

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

Annexe D

NovoMix® 30

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

Suspension injectable

100 unités/mL

Norme reconnue

Agent antidiabétique

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

Date d'approbation :
le 5 juillet 2011

Numéro de contrôle: 145855

Table des matières

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ	3
RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT	3
DESCRIPTION.....	3
INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE	3
CONTRE-INDICATIONS.....	3
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	4
EFFETS INDÉSIRABLES	8
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES.....	13
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION	14
HYPOGLYCÉMIE ET SURDOSE.....	15
MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE.....	15
ENTREPOSAGE ET STABILITÉ	19
INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION	19
FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT.....	20
PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES	21
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES.....	21
ESSAIS CLINIQUES.....	21
PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE.....	24
TOXICOLOGIE.....	26
RÉFÉRENCES.....	29
PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR	31

NovoMix® 30

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

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT

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

DESCRIPTION

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

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

INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE

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

Gériatrie (> 65 ans) :

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

Pédiatrie (< 16 ans) :

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

CONTRE-INDICATIONS

NovoMix® 30 est contre-indiqué :

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

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Mises en garde et précautions importantes

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

L'administration de doses inadéquates ou l'interruption du traitement, en particulier chez les patients atteints de diabète de type 1, peut entraîner une hyperglycémie et une acidocétose diabétique. En général, les premiers symptômes de l'hyperglycémie apparaissent graduellement sur une période de quelques heures ou de quelques jours et comprennent la soif, une fréquence accrue des mictions, des nausées, des vomissements, de la somnolence, une peau rouge et sèche, une sécheresse de la bouche, une perte d'appétit ainsi qu'une odeur d'acétone dans l'haleine. Le non-traitement des épisodes d'hyperglycémie chez une personne atteinte du diabète de type 1 finit par entraîner une acidocétose, qui peut être mortelle.

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

Généralités

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

L'insuline asparte diffère de l'insuline humaine ordinaire par son début d'action rapide et sa durée d'action plus courte. Par ailleurs, en raison du début d'action rapide de NovoMix® 30, ce produit doit être injecté juste avant le repas et les patients atteints de diabète peuvent avoir besoin d'une insuline à action plus prolongée pour assurer une meilleure maîtrise de la glycémie.

L'hypokaliémie fait partie des effets indésirables possibles de toute insulinothérapie. Elle peut survenir chez les patients qui prennent des médicaments dans le but d'abaisser leur taux de potassium sanguin ou qui ont perdu du potassium pour une autre raison (par exemple, une diarrhée).

Les thiazolidinédiones (TZD), prises seules ou en association avec d'autres antidiabétiques (notamment l'insuline), peuvent provoquer une insuffisance cardiaque et un œdème. La prise d'insuline en association avec une TZD n'est pas indiquée pour le traitement du diabète de type 2. Veuillez consulter la section *MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS* de la monographie de la thiazolidinédione en question pour connaître les mises en garde et les précautions à prendre dans le cas où vous envisagez de l'administrer en association avec une insuline, notamment NovoMix® 30.

Système endocrinien et métabolisme

Hypoglycémie

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

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

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

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

L'effort ou une maladie concomitante, en particulier les conditions infectieuses et fébriles peuvent modifier les besoins en insuline. Dans ces cas, les patients devraient contacter leur médecin et contrôler soigneusement leur glucose sanguin.

Les maladies concomitantes associées aux reins et au foie, et celles qui touchent les glandes surrénales, la glande thyroïde ou l'hypophyse peuvent nécessiter une modification de la dose d'insuline.

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

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

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

Hyperglycémie

L'administration de doses inadéquates ou l'interruption de l'insulinothérapie, en particulier chez les patients atteints de diabète de type 1, peut entraîner une hyperglycémie et une acidocétose diabétique. En général, les premiers symptômes de l'hyperglycémie apparaissent graduellement sur une période de quelques heures ou de quelques jours et comprennent la soif, une fréquence accrue des mictions, des nausées, des vomissements, de la somnolence, une peau rouge et sèche, une sécheresse de la bouche, une perte d'appétit ainsi qu'une odeur d'acétone dans l'haleine. Le non-traitement des épisodes

d'hyperglycémie chez une personne atteinte du diabète de type 1 finit par entraîner une acidocétose, qui peut être mortelle.

