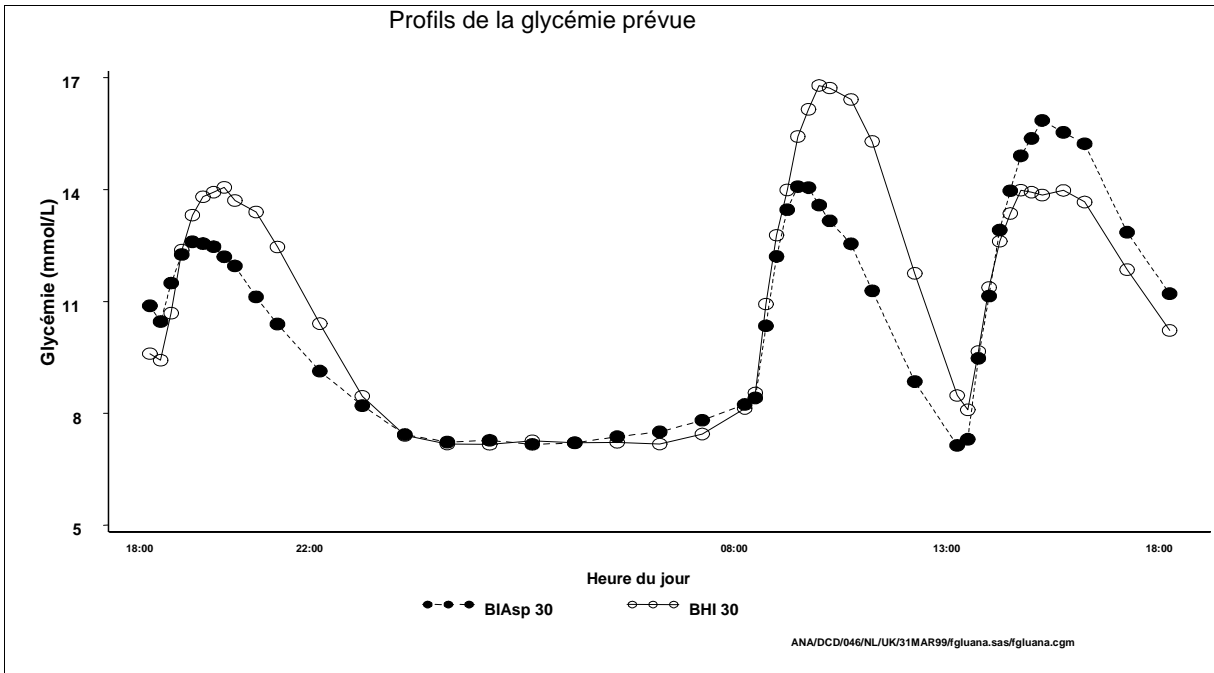


Fig. 5 Taux de glycémie prévus suivant l'injection de deux doses quotidiennes (immédiatement avant le déjeuner et le souper) de NovoMix^{MC} 30 (BIAsp 30) ou d'insuline humaine biphasique (IHB 30) chez 13 patients atteints de diabète de type 2.

Dans une étude multicentrique, ouverte et randomisée, d'une durée de 3 mois, menée avec groupes parallèles, NovoMix^{MC} 30 s'est révélé aussi efficace que l'insuline humaine biphasique 30/70 (Novolin[®] ge 30/70) quant au contrôle glycémique à long terme, mesuré par l'A1C⁶. La moyenne des paliers de glycémie prandiale pour les trois principaux repas était significativement différente sur le plan statistique (29 % plus faible) dans le groupe NovoMix^{MC} 30 ($p < 0,02$); de même, des différences significatives sur le plan statistique (environ 1 mmol/L plus faibles) des taux de glycémie moyens 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 du groupe NovoMix^{MC} 30 ou du groupe Novolin[®] ge 30/70 désireux de participer à la période de prolongation de cette étude ont été suivis pendant 21 mois additionnels. À la fin de la période de 24 mois de traitement, le contrôle glycémique, mesuré par l'A1C, était similaire dans les deux groupes⁷.

À l'instar des degrés de contrôle glycémique (mesurés par l'A1C), le nombre et le taux d'épisodes d'hypoglycémie étaient similaires à ceux observés chez les patients atteints de diabète de type 1. Toutefois, chez les patients atteints de diabète de type 2, la fréquence d'hypoglycémies importantes était plus faible dans le groupe NovoMix^{MC} 30 que dans le groupe Novolin[®] ge 30/70; en fait, durant les six mois de l'étude, aucun patient du groupe NovoMix^{MC} 30 n'a souffert d'hypoglycémie importante⁷.

Dans un essai clinique avec permutation, 61 sujets atteints de diabète de type 2 ont reçu une dose unique de **NovoMix^{MC} 30**, d'**Humalog[®] Mix25** et de **Novolin[®] ge 30/70** (insuline biosynthétique humaine) en trois occasions distinctes. Le contrôle glycémique postprandial, mesuré par les oscillations glycémiques 5 heures après les repas, était significativement amélioré sur le plan statistique (réduction de 10 %, $p < 0,05$) avec **NovoMix^{MC} 30** par rapport à **Humalog[®] Mix25** et à **Novolin[®] ge 30/70** (réduction de 17 %, $p < 0,001$)⁸. Dans la comparaison **NovoMix^{MC} 30** contre **Novolin[®] ge 30/70**, la concentration maximale de glucose était réduite et atteinte plus rapidement. Le délai avant l'atteinte de la concentration maximale de glucose était plus court qu'avec l'**Humalog[®] Mix25**⁸.

Cent cinquante et un patients atteints de diabète de type 2 dont le traitement aux antihyperglycémiques oraux (metformine avec ou sans sécrétagogues d'insuline) s'avérait insuffisant ont été inscrits à un essai clinique. Au cours des 4 premières semaines de l'essai, l'ajustement des doses de metformine utilisée seule visait l'atteinte des cibles de glycémie des patients. Ceux qui n'avaient pas atteint des taux de glycémie à jeun dans l'écart cible de 5 à 7 mmol/L ($n = 140$) ont débuté une insulinothérapie après avoir été répartis aléatoirement pour recevoir l'un des trois régimes d'insuline à prendre une fois par jour en association avec la metformine, soit : **NovoMix^{MC} 30** (au souper), **Novolin[®] ge 30/70** (au souper) or **Novolin[®] ge NPH** (au coucher). Aucune différence significative sur le plan statistique n'a été observée entre les groupes de traitement quant au contrôle glycémique à long terme; les taux moyens d'A1C ont accusé une réduction de 1,1 à 1,3 % par rapport aux valeurs initiales après 12 semaines de traitement. Il n'y a eu aucune différence significative dans le signalement des manifestations hypoglycémiques dans les trois groupes, bien que moins de patients du groupe **NovoMix^{MC} 30** en aient rapportées. À la fin de l'étude, 9 sujets du groupe **NovoMix^{MC} 30**, 9 sujets du groupe **Novolin[®] ge NPH** et 8 sujets du groupe **Novolin[®] ge 30/70** affichaient une glycémie à jeun finale à l'intérieur des valeurs cibles (5 à 7 mmol/L). La diminution moyenne des valeurs de l'A1C qu'ont connue ces sujets (- 2,3 %, -1,9 % et -1,8 %, respectivement) était plus marquée que celle observée dans la population totale de l'étude⁹.

Des patients atteints de diabète de type 2 traités par la metformine ($n = 341$) ont été répartis aléatoirement pour recevoir **NovoMix^{MC} 30**, 2 fois par jour, en monothérapie, **NovoMix^{MC} 30**, 2 fois par jour, en association avec la metformine existante, ou une sulphonylurée en association avec la metformine existante. Dans la population totale, la différence moyenne des taux d'A1C n'était significative sur le plan statistique que pour les sujets recevant **NovoMix^{MC} 30** plus metformine par rapport à ceux recevant **NovoMix^{MC} 30** en monothérapie ($p = 0,004$). Durant l'étude, la diminution moyenne de l'A1C a été de 1,5 à 1,8 % dans tous les groupes. Chez les 193 patients dont le diabète était mal contrôlé au début de l'étude (A1C $\geq 9,0$ %), la différence moyenne de l'A1C était significative sur le plan statistique dans le groupe **NovoMix^{MC} 30** plus metformine par rapport au groupe **NovoMix^{MC} 30** en monothérapie ($p = 0,037$) et dans le groupe sulphonylurée plus metformine ($p = 0,033$) après 16 semaines de traitement¹⁰. Durant l'étude, la diminution moyenne de l'A1C a été de 1,9 à 2,4 % dans tous les groupes.

L'efficacité et l'innocuité de **NovoMix^{MC} 30** dans le **NovoMix^{MC} 30 FlexPen[®]** ont été comparées à celles de l'**Humalog[®] Mix25** dans l'**Humalog[®] Mix25 Pen** auprès de 132 patients atteints de diabète de type 2 sous insulinothérapie dans un essai ouvert, croisé en deux phases. Après une période préliminaire de 2 semaines de traitement par **NovoMix^{MC} 30**, les patients ont amorcé la première période de 12 semaines de traitement par **NovoMix^{MC} 30** ou par **Humalog[®] Mix25**. À la fin de la première période de traitement, les patients ont rempli un questionnaire sur le stylo à injection et le questionnaire DTSQ (Diabetes Treatment Satisfaction Questionnaire) de l'OMS, et sont ensuite passés à l'autre insulinothérapie. À la fin de la seconde période de 12 semaines de traitement, les patients ont une nouvelle fois rempli un questionnaire sur le stylo à injection, le DTSQ et un questionnaire comparatif visant à savoir quel dispositif ils continueraient, de préférence, à utiliser après l'essai. Les traitements par **NovoMix^{MC} 30** et par **Humalog[®] Mix25**

ont été comparables en ce qui concerne l'A1C, les paliers de glycémie prandiale, la glycémie postprandiale et les épisodes d'hypoglycémie jusqu'à la fin de l'essai. La satisfaction des patients quant à leur traitement, mesurée par le DTSQ, était similaire dans les deux groupes. En ce qui concerne les questionnaires sur un dispositif en particulier, **NovoMix^{MC} 30 FlexPen[®]** a reçu une évaluation légèrement supérieure à celle de **Humalog[®] Mix25 Pen** sur 15 des 16 caractéristiques évaluées (pour tous, $p < 0,001$). Environ 75 % des patients ont affirmé vouloir continuer avec **NovoMix^{MC} 30 FlexPen[®]** une fois l'essai terminé¹¹.

Populations particulières

Âge et sexe

Enfants et adolescents – Les propriétés pharmacocinétiques de **NovoRapid[®]** (insuline asparte) et de l'insuline humaine régulière ont été examinées chez 18 enfants (6 à 12 ans, $n = 9$) et adolescents (13 à 17 ans, $n = 9$) atteints de diabète de type 1. Les différences relatives des propriétés pharmacocinétiques et pharmacodynamiques entre **NovoRapid[®]** et l'insuline humaine régulière chez ces enfants et adolescents présentaient une bonne corrélation avec celles de sujets adultes en santé et d'adultes atteints du diabète de type 1.

L'innocuité et l'efficacité de **NovoMix^{MC} 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 de tous les épisodes d'hypoglycémie était significativement plus faible d'environ 10 % avec **NovoMix^{MC} 30** par rapport à l'IHB 30. Aucune inquiétude relative à l'innocuité n'a été manifestée durant l'essai. Toutefois, après 12 semaines de traitement, il a été impossible de démontrer la non-infériorité du traitement par **NovoMix^{MC} 30** par rapport à celui par l'IHB 30 en ce qui a trait à l'A1C et à la fructosamine sérique. Les données recueillies n'étaient pas suffisantes pour établir l'efficacité chez les enfants.

Gériatrie – Dans le programme de développement clinique, 226 patients âgés de 50 ans et plus (incluant 35 patients de plus de 65 ans) ont été traités avec **NovoRapid[®]** jusqu'à concurrence de 6 mois. Aucune différence dans la dose, l'efficacité ou les manifestations indésirables n'a été remarquée entre ces patients et les patients plus jeunes. L'effet de l'âge sur la pharmacocinétique et la pharmacodynamie de **NovoMix^{MC} 30** n'a fait l'objet d'aucune étude.

Sexe – Il n'y avait pas de différence significative de pharmacocinétique au cours d'une étude sur **NovoRapid[®]** chez des sujets atteints de diabète de type 2. Aucune différence significative d'efficacité, mesurée par l'A1C, n'a été constatée entre les sexes au cours d'une étude portant sur des sujets atteints de diabète de type 1. L'effet du sexe sur la pharmacocinétique et la pharmacodynamie de **NovoMix^{MC} 30** n'a fait l'objet d'aucune étude.

Obésité

L'influence de l'obésité ou de l'épaisseur de la graisse sous-cutanée sur la pharmacocinétique et la glucodynamie de **NovoRapid[®]** n'a pas été examinée. Des patients ayant un indice de masse corporelle (IMC) atteignant 40 kg/m^2 ont été traités avec **NovoRapid[®]**. Comparativement à des patients plus maigres, aucune différence d'efficacité et d'innocuité n'a été observée. L'effet de l'obésité sur la pharmacocinétique et la pharmacodynamie de **NovoMix^{MC} 30** n'a fait l'objet d'aucune étude.

Origine ethnique

Les patients afro-américains, latino-américains et blancs n'ont pas présenté de différence d'efficacité, en fait de contrôle glycémique mesuré par l'A1C, ou d'innocuité, évaluée d'après les manifestations indésirables observées. L'effet de l'origine ethnique sur la pharmacocinétique et la pharmacodynamie de **NovoMix^{MC} 30** n'a fait l'objet d'aucune étude.

Tabagisme

L'effet du tabagisme sur la pharmacocinétique et la pharmacodynamie de **NovoRapid**[®] ou de **NovoMix**^{MC} **30** n'a fait l'objet d'aucune étude. Néanmoins, le contrôle métabolique était semblable chez les fumeurs et les non-fumeurs après un traitement de 6 mois par **NovoRapid**[®] dans le cadre des essais cliniques.

INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE

NovoRapid[®] (insuline aspartate) est indiqué dans le traitement des patients atteints de diabète sucré ayant besoin d'insuline pour maintenir l'homéostasie glucidique. **NovoRapid**[®] doit normalement être utilisé dans le cadre d'un traitement incluant une insuline à action intermédiaire ou prolongée.

NovoMix^{MC} **30** (30 % d'insuline aspartate soluble et 70 % de cristaux de protamine d'insuline aspartate) est indiqué dans le traitement des patients adultes atteints de diabète sucré ayant besoin d'insuline pour maintenir l'homéostasie glucidique.

CONTRE-INDICATIONS

NovoRapid[®] (insuline aspartate) et **NovoMix**^{MC} **30** (30 % d'insuline aspartate soluble et 70 % de cristaux de protamine d'insuline aspartate) sont contre-indiqués durant les épisodes d'hypoglycémie (voir HYPOGLYCÉMIE ET TRAITEMENT DU SURDOSAGE) et chez les patients ayant une hypersensibilité à l'insuline aspartate ou à l'un de ses excipients.

MISES EN GARDE

L'insuline aspartate diffère de l'insuline humaine régulière par son début d'action rapide et sa durée d'action plus courte. À cause de son début d'action rapide, l'injection de **NovoRapid**[®] (insuline aspartate) ou de **NovoMix**^{MC} **30** (30 % d'insuline aspartate soluble et 70 % de cristaux de protamine d'insuline aspartate) doit être immédiatement suivie d'un repas. Pour éviter la transmission de maladies, et la cartouche **Penfill**[®] ne doivent pas être utilisées par plus d'une personne.

PRÉCAUTIONS**Générales**

Comme pour toutes les insulines, la durée d'action de **NovoRapid**[®] (insuline aspartate) ou de **NovoMix**^{MC} **30** (30 % d'insuline aspartate soluble et 70 % de cristaux de protamine d'insuline aspartate) peut varier chez différentes personnes ou chez une même personne en fonction de la dose, du site d'injection, du débit sanguin, de la température et du niveau d'activité physique¹².

L'hypokaliémie est l'un des effets indésirables cliniques potentiels de toutes les insulines. Cet effet indésirable peut être pertinent chez les patients qui prennent des médicaments hypokaliémisants¹³.

Le stress ou la maladie peuvent modifier les besoins en insuline. Dans ces circonstances, les patients doivent communiquer avec leur médecin et contrôler de près leur glycémie¹².

Hypoglycémie

Dans certains cas (diabète de longue durée, neuropathie diabétique, contrôle intensifié du diabète ou prise de médicaments comme les bêta-bloquants), les signes avertisseurs précoces d'hypoglycémie peuvent changer ou être moins prononcés¹⁴.

L'hypoglycémie est l'effet indésirable le plus fréquent d'un traitement insulinique. La plupart des réactions hypoglycémiques survenant avec **NovoRapid**[®] ou **NovoMix**^{MC} **30** sont légères et faciles à traiter.

L'hypoglycémie grave peut entraîner une altération temporaire ou permanente du fonctionnement cérébral et la mort.

Des changements dans le traitement insulinique ou le mode de vie (alimentation, exercice ou activité physique) peuvent exiger un ajustement de la dose. Une posologie inadéquate ou une interruption du traitement insulinique, surtout dans le diabète de type 1, peut entraîner une hyperglycémie et une acidocétose diabétique. Une hyperglycémie grave et prolongée peut entraîner le coma diabétique et la mort.

La surveillance de la glycémie est recommandée pour tous les patients atteints de diabète.

La capacité de concentration et le temps de réaction d'un patient seront amoindris par une hypoglycémie. Cela peut constituer un risque dans des situations où ces habiletés sont d'une grande importance (conduite d'une automobile ou travail avec de la machinerie).

Réaction allergique locale

Comme avec les autres insulines, les patients peuvent présenter une rougeur, une enflure ou des démangeaisons au site d'injection. Ces réactions mineures disparaissent habituellement après quelques jours ou quelques semaines. Elles peuvent survenir si l'injection est mal administrée ou si le patient est allergique à l'insuline ou à l'un ou l'autre des excipients¹⁶. Très peu de réactions locales au site d'injection ont été observées avec **NovoRapid**[®] ou **NovoMix**^{MC} **30** au cours des études cliniques, et leur fréquence n'était pas différente de celle associée à l'insuline humaine régulière.

Réaction allergique générale

Des réactions allergiques générales n'ont pas été rapportées durant le développement clinique de **NovoRapid**[®] ou de **NovoMix**^{MC} **30**. De telles réactions sont rarement survenues avec **NovoRapid**[®] et **NovoMix**^{MC} **30**, comme avec d'autres insulines. Ces réactions peuvent être caractérisées par une éruption cutanée généralisée (avec prurit), un essoufflement, une respiration sifflante et une chute tensionnelle. Les cas graves d'allergie généralisée incluant une réaction anaphylactique peuvent mettre la vie du patient en danger¹⁶.

Production d'anticorps

Des anticorps anti-insuline peuvent se développer durant une insulinothérapie. Au cours du programme de développement clinique de **NovoRapid**[®], les anticorps spécifiques de l'insuline aspartate, spécifiques de l'insuline humaine régulière et ayant une activité croisée ont été étudiés. La production d'anticorps a été surveillée chez 665 patients durant 12 mois. Après une augmentation transitoire statistiquement significative des anticorps à activité croisée pendant les 3 premiers mois de traitement par **NovoRapid**[®] comparativement à l'insuline humaine, les taux d'anticorps à activité croisée sont revenus aux valeurs initiales dans le groupe recevant **NovoRapid**[®] et n'étaient pas différents de ceux du groupe recevant l'insuline humaine. Aucun effet indésirable n'a pu être attribué aux anticorps à activité croisée. Après un traitement de 12 mois, le degré de formation d'anticorps ne présentait pas de corrélation avec la dose d'insuline nécessaire, le contrôle glycémique atteint et les manifestations indésirables signalées.

La production des anticorps de l'insuline a été également surveillée au cours du programme de développement clinique de **NovoMix^{MC} 30**. Dans un essai de phase III, une augmentation transitoire de 11,2 % des anticorps à activité croisée a été observée durant les 3 premiers mois de traitement par insuline biphasique aspartate à 30 % (BIAsp 30), suivie d'une diminution significative du mois 3 au mois 12. Cette diminution s'est maintenue entre les mois 12 et 24, alors que les concentrations étaient constantes à environ 5 points de pourcentage absolu au-dessus des valeurs initiales chez les sujets atteints de diabète de type 2, et à 7,02 % pour la population totale (diabète de type 1 et 2). Aucun lien entre le taux d'anticorps à activité croisée et le contrôle métabolique, les besoins en insuline ou les manifestations indésirables n'a été observé¹⁵.