Fonctions hépatique, biliaire et pancréatique

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

Système immunitaire

Réaction allergique locale

Comme c'est le cas pour toute insulinothérapie, des réactions (douleur, rougeur, démangeaisons, urticaire, enflure, ecchymose et inflammation) peuvent survenir au point d'injection. La rotation continue des points d'injection dans une région donnée peut contribuer à réduire ou à prévenir ces réactions. Ces réactions disparaissent habituellement après quelques jours ou quelques semaines. Dans de rares cas, elles peuvent nécessiter l'interruption du traitement par NovoMix® 30.

Réaction allergique systémique

Aucune réaction allergique systémique n'a été signalée pendant le développement clinique de NovoMix® 30. Ce type de réaction survient rarement sous NovoMix® 30 ou toute autre insulinothérapie. Ces réactions peuvent être caractérisées par des éruptions cutanées généralisées accompagnées de prurit, un essoufflement, une respiration sifflante et une baisse de la tension artérielle. Dans les cas graves, la vie du patient peut être en jeu, par exemple dans le cas d'une réaction anaphylactique.

Production d'anticorps

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

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

Carcinogénèse et mutagénèse

Voir PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES – TOXICOLOGIE.

Fonction rénale

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

Changement de l'insuline administrée

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

Mélange de l'insuline

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

Fonction sexuelle et reproduction

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

Populations particulières

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

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

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

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

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

Surveillance et examens de laboratoire

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

EFFETS INDÉSIRABLES

Aperçu des effets indésirables au du médicament

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

Effets indésirables du médicament observés au cours des essais cliniques

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

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

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

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

	NovoMix® 30		IHB 30	
	N	(%)	N	(%)
Hyporéflexie	9	9 %	9	9 %
Neuropathie	8	8 %	8	8 %
Migraine	3	3 %	4	4 %
Crampes aux jambes	3	3 %	2	2 %
Étourdissements	2	2 %	3	3 %
Vertiges	2	2 %	1	< 1 %
Névralgie	1	< 1 %	3	3 %
Troubles généraux – Organisme entier				
Symptômes pseudogrippaux	21	21 %	20	19 %
Dorsalgie	11	11 %	5	5 %
Douleur aux jambes	5	5 %	4	4 %
Réaction allergique	4	4 %	3	3 %
Céphalée	4	4 %	1	< 1 %
Fatigue	2	2 %	2	2 %
Allergie	2	2 %	1	< 1 %
Douleurs	2	2 %	1	< 1 %
Malaises	2	2 %		
Polype nasal	2	2 %		
Douleurs thoraciques	1	< 1 %	5	5 %
Syndrome du canal carpien			2	2 %
Troubles du système gastro-intestinal				
Dyspepsie	13	13 %	9	9 %
Diarrhée	12	12 %	13	13 %
Douleurs abdominales	8	8 %	5	5 %
Odontalgies	6	6 %	4	4 %
Nausées	5	5 %	7	7 %
Gastroentérite	4	4 %	1	< 1 %
Vomissements	3	3 %	9	9 %
Constipation	3	3 %	4	4 %
Gingivite	2	2 %	2	2 %
Troubles dentaires	2	2 %	2	2 %
Œsophagite	2	2 %		
Gastrite			4	4 %
Troubles gastro-intestinaux sans autre précision			2	2 %
Troubles de l'appareil locomoteur				
Arthralgie	9	9 %	6	6 %
Douleurs osseuses	8	8 %	7	7 %
Dorsalgie	7	7 %	3	3 %
Myalgie	7	7 %	1	< 1 %
Arthropathie	3	3 %	3	3 %
Arthrite	2	2 %	3	3 %
Arthrose	2	2 %	2	2 %
Troubles osseux	2	2 %	1	< 1 %
Sciatique			3	3 %
Troubles du système immunitaire				
Infection	15	15 %	17	17 %
Infection fongique	4	4 %	4	4 %
Candidose	3	3 %	4	4 %
Infection virale	2	2 %	2	2 %

	NovoMix® 30		IHB 30	
	N	(%)	N	(%)
Abcès	2	2 %	1	< 1 %
Herpès	2	2 %		
Infection de plaie	1	< 1 %	3	3 %
Infection des voies respiratoires supérieures	1	< 1 %	2	2 %
Troubles de la peau et des annexes cutanées				
Affection cutanée	5	5 %	4	4 %
Éruption cutanée	4	4 %	4	4 %
Ulcération cutanée	3	3 %	4	4 %
Eczéma	3	3 %	3	3 %
Dermatite fongique	3	3 %		
Urticaire	3	3 %		
Hyperkératose	2	2 %	1	< 1 %
Séborrhée	2	2 %	1	< 1 %
Peau sèche	2	2 %	1	< 1 %
Prurit	1	< 1 %	2	2 %
Troubles du métabolisme et de la nutrition				
Hypercholestérolémie	7	7 %	2	2 %
Hyperlipidémie	4	4 %	5	5 %
Trouble du métabolisme lipidique sans autre précision	3	3 %		
Diabète aggravé	2	2 %		
Goutte	2	2 %		
Perte de poids	2	2 %		
Hyperglycémie	1	< 1 %	3	3 %
Hypoglycémie	1	< 1 %	2	2 %
Œdème aux jambes				2 %
Troubles cardiovasculaires, généraux				
Hypertension	16	16 %	14	14 %
Insuffisance cardiaque	3	3 %	3	3 %
Souffle cardiaque	1	< 1 %	2	2 %
Œdème déclive			2	2 %
Termes secondaires				
Blessure accidentelle	12	12 %	15	15 %
Troubles de la vue				
Affection rétinienne	5	5 %	4	4 %
Conjonctivite	2	2 %	1	< 1 %
Hémorragie rétinienne	2	2 %	1	< 1 %
Vision anormale	2	2 %	1	< 1 %
Anomalie oculaire			3	3 %
Troubles de l'appareil urinaire				
Infection urinaire	5	5 %	9	9 %
Cystite	2	2 %	2	2 %
Albuminurie	2	2 %	1	< 1 %
Hématurie			3	3 %
Anomalie de la fonction rénale			2	2 %
Troubles hépatiques et biliaires				
Augmentation des enzymes hépatiques	4	4 %		
Cholécystite			2	2 %

	NovoMix [®] 30		IHB 30	
	N	(%)	N	(%)
Troubles psychiatriques				
Dépression	3	3 %	3	3 %
Anxiété	2	2 %	4	4 %
Impuissance	2	2 %		
Troubles vasculaires (extracardiaques)				
Ischémie périphérique	3	3 %	1	< 1 %
Affection vasculaire	1	< 1 %	3	3 %
Troubles myocardiques, endocardiques, péricardiques et valvulaires				
Ischémie myocardique	4	4 %		
Angine de poitrine	2	2 %	3	3 %
Insuffisance coronarienne	1	< 1 %	2	2 %
Infarctus du myocarde			2	2 %
Néoplasme				
Carcinome pulmonaire	2	2 %		
Troubles au site d'administration				
Nodule fibreux	2	2 %		
Troubles de l'appareil génital féminin				
Dysménorrhée	2	2 %	2	2 %
Troubles de la fréquence et du rythme cardiaques				
Arythmie	2	2 %	1	< 1 %
Troubles érythrocytaires				
Érythrocytes anormaux	2	2 %		
Anémie (termes secondaires)			3	3 %
Blessure accidentelle				
Troubles auditifs et vestibulaires				
Otalgie	2	2 %	2	2 %

N = Nombre de sujets présentant l'effet indésirable

% = Pourcentage de sujets exposés présentant l'effet indésirable

IHB 30 = Insuline humaine biphasique 30

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

Troubles de la vue

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

Des anomalies de la réfraction peuvent apparaître après l'instauration de l'insulinothérapie.

Ces symptômes sont habituellement temporaires.