Insuffisance rénale

On n'a pas d'expérience sur l'administration d'insuline aspartate à des patients atteints d'insuffisance rénale. Comme pour les autres insulines, les besoins en **NovoRapid[®]** et en **NovoMix^{MC} 30** peuvent être diminués en cas d'insuffisance rénale.

Insuffisance hépatique

On n'a pas d'expérience sur l'administration d'insuline aspartate à des patients atteints d'insuffisance hépatique. Comme pour les autres insulines, les besoins en **NovoRapid[®]** et en **NovoMix^{MC} 30** peuvent être diminués en cas d'insuffisance hépatique.

Utilisation chez la femme

Pouvoir tératogène

Il n'existe pas de renseignements concernant le pouvoir tératogène de l'insuline aspartate chez l'humain. Au cours d'essais menés chez le lapin, **NovoRapid[®]** n'a pas eu d'effets indésirables directs sur la fertilité, le rendement à l'accouplement, la capacité reproductrice et le développement embryonnaire et fœtal, et ne différait pas de l'insuline humaine.

Grossesse

Des études sur la reproduction ont été effectuées chez le rat et le lapin à des doses allant jusqu'à 16 à 32 fois la dose humaine et n'ont fourni aucune signe d'altération de la fertilité ou d'atteinte fœtale dues à **NovoRapid[®]**. Néanmoins, aucune étude contrôlée adéquate n'a été réalisée chez la femme enceinte. Comme les études sur la reproduction animale ne permettent pas toujours de prédire la réaction humaine, ce médicament doit être utilisé durant la grossesse seulement si le besoin se fait clairement sentir.

Même s'il n'y a pas d'études cliniques sur l'utilisation de **NovoRapid[®]** ou de **NovoMix^{MC} 30** durant la grossesse, des études publiées avec l'insuline humaine permettent de croire que l'optimisation du contrôle glycémique global, incluant le contrôle postprandial, avant la conception et durant la grossesse améliore l'issue de la grossesse. Les complications fœtales de l'hyperglycémie maternelle ont été bien documentées, mais des cas de toxicité fœtale ont aussi été associés à l'hypoglycémie maternelle. Les besoins en insuline baissent habituellement durant le premier trimestre et augmentent durant les deuxième et troisième trimestres. Une surveillance étroite de la patiente est nécessaire tout le long de la grossesse. Pendant la période périnatale, une surveillance étroite des nourrissons nés de mères diabétiques est justifiée¹⁷.

Allaitement

On ne sait pas si **NovoRapid[®]** ou **NovoMix^{MC} 30** passent en quantités importantes dans le lait humain. C'est pourquoi la prudence s'impose lorsque **NovoRapid[®]** ou **NovoMix^{MC} 30** sont administrés à une mère qui allaite. Les patientes diabétiques qui allaitent peuvent devoir ajuster leur dose d'insuline, leur régime alimentaire ou les deux.

Utilisation chez les enfants

Les données disponibles ne permettent pas d'établir l'efficacité de **NovoMix^{MC} 30** chez les enfants (voir Populations particulières : *Enfants et adolescents*).

Autosurveillance de la glycémie

Comme pour tout traitement insulinaire, quand on utilise **NovoRapid[®]** ou **NovoMix^{MC} 30**, il faut envisager la nécessité d'une autosurveillance régulière de la glycémie pour obtenir un contrôle glycémique optimal.

Interactions médicamenteuses

La prise simultanée d'autres médicaments peut influencer les besoins en insuline. Les substances suivantes peuvent diminuer ces besoins : hypoglycémisants oraux, octréotide, inhibiteurs de la monoamine oxydase (IMAO), bêta-bloquants non sélectifs, inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (ECA), salicylates, alcool et stéroïdes anabolisants¹³.

D'autres médicaments peuvent augmenter ces besoins : contraceptifs oraux, thiazidiques, glucocorticoïdes, hormones thyroïdiennes, agents sympathomimétiques et danazol. Les bêta-bloquants peuvent masquer les symptômes d'hypoglycémie¹³. L'alcool peut intensifier et prolonger l'effet hypoglycémiant de l'insuline¹³.

Patients qui changent d'insuline

Lorsque des patients changent pour différents types de produits insulinaires, les signes avertisseurs précoces d'hypoglycémie peuvent changer ou être moins prononcés que ceux observés avec leur traitement antérieur. En cas de changement de type ou de marque d'insuline, le patient devra faire l'objet d'un suivi médical attentif. Les changements de concentration, de marque, de type, d'origine (animale, humaine ou analogue de l'insuline humaine) et de méthode de fabrication peuvent nécessiter un changement de posologie. Les patients qui passent à **NovoRapid[®]** ou à **NovoMix^{MC} 30** pourraient devoir modifier leur posologie par rapport à leur insuline habituelle. Si un ajustement de la posologie s'avère nécessaire, il pourra être effectué dès la première dose ou pendant les premières semaines ou les premiers mois.

Renseignements pour les patients

Il faut avvertir les patients des avantages et désavantages possibles d'un traitement avec **NovoRapid[®]** ou **NovoMix^{MC} 30** incluant les effets secondaires possibles. On doit de plus offrir aux patients une éducation continue et des conseils sur l'insulinothérapie, la prise en charge du mode de vie, l'autosurveillance, les complications de l'insulinothérapie, l'horaire des injections, l'utilisation des dispositifs d'injection et la conservation de l'insuline¹⁸.

Quand on utilise de l'insuline, quelle qu'elle soit, il faut envisager la nécessité d'une autosurveillance régulière de la glycémie pour obtenir un contrôle glycémique optimal.

Il faut conseiller aux femmes diabétiques d'en parler à leur médecin si elles sont enceintes ou ont l'intention de le devenir.

Mélange d'insulines

Si **NovoRapid[®]** (insuline asparte) est mélangé avec une insuline à action intermédiaire ou prolongée, **NovoRapid[®]** doit être aspiré dans la seringue en premier. L'injection doit être administrée immédiatement après le mélange. Des essais pharmacodynamiques menés chez le porc ont démontré la bioéquivalence, que **NovoRapid[®]** soit administré à un point d'injection différent d'une insuline humaine isophane (NPH) ou qu'il soit mélangé à une insuline humaine isophane (NPH) et injecté 5 minutes après le mélange.

L'effet du mélange de **NovoRapid**[®] avec des insulines de source animale ou des préparations d'insuline humaine produites par d'autres fabricants n'a pas été étudié. Cette pratique est déconseillée.

NovoMix^{MC} **30** ne doit pas être mélangé à d'autres produits insuliniques.

RÉACTIONS INDÉSIRABLES

Les essais cliniques comparant **NovoRapid**[®] (insuline asparte) à l'insuline humaine régulière n'ont pas démontré de différences dans la fréquence des effets indésirables entre les formulations d'asparte et celles d'insuline humaine.

Les manifestations indésirables peuvent être classifiées comme suit :

Le corps dans son ensemble : (voir PRÉCAUTIONS).

Les réactions cutanées : (voir PRÉCAUTIONS; Réactions allergiques locales).

Autres : hypoglycémie (voir MISES EN GARDE, PRÉCAUTIONS et ce qui suit).

Les réactions indésirables graves et importantes associées à l'insulinothérapie sont : manifestations hypoglycémiques, coma hypoglycémique, mauvais contrôle de la glycémie et la plus fréquente l'hyperglycémie (voir Hypoglycémie et traitement du surdosage).

Le tableau suivant procure la répartition de toutes les manifestations indésirables (plus de 1 %) survenues chez > 1 % des sujets au cours d'une étude de 24 mois sur **NovoMix^{MC}**.

Manifestations indésirables couramment rapportées chez > 1 % des patients				
	BIAsp 30 n = 101		IHB 30 n = 103	
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 %
Œdème pulmonaire			2	2 %
Maladie pulmonaire obstructive chronique			2	2 %
Troubles du système nerveux central et périphérique				
Céphalée	29	29 %	17	17 %
Trouble sensoriel	10	10 %	9	9 %
Hyporéflexie	9	9 %	8	8 %
Neuropathie	8	8 %	4	4 %
Migraine	3	3 %	2	2 %
Crampes aux jambes	3	3 %	3	3 %
Étourdissements	2	2 %	1	1 %
Vertige	2	2 %	3	3 %
Néuralgie	1	< 1 %		< 1 %
Organisme entier – troubles généraux				
Symptômes pseudo-grippaux	21	21 %	205	20 %
Dorsalgie	11	11 %	4	4 %
Douleur aux jambes	5	5 %	3	3 %
Réaction allergique	4	4 %	1	1 %
Céphalée	4	4 %	2	2 %
Fatigue	2	2 %	1	1 %
Allergie	2	2 %	1	1 %
Douleurs	2	2 %		< 1 %
Malaises	2	2 %		< 1 %
Polype nasal	2	2 %	5	5 %
Douleurs thoraciques	1	< 1 %	2	2 %
Syndrome du canal carpien				2 %
Troubles du système digestif				
Dyspepsie	13	13 %	9	9 %
Diarrhée	12	12 %	13	13 %
Douleurs abdominales	8	8 %	5	5 %
Mal de dent	6	6 %	4	4 %
Nausée	5	5 %	7	7 %
Gastro-entérite	4	4 %	1	1 %

Manifestations indésirables couramment rapportées chez > 1 % des patients				
	BIAsp 30 n = 101		IHB 30 n = 103	
Vomissements	3	3 %	9	9 %
Constipation	3	3 %	4	4 %
Gingivite	2	2 %	2	2 %
Troubles de dents	2	2 %	2	2 %
Oesophagite	2	2 %		
Gastrite			4	4 %
Troubles gastro-intestinaux non spécifiés ailleurs			2	2 %
Troubles du système musculo-squelettique				
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 des mécanismes de défense				
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 simplex	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				
Trouble cutané	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 %
Troubles du métabolisme et de la nutrition				
Hypercholestérolémie	7	7 %	2	2 %
Hyperlipidémie	4	4 %	5	5 %
Troubles du métabolisme lipidique non spécifiés ailleurs	3	3 %		
Diabète aggravé	2	2 %		
Goutte	2	2 %		
Perte de poids	2	2 %		