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

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

Troubles généraux

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

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

Troubles du système immunitaire

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

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

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

Troubles du système nerveux

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

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

Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés

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

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

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

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

Effets indésirables observés depuis la commercialisation du médicament

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

- Réactions d'hypersensibilité et réactions au point d'injection, telles que érythème, enflure éruptions cutanées, prurit et masse au point d'injection. Des réactions d'hypersensibilité locale peuvent survenir en cours d'insulinothérapie. (Rare > 1/10 000 et ≤ 1/1000)
- Anticorps anti-insuline. L'insuline humaine est connue pour être antigénique. De faibles titres d'anticorps sont produits chez la plupart des patients (jusqu'à 80 %). L'effet de ces anticorps sur la pharmacocinétique de l'insuline, notamment la liaison de l'insuline aux IgG dans le sérum, peut retarder l'atteinte des concentrations maximales d'insuline libre. Les anticorps peuvent avoir une réaction croisée tant pour l'insuline aspartate que pour l'insuline humaine. Aucune corrélation n'a été établie entre la présence de ces anticorps et le manque d'efficacité ou les problèmes d'innocuité. (Très rare ≤ 1/10 000)
- Hyperglycémie et acidocétose diabétique. L'administration de doses inadéquates ou l'interruption du traitement peuvent entraîner une hyperglycémie, en particulier chez les patients atteints de diabète de type 1. Si l'hyperglycémie n'est pas traitée, elle peut entraîner une acidocétose. La présence de maladies concomitantes, notamment les infections, accroît habituellement les besoins du patient en insuline. Par conséquent, les patients doivent être informés du fait qu'ils doivent augmenter leur dose d'insuline en cas de fièvre ou d'infection. (Rare > 1/10 000 et ≤ 1/1000)
- Hypoglycémie, y compris le coma hypoglycémique. Comme pour les autres produits à base d'insuline, l'hypoglycémie est, en général, l'effet indésirable le plus fréquent. Une attention

particulière devrait toujours être portée durant les périodes d'intensification de la dose. (Très rare $\leq 1/10\ 000$)

- Très peu de réactions anaphylactiques, y compris de choc anaphylactique, ont été signalées. Les patients ayant des antécédents de réactions allergiques doivent faire l'objet d'un suivi rigoureux. (Très rare $\leq 1/10\ 000$)
- Dyspnée. Très peu de cas de dyspnée ont été signalés. Dans la majorité des cas, la dyspnée est signalée en lien avec des réactions allergiques ou d'hypersensibilité. (Très rare $\leq 1/10\ 000$)

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Aperçu

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

Interactions médicament-médicament

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

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

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

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

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

Pour éviter le risque de présenter une insuffisance cardiaque ou de l'aggraver, l'utilisation de thiazolidinédiones en association avec NovoMix[®] 30 n'est pas indiquée (voir la section *MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS*).

Interactions médicament-aliment

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

Interactions médicament-herbe médicinale

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

Interactions médicament-examen de laboratoire

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

Interactions médicament-mode de vie

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

Les patients doivent être informés des avantages et désavantages possibles d'un traitement avec NovoMix[®] 30, notamment des effets secondaires possibles. Il faut également leur offrir de façon continue de l'information et des conseils sur l'insulinothérapie, la gestion du mode de vie,

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

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

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

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

Considérations posologiques

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

Posologie recommandée et ajustement posologique

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

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

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

Administration

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

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

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

Les patients qui prévoient voyager vers une destination qui n'est pas dans le même fuseau horaire

doivent consulter leur médecin puisqu'ils devront prendre leurs repas et s'administrer l'insuline à des heures différentes.

HYPOGLYCÉMIE ET SURDOSE

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

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

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

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

MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Mode d'action

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

Pharmacodynamique

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

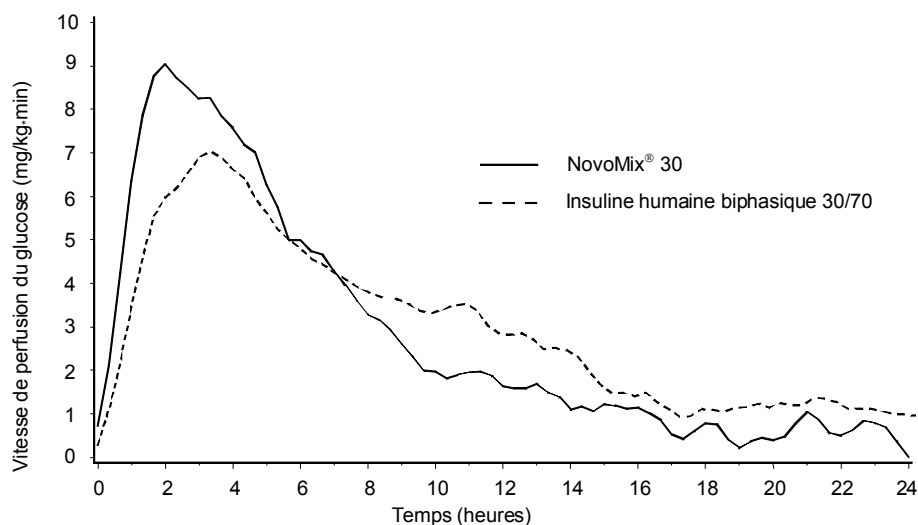


Figure 1 : Profil de l'activité pharmacodynamique de NovoMix® 30 et de l'insuline humaine biphasique 30/70 chez des sujets en bonne santé (ANA-033)

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

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

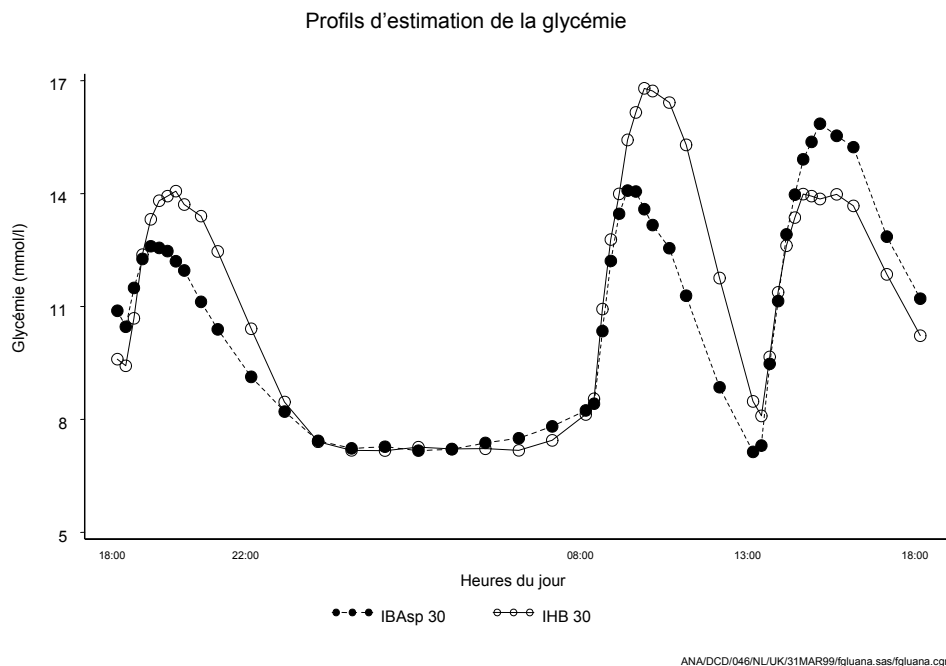


Figure 2 : Courbes de la glycémie estimée après l'injection de deux doses quotidiennes (immédiatement avant le déjeuner et le souper) de NovoMix[®] 30 (IBA[®]sp 30) ou d'insuline humaine biphasique (IHB 30) chez 13 patients atteints de diabète de type 2 (ANA-046)