Manifestations indésirables couramment rapportées chez > 1 % des patients				
	BIAsp 30 n = 101		IHB 30 n = 103	
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 %
Réactions secondaires				
Lésion accidentelle	12	12 %	15	15 %
Troubles de la vision				4 %
Trouble de la rétine	5	5 %	4	< 1 %
Conjonctivite	2	2 %	1	< 1 %
Hémorragie rétinienne	2	2 %	1	< 1 %
Vision anormale	2	2 %	1	3 %
Anomalie oculaire			3	
Troubles du système 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 du système hépatique et biliaire				
Augmentation des enzymes hépatiques	4	4 %		
Cholécystite			2	2 %
Troubles mentaux				
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 myo-, endo-, péricardiques et valvaires				
Ischémie myocardique	4	4 %		
Angine de poitrine	2	2 %	3	3 %
Insuffisance coronaire	1	< 1 %	2	2 %
Infarctus du myocarde			2	2 %
Néoplasme				
Carcinome pulmonaire	2	2 %		

Manifestations indésirables couramment rapportées chez > 1 % des patients				
	BIAsp 30 n = 101		IHB 30 n = 103	
Troubles au site d'injection Nodule fibreux	2	2 %		
Troubles du système de reproduction, femme Dysménorrhée	2	2 %	2	2 %
Troubles du rythme cardiaque Arythmie	2	2 %	1	< 1 %
Dérèglement des globules rouges Érythrocytes anormales Anémie consécutive aux menstruations Lésion accidentelle	2	2 %	3	3 %
Troubles auditifs et vestibulaires Otalgie	2	2 %	2	2 %

n = nombre de sujets victimes de la manifestation indésirable

% = proportion de sujets exposés qui ont été victimes de la manifestation indésirable

Autre

De légères élévations de la phosphatase alcaline ont été observées chez des patients traités par **NovoRapid**[®] et **NovoMix**^{MC} 30 dans le cadre d'essais cliniques comparatifs. Les taux de phosphatase alcaline de certains patients, normaux au départ, se sont par la suite élevés au-dessus des valeurs normales. Ces résultats n'ont entraîné aucune conséquence clinique.

HYPOGLYCÉMIE ET TRAITEMENT DU SURDOSAGE

Un surdosage peut entraîner une hypoglycémie. L'omission d'un repas ou un exercice physique vigoureux imprévu peuvent aussi entraîner une hypoglycémie. Les symptômes d'une hypoglycémie peuvent apparaître soudainement. Ils peuvent inclure sueurs froides, peau pâle et froide, fatigue, nervosité ou tremblements, sensation d'anxiété, lassitude ou faiblesse inhabituelles, confusion, difficulté à se concentrer, somnolence, faim excessive, troubles de la vue, maux de tête, nausée et palpitations. Une hypoglycémie grave peut entraîner une perte de connaissance ou des convulsions et être mortelle.

Des épisodes légers d'hypoglycémie peuvent être traités par l'administration orale de glucose ou de produits sucrés. On recommande donc aux diabétiques de toujours avoir avec eux des bonbons sucrés.

Les épisodes graves d'hypoglycémie caractérisés par une perte de connaissance peuvent être traités avec du glucagon (0,5 à 1 mg) administré par voie intramusculaire ou sous-cutanée par une personne compétente ou avec du glucose administré par voie intraveineuse par un professionnel de la santé. Du glucose doit aussi être administré par voie intraveineuse lorsque le patient ne répond pas au glucagon dans les 10 à 15 minutes suivant son administration. Une fois

que le patient a repris connaissance, on recommande la prise orale de glucides afin de prévenir une rechute.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

Posologie

NovoRapid[®] (insuline asparte) et **NovoMix**^{MC} **30** (30 % d'insuline asparte soluble et 70 % de cristaux de protamine d'insuline asparte) doivent en général être administrés immédiatement avant un repas (le repas ne devrait pas commencer plus de 5 à 10 minutes après l'injection). Si nécessaire, **NovoRapid**[®] et **NovoMix**^{MC} **30** peuvent être administrés immédiatement après le repas.

La posologie de toute insuline est individualisée selon les conseils du médecin, en fonction des besoins du patient. D'habitude, une personne a besoin de 0,5 à 1,0 unité/kg/jour d'insuline. Dans le cadre d'un traitement à posologie prandiale, 50 à 70 % de ces besoins peuvent provenir de **NovoRapid**[®] et le reste peut provenir d'une insuline à action intermédiaire ou prolongée. Dans un régime d'insuline prémélangée, **NovoMix**^{MC} **30** peut fournir la totalité de la dose quotidienne.

La posologie de toute insuline doit être ajustée régulièrement selon la glycémie.

Nouveaux patients

Les patients qui commencent à prendre de l'insuline peuvent commencer à prendre **NovoRapid**[®] ou **NovoMix**^{MC} **30** de la même façon que l'insuline humaine ou de source animale.

Patients qui changent d'insuline

Lorsque des patients passent d'une autre insuline à **NovoRapid**[®] ou à **NovoMix**^{MC} **30**, le changement doit être effectué selon les directives d'un médecin.

Au cours des essais cliniques, les patients sont passés de l'insuline humaine régulière au même nombre d'unités de **NovoRapid**[®]. Par la suite, les doses d'insuline basales et prandiales ont été changées selon les besoins des patients et la pratique locale. De même, dans les essais cliniques sur **NovoMix**^{MC} **30**, les patients sont passés de l'insuline humaine 30/70 prémélangée ou de l'insuline humaine NPH au même nombre d'unités de **NovoMix**^{MC} **30**. Par la suite, les doses ont été ajustées selon les besoins de chaque patient.

Administration

NovoRapid[®] (insuline asparte) et **NovoMix**^{MC} **30** (30 % d'insuline asparte soluble et 70 % de cristaux de protamine d'insuline asparte) sont administrés par voie sous-cutanée dans la paroi abdominale, la cuisse, le haut du bras ou la fesse. Il faut prendre soin de ne pas faire pénétrer l'aiguille dans un vaisseau sanguin. Il faut également varier les sites d'injection au sein d'une même partie du corps. **NovoRapid**[®] conserve son début d'action plus rapide et sa durée d'action plus courte, peu importe le site d'injection utilisé (abdomen, cuisse, bras, fesse). Comme pour toutes les insulines, la durée d'action varie selon la dose, le site d'injection, le débit sanguin, la température et le niveau d'activité physique.

NovoRapid[®]

Il faut vérifier visuellement la limpidité et la couleur des produits médicamenteux parentéraux avant leur administration, si la solution et le contenant le permettent. Ne jamais utiliser **NovoRapid**[®] s'il est devenu visqueux (épaissi) ou trouble; il ne peut être utilisé que si la solution est limpide et incolore. **NovoRapid**[®] ne doit pas être utilisé après la date de péremption.

Si **NovoRapid**[®] (insuline aspartate) est mélangé à une insuline à action intermédiaire ou prolongée, il faut aspirer **NovoRapid**[®] dans la seringue en premier. L'injection doit être administrée immédiatement après le mélange. L'effet du mélange de **NovoRapid**[®] avec des insulines humaines ou animales produites par d'autres fabricants n'a pas été étudié. Cette pratique est déconseillée.

NovoMix^{MC} 30

NovoMix^{MC} 30 est une suspension blanchâtre. L'emballage contient un feuillet d'instructions pour l'utilisation et la manipulation du produit. Il faut insister auprès du patient sur la nécessité de remettre correctement **NovoMix^{MC} 30** en suspension avant de l'utiliser. Le liquide remis en suspension doit apparaître uniformément blanc et trouble. **NovoMix^{MC} 30** ne doit pas être utilisé après la date de péremption. **NovoMix^{MC} 30** ne doit pas être injecté par voie intraveineuse.

Chez les patients atteints de diabète sucré, un contrôle métabolique optimisé retarde efficacement l'apparition des complications tardives du diabète et en ralentit la progression. Un contrôle métabolique optimisé, incluant la surveillance de la glycémie, est donc recommandé.

RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Dénomination commune : insuline aspartate
 Nom chimique : analogue de l'insuline humaine régulière asp B28
 Formule moléculaire : $C_{256}H_{381}N_{65}O_{79}S_6$
 Poids moléculaire : 5825,8

NovoRapid[®] (insuline aspartate) est un homologue de l'insuline humaine régulière à l'exception de la substitution de l'acide aspartique à la proline à la position B28.

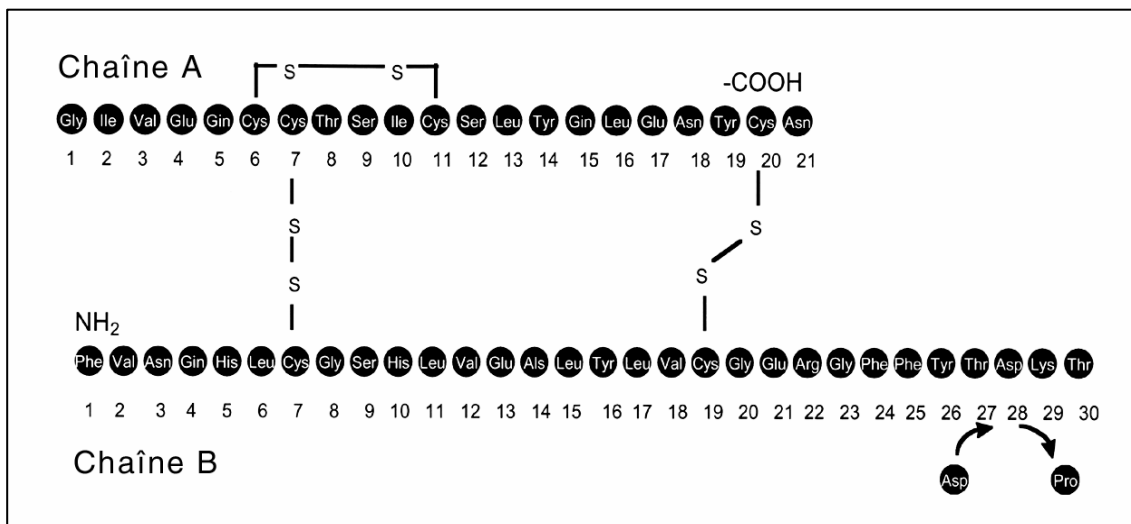


Figure 6 – Structure de l'insuline aspartate

NovoRapid[®] est une solution stérile, aqueuse, limpide et incolore qui contient 100 unités/mL d'insuline aspartate (analogue de l'insuline humaine régulière asp B28), 16 mg/mL de glycérine, 1,50 mg/mL de phénol, 1,72 mg/mL de m-crésol, 19,6 mg/mL de zinc, 1,25 mg/mL de phosphate disodique dihydraté et 0,58 mg/mL de chlorure de sodium. **NovoRapid**[®] a un pH de 7,2-7,6.