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

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

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

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

Pharmacocinétique

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

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

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

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

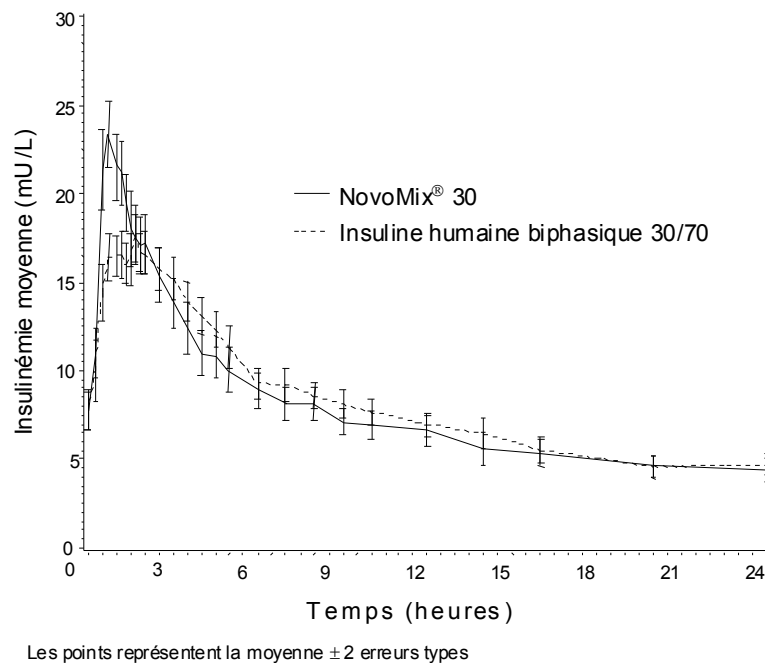


Figure 3 : Concentration sérique moyenne d'insuline suivant une dose unique (0,2 U/kg de poids corporel) administrée par voie sous-cutanée de NovoMix® 30 (trait continu) ou d'insuline humaine biphasique 30/70 (trait discontinu) chez des sujets en bonne santé.

Distribution et élimination

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

Populations particulières et états pathologiques

Pédiatrie :

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

Gériatrie :

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

Sexe :

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

Race :

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

Insuffisance hépatique :

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

Insuffisance rénale :

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

Polymorphisme génétique :

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

ENTREPOSAGE ET STABILITÉ

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

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

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

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

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

INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION

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

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

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

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

FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

NovoMix[®] 30 est offert en cartouches Penfill[®] de 3 mL ainsi qu'en stylos jetables NovoMix[®] 30 FlexPen[®] de 3 mL.

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

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

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

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

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

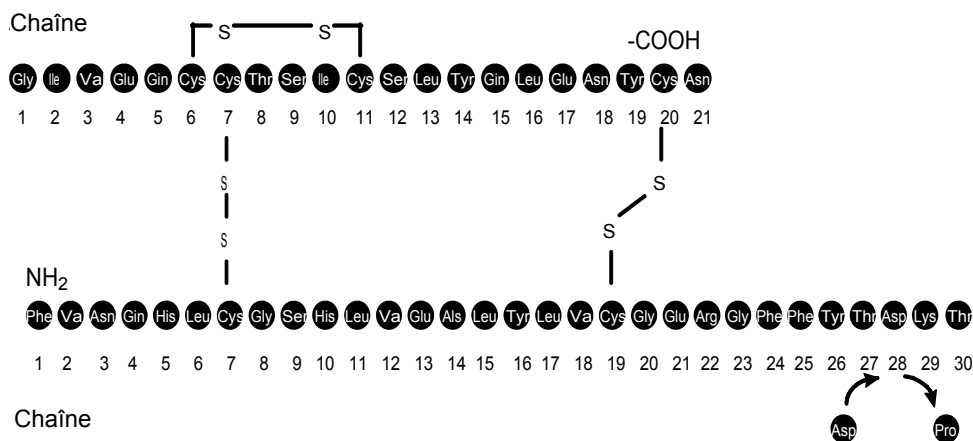
Substance pharmaceutique

Dénomination commune: Insuline asparte

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

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

Figure 1 : Formule développée



Structure moléculaire de l'insuline asparte

Propriétés physicochimiques :

Description :

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

pH : 7,20-7,44

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

Caractéristiques du produit

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

ESSAIS CLINIQUES

Dans un essai croisé, randomisé, à double insu et à deux groupes comparant NovoMix[®] 30 à l'insuline humaine biphasique 30/70 chez des patients atteints de diabète de type 2, la réponse thérapeutique a

Monographie de NovoMix[®] 30
21 sept.-11

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

Profils d'estimation de la glycémie moyenne sur 24 heures

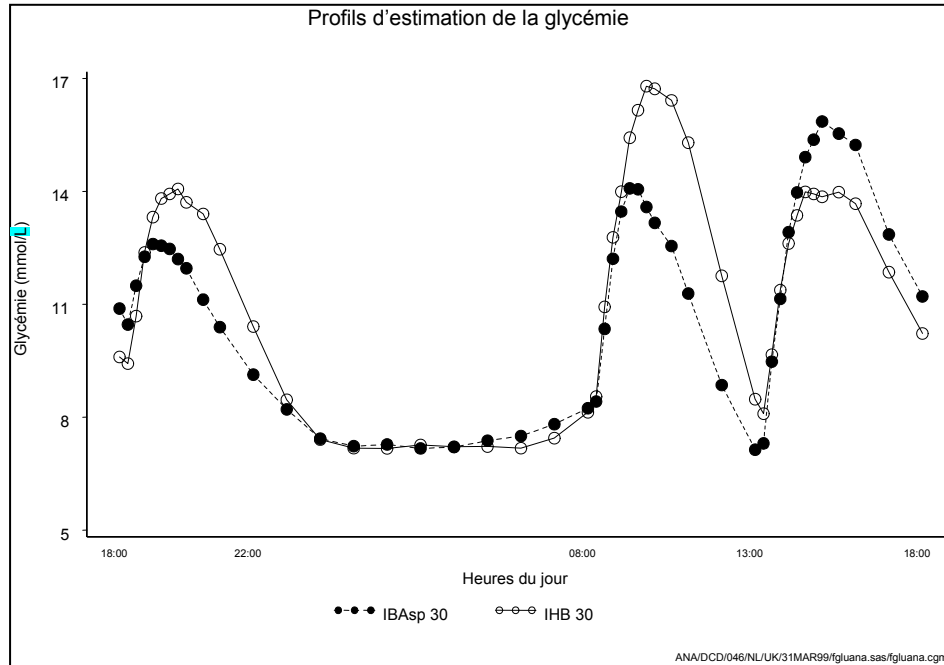


Figure 2 : Courbes de la glycémie estimée après l'injection de deux doses quotidiennes (immédiatement avant le déjeuner et le souper) de NovoMix® 30 (IBAsp 30) ou d'insuline humaine biphasique (IHB 30) chez 13 patients atteints de diabète de type 2

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

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

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

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

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

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

Pédiatrie :

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

PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Tableau 1

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

TOXICOLOGIE

Toxicité aiguë

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

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

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

Toxicité à long terme

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

Espèce	Souche	Nombre de groupes et d'animaux par groupe	Voie d'administration	Durée (semaines)	Dose (U/kg/jour)	Résultats
Rat	Sprague-Dawley	5 groupes 10 M, 10 F/groupe, groupe principal 9 M et 9 F/groupe, groupes satellites 5 M et 5 F dans les groupes 1, 4 et 5 pour l'évaluation de la réversibilité	SC	4 semaines + 4 semaines de récupération dans les groupes 1, 4 et 5	0, 5, 25, 100 + 100	Hypoglycémie, augmentation de la consommation alimentaire et du gain pondéral. Aucune observation imprévue.
Rat	Sprague-Dawley	4 groupes 10 M et 10 F	SC	4 semaines	0; 12,5; 50 et 200	Hypoglycémie. Aucune observation imprévue.