NovoMix^{MC} 30 est une suspension stérile, uniforme et blanche qui contient 100 unités/mL d'insuline asparte (analogue de l'insuline humaine régulière asp B28), 36,4 mg/mL de mannitol, 1,50 mg/mL de phénol, 1,72 mg/mL de m-crésol, 19,6 mg/mL de zinc, 1,25 mg/mL de phosphate disodique dihydraté, 0,58 mg/mL de chlorure de sodium et 0,33 mg/mL de sulfate de protamine. **NovoMix^{MC} 30** a un pH de 7,20-7,44.

STABILITÉ ET RECOMMANDATIONS SUR LA CONSERVATION

NovoRapid[®] (insuline asparte) et **NovoMix^{MC} 30** (30 % d'insuline asparte soluble et 70 % de cristaux de protamine d'insuline asparte) doivent être conservés entre 2 et 10 °C. Ne pas congeler. Les cartouches ou les fioles en usage ou transportés en réserve peuvent être conservés à la température ambiante jusqu'à concurrence de 4 semaines (28 jours), mais ne doivent pas être exposés à une chaleur excessive ni à la lumière solaire.

NovoRapid[®] et **NovoMix^{MC} 30** ne doivent pas être utilisés après la date de péremption imprimée sur l'emballage.

PRÉSENTATION

NovoRapid[®] (insuline asparte) se présente en fioles de 10 mL (en boîtes de 1 fiole), et en cartouches **Penfill[®]** de 3 mL (en boîtes de 5 cartouches). **NovoMix^{MC} 30** (30 % d'insuline asparte soluble et 70 % de cristaux de protamine d'insuline asparte) se présente en cartouches **Penfill[®]** de 3 mL (en boîtes de 5 cartouches).

Les cartouches **NovoRapid[®] Penfill[®]** et **NovoMix^{MC} 30 Penfill[®]** sont conçues pour être utilisées avec les systèmes d'injection d'insuline Novo Nordisk et les aiguilles **NovoFine[®]**.

RENSEIGNEMENTS POUR LES PATIENTS

Un feuillet d'information pour le patient est inclus dans chaque boîte.

Notice destinée aux patients – NovoRapid[®]

Qu'est-ce que NovoRapid[®]?

NovoRapid[®] est un analogue de l'insuline humaine produit par Novo Nordisk A/S. On l'appelle aussi insuline asparte. C'est le nom de l'ingrédient actif de **NovoRapid[®]**, qui est produit par biotechnologie.

Pourquoi vous a-t-on prescrit NovoRapid[®]?

NovoRapid[®] est utilisé pour le traitement du diabète sucré car il diminue le taux de sucre dans le sang et l'urine. Pour maîtriser votre diabète, votre médecin vous a prescrit des injections d'insuline, d'insuline asparte ou des deux.

Lorsqu'il est injecté sous la peau (par voie sous-cutanée), **NovoRapid[®]** a un début d'action rapide (en 10 à 20 minutes), produit son effet maximal entre 1 et 3 heures après l'injection, et son effet dure environ 5 heures.

Présentation de NovoRapid[®]

NovoRapid[®] se présente sous les formes suivantes :
fiole de 10 mL en boîtes de 1 fiole;

cartouche Penfill[®] de 3 mL
(conçue pour être utilisée avec les dispositifs d'injection d'insuline Novo Nordisk et les aiguilles NovoFine[®]) en boîtes de 5 cartouches;.

Avant de prendre NovoRapid[®]

Vous ne devez pas prendre NovoRapid[®] :

- si votre taux de sucre dans le sang est trop bas (hypoglycémie);
- si vous êtes allergique à **NovoRapid[®]** ou à toute autre ingrédient contenu dans **NovoRapid[®]** (vérifiez auprès de votre médecin ou pharmacien si vous avez des doutes);
- si vous n'avez pas l'intention de manger immédiatement après l'injection.

Posologie

Suivez bien les directives que votre médecin vous a données concernant le type d'insuline, la dose et l'horaire des injections. Tout changement doit être effectué avec prudence et seulement sous surveillance médicale. Vos besoins en insuline peuvent changer à cause de divers facteurs (maladie, stress, médicaments, changements dans votre alimentation ou vos activités physiques, etc.). Suivez les directives de votre médecin pour tenir compte de ces changements.

Il faut considérer ce qui suit comme des lignes directrices générales. Veuillez consulter votre médecin pour obtenir des renseignements propres à votre diabète.

Peut-on prendre NovoRapid[®] avec d'autres médicaments?

On sait que certains médicaments peuvent influencer les besoins en insuline. Par conséquent, si vous prenez d'autres médicaments, veuillez consulter votre médecin.

Que devez-vous considérer durant la grossesse ou l'allaitement?

Si vous êtes enceinte ou avez l'intention de le devenir, vous devez consulter votre médecin immédiatement pour discuter de vos besoins en insuline et du type d'insuline à utiliser afin de maîtriser votre diabète et d'éviter ainsi l'hyperglycémie (taux de sucre trop élevé) et l'hypoglycémie (taux de sucre trop bas), qui peuvent présenter des risques pour votre bébé. La prise d'insuline pendant l'allaitement ne présente aucun risque pour votre bébé, mais il faudra peut-être modifier votre dose d'insuline et votre alimentation.

Consommation d'alcool

L'alcool (incluant la bière et le vin) peut entraîner une hypoglycémie (taux de sucre trop bas). Par conséquent, faites preuve de prudence lorsque vous consommez de l'alcool et ne prenez jamais d'alcool à jeun. Suivez les directives de votre médecin concernant l'alimentation et la consommation d'alcool.

Que faire durant une maladie?

N'interrompez pas la prise d'insuline si vous êtes malade puisque vous pourriez avoir besoin de plus d'insuline que d'habitude. Ceci est particulièrement vrai si vous avez une infection, faites de la fièvre, mangez moins que d'habitude ou vomissez. Surveillez votre glycémie régulièrement et ajustez votre traitement selon les directives de votre médecin.

Si vous avez certains problèmes de rein ou de foie, il est possible que votre médecin diminue votre dose d'insuline.

Et durant les voyages?

Le décalage horaire entre les pays peut signifier qu'il vous faudra prendre votre insuline et vos repas à des heures différentes. Vous devez donc consulter votre médecin si vous avez l'intention d'aller à l'étranger ou de traverser des fuseaux horaires.

NovoRapid[®] est-il disponible dans d'autres pays?

Avant votre voyage, demandez à votre médecin ou pharmacien si **NovoRapid[®]** est disponible là où vous irez. Si possible, apportez suffisamment de **NovoRapid[®]** avec vous pour tout votre voyage.

Utilisation appropriée de NovoRapid[®]**Avant d'utiliser NovoRapid[®]**

- N'utilisez pas **NovoRapid[®]** s'il n'est pas limpide et incolore comme de l'eau.
- N'utilisez pas **NovoRapid[®]** après la date de péremption imprimée sur l'étiquette.
- N'utilisez pas **NovoRapid[®]** s'il n'a pas été conservé selon les recommandations du fabricant.

Avant d'utiliser une cartouche NovoRapid[®] Penfill[®]

- Vérifiez que la cartouche **Penfill[®]** est intacte (sans fissures).
- Ne l'utilisez pas si vous voyez un défaut quelconque ou une plus grande partie du piston en caoutchouc que la largeur de la bande de code blanche.
- Pour éviter la transmission d'une maladie, une cartouche **NovoRapid[®] Penfill[®]** ne doit pas être utilisée par plus d'une personne.

.Renseignements généraux sur l'utilisation de NovoRapid[®]

- Avant l'injection, assurez-vous d'avoir le type et la teneur d'insuline prescrits.
- **NovoRapid[®]** doit être injecté sous la peau (par voie sous-cutanée). Vous ressentirez l'effet plus rapidement si l'insuline est injectée dans l'abdomen, mais les injections peuvent aussi être administrées dans la cuisse, le bras ou la fesse.
- On recommande de prendre un repas ou une collation contenant des glucides dans les 10 minutes suivant l'injection (le repas ne doit pas commencer plus de 5 à 10 minutes après l'injection).
- Si nécessaire, **NovoRapid[®]** peut être administré immédiatement après le repas.

Injections

Suivez les directives de votre médecin ou professionnel de la santé sur la façon d'administrer les injections.

Utilisation des fioles NovoRapid[®]**Si vous prenez seulement NovoRapid[®]**

1. Aspirez dans la seringue un volume d'air égal à votre dose de **NovoRapid[®]**. Injectez l'air dans la fiole.
2. Renversez la fiole et la seringue, et aspirez la bonne dose d'insuline dans la seringue. Retirez l'aiguille de la fiole, puis expulsez l'air de la seringue et vérifiez que vous avez bien la bonne dose.

Si vous devez mélanger deux types d'insuline

1. Juste avant l'utilisation, faites rouler la fiole d'insuline à action prolongée (apparence trouble) entre vos mains jusqu'à ce que le liquide devienne uniformément blanc et trouble.
2. Aspirez dans la seringue un volume d'air égal à votre dose d'insuline à action prolongée. Injectez l'air dans la fiole d'insuline à action prolongée, puis retirez l'aiguille.
3. Aspirez dans la seringue un volume d'air égal à votre dose d'analogue de l'insuline **NovoRapid[®]** (limpide). Injectez l'air dans la fiole de **NovoRapid[®]**. Renversez la fiole et la seringue, et aspirez la dose prescrite d'insuline à courte durée d'action. Expulsez l'air de la seringue et vérifiez l'exactitude de la dose.
4. Introduisez l'aiguille dans la fiole d'insuline à action prolongée, renversez la fiole et la seringue de sorte, et aspirez la dose prescrite. Expulsez l'air de la seringue et vérifiez l'exactitude de la dose. Injectez immédiatement le mélange.
5. Mélangez toujours **NovoRapid[®]** et l'insuline à action prolongée dans le même ordre.

Utilisation de NovoRapid[®] Penfill[®]

Si vous utilisez **NovoRapid[®] Penfill[®]** et une autre insuline **Novolin[®] Penfill[®]** en cartouche, vous devez utiliser deux dispositifs d'injection Novo Nordisk, un pour chaque type d'insuline.

Lisez attentivement le manuel d'instructions du dispositif d'injection d'insuline Novo Nordisk pour bien préparer votre **NovoRapid[®] Penfill[®]** et vous en servir correctement.

Après l'injection, laissez l'aiguille enfoncée sous la peau pendant au moins 6 secondes. Maintenez le bouton d'injection complètement enfoncé jusqu'à ce que l'aiguille ait été retirée de la peau. Ceci assurera que la bonne dose d'insuline ait été administrée tout en empêchant le sang ou d'autre liquide organique de refouler dans l'aiguille ou la cartouche d'insuline.

Urgence et surdosage**Quels sont les facteurs pouvant provoquer une hypoglycémie?**

Si vous prenez trop d'insuline, si vous sautez un repas ou si vous faites plus d'exercice que d'habitude, il est possible que votre taux de sucre dans le sang tombe trop bas (hypoglycémie). Les premiers **symptômes d'hypoglycémie** peuvent se manifester soudainement. Il peut s'agir de : sueurs froides, peau pâle et froide, fatigue, somnolence, nervosité ou tremblements, sensation d'anxiété, lassitude et faiblesse inhabituelles, confusion, difficulté à se concentrer, faim excessive, troubles de la vue, maux de tête et nausée.

Que faire en cas d'hypoglycémie?

Si vous ressentez l'un ou l'autre des symptômes mentionnés ci-dessus, vous devez prendre immédiatement du sucre ou un produit contenant du sucre. Vous devez donc toujours avoir avec vous quelques morceaux de sucre, des bonbons, des biscuits ou un jus de fruits.

Votre famille, vos amis et vos collègues de travail doivent savoir que vous êtes diabétique et être au courant des mesures à prendre si vous avez une réaction hypoglycémique grave. Ils doivent être au courant qu'il ne faut pas chercher à nourrir ou à faire boire (au risque de l'étouffer) une personne sans connaissance; il faut plutôt la tourner sur le côté et demander de l'assistance médicale immédiatement. Vous pouvez reprendre connaissance plus rapidement si une personne ayant reçu la formation nécessaire vous injecte du glucagon. Si on vous administre du glucagon, on doit aussi vous donner à boire ou à manger du sucre, ou un produit contenant du sucre ou du glucose dès que vous aurez repris connaissance. Si vous ne réagissez pas au traitement avec le glucagon, vous devrez être traité dans un hôpital. Consultez votre médecin si vous avez souvent des réactions hypoglycémiques ou si une hypoglycémie vous fait perdre connaissance car votre dose d'insuline a peut-être besoin d'être modifiée. Si une hypoglycémie grave n'est pas traitée, elle peut entraîner des lésions cérébrales temporaires ou permanentes ou la mort.

Quels sont les facteurs pouvant provoquer une hyperglycémie?

Si vous faites de la fièvre ou si vous mangez beaucoup plus que d'habitude et prenez moins d'insuline que ce dont vous avez besoin, votre taux de sucre dans le sang peut monter trop haut (hyperglycémie).

Les **symptômes d'un taux de sucre particulièrement élevé** se manifestent progressivement. Ils incluent : uriner souvent, la soif, une perte d'appétit, la nausée, des vomissements, la somnolence (fatigue), la peau rouge sèche, la bouche sèche et une haleine à odeur d'acétone.

Que faire en présence d'hyperglycémie?

Si vous reconnaissez l'un ou l'autre des symptômes mentionnés ci-dessus, vous devez vérifier votre sucre sanguin et vos cétones urinaires dès que possible puisque ces symptômes peuvent

traduire un état appelé acidocétose. Cet état peut entraîner le coma diabétique ou la mort si l'hyperglycémie n'est pas traitée. Il faut donc consulter un médecin immédiatement et, possiblement, prendre un peu plus d'insuline que d'habitude.

Quels sont les effets secondaires possibles de NovoRapid[®] ?

NovoRapid[®] peut provoquer une **hypoglycémie**. (Consultez la liste de symptômes de l'hypoglycémie mentionnés précédemment.) Certaines personnes peuvent aussi présenter une rougeur, une enflure ou des démangeaisons au site d'injection (ce sont des **réactions allergiques locales**). Ces symptômes disparaissent habituellement durant les premières semaines de traitement continu.

Si les symptômes persistent, se propagent à d'autres parties du corps ou si vous vous sentez soudainement malade (c.-à-d. sueurs, vomissements, difficulté à respirer, rythme cardiaque rapide, étourdissements), vous devez consulter votre médecin immédiatement au cas où ces symptômes seraient dus à une **réaction allergique générale**, qui est rare mais qui peut être grave.

Si vous commencez un traitement insulinique, il est possible que vous ayez des troubles de la vue ou une enflure des bras et des jambes, ou des mains et des pieds.

Vous devez avertir votre médecin ou pharmacien si vous remarquez tout autre effet indésirable qui pourrait avoir été provoqué par cette insuline.

Conservation des fioles NovoRapid[®]

Les fioles NovoRapid[®] que vous **n'utilisez pas présentement** doivent être conservées de préférence entre 2 et 10 °C, au réfrigérateur (mais pas trop près du congélateur).

Les fioles **NovoRapid[®]** que vous **utilisez présentement** peuvent être gardées à la température ambiante (sans dépasser 30 °C) pendant un maximum de 4 semaines.

NovoRapid[®] ne doit jamais être exposé à la chaleur, à la lumière solaire directe ou au gel.

Gardez hors de la portée des enfants.

Conservation des cartouches NovoRapid[®] Penfill[®]

Les cartouches **NovoRapid[®] Penfill[®]** que vous **n'utilisez pas présentement** doivent être conservées de préférence entre 2 et 10 °C, au réfrigérateur (mais pas trop près du congélateur).

Les cartouches **NovoRapid[®] Penfill[®]** que vous **utilisez présentement** ne doivent pas être conservées au réfrigérateur.

Les cartouches **NovoRapid[®] Penfill[®]** peuvent être utilisées dans un dispositif d'injection d'insuline Novo Nordisk ou gardées en réserve avec vous pendant un maximum de 4 semaines.

Les cartouches **NovoRapid[®] Penfill[®]** ne doivent jamais être exposées à la chaleur, à la lumière solaire directe ou au gel.

Gardez hors de la portée des enfants.

Ce résumé ne contient pas tous les renseignements connus sur NovoRapid[®]. Si vous avez des questions, consultez votre médecin.

Notice destinée aux patients – NovoMix^{MC} 30**Pourquoi vous a-t-on prescrit NovoMix^{MC} 30?**

NovoMix^{MC} 30 est un agent antidiabétique utilisé pour le traitement du diabète car il diminue le taux de sucre dans le sang et l'urine. Votre médecin vous a prescrit des injections de **NovoMix^{MC} 30** pour maîtriser votre diabète.

Une fois injecté sous la peau (par voie sous-cutanée), il commencera à agir dans un délai de 10 à 20 minutes et, atteignant un effet maximum après 1 à 4 heures, son action pourra durer jusqu'à 24 heures.

Formes de NovoMix^{MC} 30

NovoMix^{MC} 30 se présente sous les formes suivantes :

cartouches **Penfill[®]** de 3 mL (conçues pour utilisation avec les dispositifs d'injection d'insuline Novo Nordisk),

Les cartouches **NovoMix^{MC} 30 Penfill[®]** sont spécialement conçues pour les dispositifs d'injection d'insuline Novo Nordisk et les aiguilles NovoFine[®]. Novo Nordisk ne peut être tenue responsable du mauvais fonctionnement dû à l'utilisation de cartouches **NovoMix^{MC} 30 Penfill[®]** avec des produits qui ne répondent pas aux mêmes caractéristiques techniques ou normes de qualité.

Avant de prendre NovoMix^{MC} 30

Vous ne devriez pas prendre NovoMix^{MC} 30

- Si votre glycémie est trop basse (hypoglycémie). Veuillez suivre les directives concernant l'hypoglycémie.
- Si vous êtes allergique à l'insuline aspartate ou à tout autre ingrédient contenu dans **NovoMix^{MC} 30** (en cas de doute, consultez votre médecin ou votre pharmacien).
- **NovoMix^{MC} 30** doit être administré immédiatement avant un repas. Au besoin, **NovoMix^{MC} 30** peut être administré tout de suite après le repas.

Posologie

Suivez attentivement les directives de votre médecin concernant la sorte d'insuline, la posologie et le moment d'administration. Effectuez tout changement d'insuline avec prudence et sous surveillance médicale. Votre besoin en insuline peut changer à cause de plusieurs facteurs (maladie, stress, médicaments, changements dans votre alimentation ou dans votre programme d'exercice habituel, etc.). Suivez les directives de votre médecin pour vous adapter à ces changements. Ce document présente des directives d'ordre général. Consultez votre médecin pour toute information reliée à votre diabète spécifiquement.

Peut-on prendre d'autres médicaments tout en prenant NovoMix^{MC} 30?

Certains médicaments sont reconnus comme ayant des effets sur le besoin en insuline. Consultez votre médecin si vous prenez tout autre médicament (y compris un médicament en vente libre).

À considérer si vous êtes enceinte ou si vous allaitez

Si vous êtes enceinte ou envisagez de le devenir, consultez immédiatement votre médecin pour savoir si vous avez besoin d'insuline, et de quelle sorte, afin de maîtriser votre diabète et d'éviter l'hyperglycémie (taux de glycémie trop élevé) ou l'hypoglycémie (taux de glycémie trop bas), ce qui pourrait mettre votre enfant en danger.

Il existe peu d'expérience clinique sur l'insuline aspartate durant la grossesse.

Vous ne faites pas courir de risque à votre bébé en l'allaitant naturellement pendant que vous

utilisez de l'insuline. Il se peut toutefois que l'on doive ajuster votre dose d'insuline et votre alimentation.

Consommation d'alcool

L'alcool (y compris la bière et le vin) peut provoquer de l'hypoglycémie (taux de glycémie trop bas). Soyez donc prudent lorsque vous buvez de l'alcool et n'en buvez jamais si vous avez l'estomac vide. Suivez les conseils de votre médecin au sujet de votre alimentation et de votre consommation d'alcool.

Que faire si vous êtes malade?

Ne cessez pas de prendre de l'insuline si vous êtes malade. Cependant, votre besoin en insuline pourrait changer.

Si vous faites de l'infection, de la fièvre ou si vous subissez une opération, vous pourriez avoir besoin de plus d'insuline que d'habitude.

Par contre, si vous souffrez de diarrhée, de nausée ou si vous mangez moins que d'habitude, vous pourriez avoir besoin de moins d'insuline.

Qu'en est-il des voyages?

Le décalage horaire entre provinces ou pays peut signifier que vous aurez à prendre votre insuline et vos repas à des moments différents de ceux auxquels vous êtes habitué. Vous devriez donc consulter votre médecin lorsque vous comptez traverser des fuseaux horaires au pays ou à l'étranger.

NovoMix^{MC} 30 Penfill[®] est-il disponible dans d'autres pays?

Avant de voyager, vérifiez auprès de votre médecin ou de votre pharmacien si NovoMix^{MC} 30 est disponible dans d'autres pays. Si possible, emportez suffisamment de **NovoMix^{MC} 30** pour votre voyage.

Mode d'emploi de NovoMix^{MC} 30 Penfill[®]

Avant d'utiliser votre NovoMix^{MC} 30 Penfill[®]

- N'utilisez pas **NovoMix^{MC} 30 Penfill[®]** s'il n'est pas d'un blanc uniforme et trouble quand vous le roulez dans vos mains et le retournez tête en bas. N'utilisez pas la cartouche s'il y a des grumeaux ou si des particules blanches solides collent au fond ou aux parois de la cartouche, lui donnant l'air d'être givrée.
- Avant l'utilisation, vérifiez que la cartouche **Penfill[®]** est intacte (sans fissures). Ne l'utilisez pas si vous voyez un défaut quelconque ou une plus grande partie du piston en caoutchouc que la largeur de la bande de code blanche.
- Pour empêcher la transmission de maladies, ne partagez pas la cartouche **NovoMix^{MC} 30 Penfill[®]** avec d'autres personnes.
- Enlevez et jetez l'aiguille après chaque utilisation. Si l'aiguille n'est pas retirée, les changements de température peuvent provoquer des fuites de liquide et altérer la concentration d'insuline.
- Ne tentez pas de recharger **NovoMix^{MC} 30 Penfill[®]**.
- N'utilisez pas **NovoMix^{MC} 30 Penfill[®]** dans les pompes à insuline.
- Si vous passez d'une autre insuline à **NovoMix^{MC} 30**, consultez votre médecin car votre dose pourrait devoir être ajustée.

-

Renseignements généraux sur l'utilisation de NovoMix^{MC} 30

- *Avant l'injection, assurez-vous d'avoir la sorte et la teneur d'insuline prescrites.*
- **NovoMix^{MC} 30 est injecté sous la peau** (par voie sous-cutanée). Ne l'injectez jamais par voie intraveineuse.
- Vous ressentirez l'effet plus rapidement si l'insuline est injectée dans la paroi abdominale. Vous pouvez toutefois l'injecter aussi dans la cuisse, le haut du bras ou la fesse.
- Après l'injection, il est recommandé de manger un repas ou un goûter contenant des glucides en dedans de 10 minutes.
- Au besoin, on peut administrer **NovoMix^{MC} 30** tout de suite après le repas.
- Si votre traitement prévoit **NovoMix^{MC} 30 Penfill[®]** ainsi qu'une autre insuline dans une cartouche **Penfill[®]**, utilisez deux dispositifs d'injection Novo Nordisk, un pour chaque sorte d'insuline.

NovoMix^{MC} 30 Penfill[®]

Avant d'insérer la cartouche dans un dispositif d'injection d'insuline Novo Nordisk

Laissez la cartouche **NovoMix^{MC} 30 Penfill[®]** s'adapter à la température ambiante, puis faites-la rouler 10 fois dans vos mains à l'horizontal.

Ensuite, retournez-la 10 fois à l'envers afin de permettre à la bille de verre à l'intérieur de la cartouche **Penfill[®]** de passer d'une extrémité à l'autre de celle-ci. Répétez le roulement et le renversement de la cartouche jusqu'à obtenir un liquide uniforme blanc et nébuleux. Effectuez l'injection immédiatement.

Avant chaque injection

Si la cartouche **Penfill[®]** est déjà dans le dispositif d'injection Novo Nordisk, retournez le dispositif tête en bas 10 fois afin de permettre à la bille de verre située à l'intérieur de la cartouche **Penfill[®]** de passer d'une extrémité à l'autre de celle-ci. Répétez le mouvement jusqu'à obtenir un liquide uniforme blanc et nébuleux. Effectuez l'injection immédiatement.

Méthode d'injection

Suivez les directives de votre médecin ou de votre professionnel de la santé concernant la bonne méthode d'injection.

Lisez attentivement le manuel d'instructions du dispositif d'injection d'insuline pour bien préparer votre **NovoMix^{MC} 30 Penfill[®]** et vous en servir correctement.

Après l'injection, laissez l'aiguille enfoncée sous la peau pendant au moins 6 secondes. Maintenez le bouton d'injection complètement enfoncé jusqu'à ce que l'aiguille ait été retirée de la peau. Ceci assurera que la bonne dose d'insuline ait été administrée tout en empêchant le sang ou d'autre liquide organique de refouler dans l'aiguille ou la cartouche d'insuline.

Urgences et surdosage

Quels sont les facteurs pouvant causer de l'hypoglycémie (taux de glycémie trop bas)?

Prendre trop d'insuline, manquer un repas ou faire plus d'exercice que d'habitude peuvent faire baisser trop bas votre taux de glycémie (hypoglycémie).

Les premiers **symptômes d'hypoglycémie** peuvent se manifester soudainement. Vous pourriez avoir, entre autres : des sueurs froides, une peau pâle et froide au toucher, de la fatigue, de la somnolence, de la nervosité ou des tremblements, un sentiment d'angoisse, un épuisement inhabituel et de la faiblesse, de la confusion, de la difficulté à vous concentrer, une faim excessive, une vision trouble, des maux de tête, de la nausée et des palpitations.

Que faire en cas d'hypoglycémie?

Si vous éprouvez l'un des symptômes mentionnés précédemment, prenez immédiatement du sucre ou un produit qui en contient. Ayez donc quelques morceaux de sucre, des bonbons, biscuits ou du jus de fruit avec vous en tout temps.

Votre parenté, vos amis et proches collègues de travail devraient savoir que vous êtes diabétique afin de pouvoir vous aider en cas de crise hypoglycémique grave. Ils doivent être au courant qu'il ne faut pas chercher à nourrir ou à faire boire (au risque de l'étouffer) une personne sans connaissance; il faut plutôt la tourner sur le côté et demander de l'assistance médicale immédiatement.

Il se peut que vous repreniez connaissance plus rapidement si une personne sachant administrer une injection de glucagon vous en donne une. Si vous avez eu une injection de glucagon, vous devriez aussi prendre du sucre, un produit en contenant ou du glucose ingéré par la bouche dès que vous serez à nouveau conscient.

Si vous ne répondez pas au traitement de glucagon, vous devrez être traité à l'hôpital. Il se peut qu'il faille ajuster votre dose d'insuline si vous faites des crises d'hypoglycémie à répétition ou si une crise vous a fait perdre connaissance. Consultez votre médecin.

Si l'hypoglycémie grave n'est pas traitée, elle peut provoquer des lésions cérébrales temporaires ou permanentes ou même la mort.

Quels sont les facteurs pouvant causer de l'hyperglycémie (taux de glycémie trop élevé)?

Être malade avec de la fièvre ou manger beaucoup plus que d'habitude et prendre à maintes reprises moins d'insuline que nécessaire peuvent faire monter exagérément votre taux de glycémie (hyperglycémie).

Les **symptômes d'un taux de glycémie particulièrement élevé** apparaissent graduellement. Vous aurez, entre autres : un fréquent besoin d'uriner, de la soif, une perte d'appétit, de la nausée, des vomissements, de la somnolence (fatigue), une peau rouge et sèche, une gorge sèche et une haleine d'acétone.

Que faire en cas d'hyperglycémie?

Si vous éprouvez l'un des symptômes mentionnés précédemment, vérifiez dès que possible votre taux de glycémie et la présence de corps cétoniques dans votre urine. Vous pourriez souffrir d'une affection appelée acidocétose. Si l'hyperglycémie n'est pas traitée, elle peut provoquer un coma diabétique ou la mort. Consultez donc votre médecin immédiatement, et il se peut que vous deviez prendre un peu plus d'insuline que d'habitude.

Effets secondaires possibles

NovoMix^{MC} 30 peut provoquer de l'**hypoglycémie** (taux de glycémie trop bas). Consultez la liste de symptômes associés à l'hypoglycémie mentionnés précédemment.

Certaines personnes peuvent éprouver des rougeurs, de l'enflure ou des picotements (aussi appelés **réactions allergiques locales**) au point d'injection. Ces symptômes disparaissent habituellement durant les premières semaines de traitement continu.

Si les symptômes persistent, se propagent à d'autres parties du corps ou si vous éprouvez soudainement un malaise (sueurs, vomissements, difficulté à respirer, palpitations, étourdissements) consultez immédiatement votre médecin. Il pourrait s'agir de **réactions allergiques systémiques** rares, mais pouvant être graves.

Au début de votre traitement à l'insuline, il se peut que vous ressentiez des troubles de la vision ou de l'enflure des membres.

Si vous éprouvez un effet secondaire qui n'est pas mentionné dans ce document, informez-en votre médecin ou votre pharmacien.

Conservation des cartouches NovoMix^{MC} 30 Penfill[®]

Les cartouches NovoMix^{MC} 30 Penfill[®] que vous n'utilisez pas présentement doivent être conservées de préférence entre 2 et 10 °C, au réfrigérateur (mais pas trop près du congélateur). **NovoMix^{MC} 30** ne doit jamais être exposé à la chaleur, à la lumière solaire directe et au gel.

Les cartouches NovoMix^{MC} 30 Penfill[®] que vous utilisez présentement ne doivent pas être conservées au réfrigérateur.

Les cartouches **NovoMix^{MC} 30 Penfill[®]** peuvent être utilisées ou gardées en réserve avec vous pendant un maximum de 4 semaines, à une température inférieure à 30 °C.

Gardez hors de la portée des enfants.

Ne pas utiliser après la date de péremption imprimée sur l'étiquette et la boîte.

Ne pas utiliser si **NovoMix^{MC} 30 Penfill[®]** n'est pas d'un blanc uniforme et nébuleux après avoir été agité.

Ce résumé ne contient pas tous les renseignements connus sur NovoMix^{MC} 30. Si vous avez des questions, consultez votre médecin.

PHARMACOLOGIE

L'insuline aspartate est un analogue de l'insuline humaine, dans laquelle 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 aspartate a moins tendance à s'auto-associer. Ceci favorise une absorption plus rapide, résultant en une action plus rapide. L'insuline aspartate est conçue pour être semblable à l'insuline humaine à tous les autres aspects.

L'activité biologique de l'insuline aspartate 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'une étude comparative de l'activité hypoglycémiant de l'insuline aspartate et de l'insuline humaine chez la souris ob/ob diabétique, l'insuline aspartate a diminué une hyperglycémie modérée à un degré semblable à celui d'une dose équimolaire d'insuline humaine.

L'activité molaire de l'insuline aspartate a été comparée à celle de l'insuline humaine standard à l'aide du dosage de la glycémie chez la souris selon la pharmacopée européenne et chez le lapin selon la pharmacopée des États-Unis. Chez la souris, l'activité de trois lots différents d'insuline aspartate a été de 104,4 % (intervalle de confiance à 95 % : 96,1-131,4 %), 105,4 % (93,8-118,3 %) et 104,8 % (94,3-116,5 %) relativement à la première norme internationale sur l'insuline humaine. Ainsi, l'activité de l'insuline aspartate 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 aspartate est définie comme suit : 1 U = 6 nmol. Les calculs de l'activité de l'insuline aspartate à l'aide du dosage

de la glycémie chez le lapin équivalaient à ceux obtenus 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 administration par voie intraveineuse et que l'insuline asparte a un début d'action plus rapide après 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 égale à 102,7 % (intervalle de confiance à 95 % : 99,6-105,8 %) de celle de l'insuline humaine standard. Ainsi, l'activité de l'insuline asparte n'est pas significativement différente de celle de l'insuline humaine dans des 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. Il n'y avait pas de différence dans leur affinité. L'affinité de l'insuline asparte pour le récepteur de l'insuline était égale à 92,2 % (intervalle de confiance à 95 % : 82,0-103,7 %) 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 1/1000^e de celle de l'IGF-1 même.

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

Des études cardiovasculaires effectuées chez des rats et des porcs anesthésiés plus un éventail de tests d'exploration fonctionnelle standard du comportement et des organes et des études d'interaction ont été menées. 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.

Test	Insuline asparte/ Insuline humaine (IH)	Résultats
Test d'observation Irwin chez la souris	1,10 ou 100 U/kg IV, IH : 100 U/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 U/kg IV	Aucun effet constant
Performance au test de la tige tournante chez la souris	1,10 ou 100 U/kg IV, IH : 100 U/kg IV	Aucun effet
Temps de sommeil provoqué par l'hexobarbital chez la souris	1,10 ou 100 U/kg IV, IH : 100 U/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 U/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 U/kg IV	Aucun effet
Activité proconvulsivante chez la souris	1,10 ou 100 U/kg IV, IH : 100 U/kg IV	Aucun effet

Test	Insuline asparte/ Insuline humaine (IH)	Résultats
Effet analgésique sur les contorsions provoquées par l'acide acétique	1,10 ou 100 U/kg IV, IH : 100 U/kg IV	Aucun effet
Effets sur la température corporelle	1,10 ou 100 U/kg IV, IH : 100 U/kg IV	Aucun effet
Iléon isolé du cobaye	3,6, 36 ou 360 mU/mL IH : 360 mU/mL	Aucun effet
Système nerveux autonome chez le chat anesthésié	0,4, 1,0 et 4,0 U/kg IV, IH : 0,4, 1,0 et 4,0 U/kg IV	Aucune différence n'a été observée par rapport à l'insuline humaine
Systèmes cardiovasculaire et respiratoire chez le chat anesthésié	1,10 et 100 U/kg IV, IH : 1,10 et 100 U/kg IV,	Aucun effet
Systèmes cardiovasculaire et respiratoire chez le porc anesthésié	0,4, 1,0 et 4,0 U/kg IV, IH : 0,4, 1,0 et 4,0 U/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 U/kg IV	Aucun effet
Fonctionnement rénal chez le rat	1,10 ou 100 U/kg IV, IH : 100 U/kg IV	Aucun effet en général

TOXICOLOGIE

Propriétés mutagènes

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

Toxicité aiguë

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

Espèce, souche, voie	N ^{bre} d'animaux par groupe (M+F)	Doses (U/kg)	Résultats
Souris, NMRI, SC	5 + 5	0, 62,5, 250, 1000, 4000	Dose non létale la plus élevée : 4000 U/kg chez le mâle et 250 U/kg chez la femelle

Espèce, souche, voie	N ^{bre} d'animaux par groupe (M+F)	Doses (U/kg)	Résultats
Souris, CD1, SC	5 + 5	0, 62,5, 250, 1000, 4000	Dose non létale la plus élevée : 4000 U/kg
Souris, NMRI, IV	5 + 5	0, 62,5, 250, 1000, 4000	Dose non létale la plus élevée : 4000 U/kg chez le mâle et 1000 U/kg chez la femelle
Rat, S.D., SC	5 + 5	0, 62,5, 250, 1000, 4000	Dose non létale la plus élevée : 4000 U/kg
Rat, S.D., SC	5 + 5	0, 62,5, 250, 1000, 2000	Dose non létale la plus élevée : 2000 U/kg
Rat, S.D., SC	5 + 5	0, 62,5, 250, 1000, 4000	Dose non létale la plus élevée : 4000 U/kg
Rat, S.D., IV	5 + 5	0, 62,5, 250, 1000, 4000	Dose non létale la plus élevée : 4000 U/kg
Chien, beagle, SC	1 + 1	4, 8, 16, 32, 64 64 (ancien processus)	Dose non létale 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 rapports de convulsions non mortelles et de ptose, les deux attribués à l'hypoglycémie. Les effets observés étaient les effets prévus de doses élevées d'insuline.

Toxicité à long terme

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

Espèce	Souche	N ^{bre} de groupes et d'animaux par groupe	Voie d'administration	Durée (semaines)	Dose (U/kg/jour)	Résultats
Rat	Sprague-Dawley	5 groupes 10M + 10F/groupe principal 9M + 9F/groupe satellite 5M + 5F 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 10M + 10F	SC	4 semaines	0, 12,5, 50, 200	Hypoglycémie. Aucune observation imprévue.
Rat	Mol : WIST	4 groupes 15M + 15F	SC	13 semaines	0, 12,5, 50, 200	Hypoglycémie, augmentation du gain pondéral. Aucune observation imprévue.

Espèce	Souche	N ^{bre} de groupes et d'animaux par groupe	Voie d'administration	Durée (semaines)	Dose (U/kg/jour)	Résultats
Rat	Sprague-Dawley	4 groupes 32M + 32F Groupes satellites inclus	SC	52 semaines	Doses élevées 100 bid durant 24 semaines, 50 bid semaines 25-26, 100 die semaines 27-37, 75 die semaines 38-52. Faibles doses 5 et 25 U/kg bid durant 26 semaines, 10 et 50 die semaines 27-52. Témoins.	Hypoglycémie, augmentation de la consommation de nourriture et d'eau et du gain pondéral. Excès de tumeurs mammaires chez les femelles recevant des doses élevées.
Rat	Sprague-Dawley	4 groupes 20F	SC	52 semaines	200 par substance médicamenteuse. Insuline asparte, insuline humaine, témoin.	Incidence de tumeurs mammaires plus élevée dans le groupe sous insuline asparte que dans le groupe témoin, mais égale à celle du groupe sous insuline humaine.
Chien	Beagle	4 groupes 3M + 3F/groupe, principal 1M + 1F 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, 1,0 bid	Hypoglycémie. Aucune observation imprévue.
Chien	Beagle	3 groupes 4M + 4F	SC	13 semaines	0, 1, 4	Hypoglycémie. Aucune observation imprévue.
Chien	Beagle	4 groupes 4M + 4F	SC	52 semaines	0, 0,25, 0,5, 1,0 bid durant 28 semaines, même dose quotidienne pour les semaines 29-52, IH : 1,0 bid 28 semaines, puis 2,0 die pour les semaines 29-52	Hypoglycémie. Aucune observation imprévue.

Pouvoir carcinogène

Des études sur le pouvoir carcinogène de **NovoRapid**[®] (insuline asparte) n'ont pas été effectuées. Une série d'études animales de longue durée (incluant un traitement de 52 semaines chez le rat et le chien) a démontré qu'aucun des effets observés avec **NovoRapid**[®] ne diffèrait de ceux observés avec l'insuline humaine régulière. Des études *in vitro* ont démontré que l'activité mitogène de **NovoRapid**[®] ne diffère pas de celle observée avec l'insuline humaine régulière. Des études animales sur le potentiel mutagène de **NovoRapid**[®] et de l'insuline humaine régulière n'ont pas démontré de différence entre les deux produits.

RÉFÉRENCES

Réf. 1 :

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.

Réf. 2 :

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.

Réf. 3 :

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: 530-539. **Remarque :** *Pour cette monographie, ce document n'était disponible que sous forme d'épreuve finale avant publication. C'est cette épreuve qui a servi de référence.*

Réf. 4 :

Round P.M., Olsen K.J., Home P.D. Improved blood glucose control with insulin analogue B28-ASP. Diabetologia 1996; 39; A24.

Réf. 5 :

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):1612-1614.

Réf. 6 :

Boehm BO, 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. Diabetic Medicine 2002; 19, 393-399.

Réf. 7 :

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.

Réf. 8 :

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):883-888.

Réf. 9 :

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.

Réf. 10 :

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.

Réf. 11 :

Vora JP, Nygaard-Pedersen L, Erichsen K, Hansen AB, Niskanen L. Patients with Type 2 diabetes prefer using **NovoMix**TM 30 **FlexPen**[®] than the Humalog[®] Mix25 Pen for administration of biphasic insulin analogue. *Diabetologia* 2002; 45(Suppl 2):A255.

Réf. 12 :

American Diabetes Association. Insulin Administration. *Diabetes Care* 1998; 21; S72-75.

Réf. 13 :

Gittoes N.J.L., Kendall M.J., Ferner R.E. Drugs and diabetes mellitus. In: Pickup J., Williams G., eds. *Textbook of Diabetes*. Oxford, 1997; 69.1-69.12.

Réf. 14 :

Frier B.M. Hypoglycaemia in diabetes mellitus. In: Pickup J., Williams G., eds. *Textbook of Diabetes*. Oxford, 1997; 40.1-40.23.

Réf. 15 :

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):876-882.

Réf. 16 :

Amiel S.A. Insulin injection treatment and its complications. In: Pickup J., Williams G., eds. *Textbook of Diabetes*. Oxford, 1997; 33.1-33.20.

Réf. 17 :

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.

Réf. 18 :

Meltzer S., Leiter L., Daneman D., Gerstein H.C., Lau D., Ludwig S., Yale J-F., Zinman B., Lillie D. Steering and Expert Committees. 1998 clinical practice guidelines for the management of diabetes in Canada. 1998; 159; S1-S29.