Espèce	Souche	Nombre de groupes et d'animaux par groupe	Voie d'administration	Durée (semaines)	Dose (U/kg/jour)	Résultats
Rat	Mol : WIST	4 groupes 15 M et 15 F	SC	13 semaines	0; 12,5; 50 et 200	Hypoglycémie, augmentation du gain pondéral. Aucune observation imprévue.
Rat	Sprague-Dawley	4 groupes 32 M et 32 F groupes satellites compris	SC	52 semaines	Doses élevées 100, 2 fois par jour durant 24 semaines; 50, 2 fois par jour pour les semaines 25 et 26; 100, une fois par jour pour les semaines 27 à 37; 75, une fois par jour pour les semaines 38 à 52. Faibles doses 5 et 25 U/kg, 2 fois par jour durant 26 semaines; 10 et 50, une fois par jour pour les semaines 27 à 52. Témoins.	Hypoglycémie, augmentation de la consommation d'aliments et d'eau, et du gain pondéral. Excès de tumeurs mammaires chez les femelles recevant des doses élevées.
Rat	Sprague-Dawley	4 groupes 20 F	SC	52 semaines	200 par substance médicamenteuse. Insuline aspartate, insuline humaine, témoin.	Incidence de tumeurs mammaires plus élevée dans le groupe sous insuline aspartate que dans le groupe témoin, mais égale à celle du groupe sous insuline humaine.
Chien	Beagle	4 groupes 3 M et 3 F par groupe, principal 1 M, 1 F dans les groupes 1 et 4 pour l'évaluation de la réversibilité	SC	4 semaines (+ 4 semaines de récupération dans les groupes 1 et 4)	0; 0,25; 0,5 et 1 deux fois par jour	Hypoglycémie. Aucune observation imprévue.
Chien	Beagle	3 groupes 4 M et 4 F	SC	13 semaines	0, 1, 4	Hypoglycémie. Aucune observation imprévue.

Espèce	Souche	Nombre de groupes et d'animaux par groupe	Voie d'administration	Durée (semaines)	Dose (U/kg/jour)	Résultats
Chien	Beagle	4 groupes 4 M et 4 F	SC	52 semaines	0; 0,25; 0,5; 1 deux fois par jour durant 28 semaines; mêmes doses une fois par jour pour les semaines 29 à 52. IH : 1 deux fois par jour durant 28 semaines; 2 une fois par jour pour les semaines 29 à 52	Hypoglycémie. Aucune observation imprévue.

Carcinogénèse

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

Mutagenèse

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

RÉFÉRENCES

1. American Diabetes Association. Insulin Administration. *Diabetes Care* 1998; 21; S72-5.
2. Gittoes, N.J.L., Kendall, M.J., Ferner, R.E. Drugs and diabetes mellitus. Dans : Pickup, J.C., Williams, G. (éditeurs), *Textbook of Diabetes*, Oxford, 1997; 69.1-69.12.
3. Frier B.M. Hypoglycemia in diabetes mellitus. Dans : Pickup, J.C., Williams, G., (éditeurs), *Textbook of Diabetes*, Oxford, 1997; 40.1-40.23.
4. Lindholm A, Jensen LB, Home PD, Raskin P, Boehm BO, Rastam J. Immune Responses to Insulin Aspart and Biphasic Insulin Aspart in People With Type 1 and Type 2 Diabetes. *Diabetes Care* 2002; 25 (5):876-82.
5. Amiel, S.A. Insulin injection treatment and its complications. Dans : Pickup, J.C., Williams, G., (éditeurs), *Textbook of Diabetes*, Oxford, 1997; 33.1-33.20.
6. Hanson, U., Persson, B., Enochsson, E. Self-monitoring of blood glucose by diabetic women during the third trimester of pregnancy. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1985; 817-21.
7. Heinemann, L., Weyer, C., Rauhaus, M., Heinrichs, S., Heise, T. Variability of the metabolic effect of s.c. injected regular insulin and the rapid acting insulin-analogue. B28-ASP. *Diabetologia* 1997; 40; A10.
8. Round, P.M., Olsen, K.J., Home, P.D. Improved blood glucose control with insulin analogue B28-ASP. *Diabetologia* 1996; 39; A24.
9. Warren ML, Conway MJ, Klaff LJ, Rosenstock J, Allen E. Postprandial versus preprandial dosing of biphasic insulin aspart in elderly type 2 diabetes patients. *Diabetes Res Clin Pract.* 2004;66:23-9
10. Jacobsen VL, Sogaard B, Riis A. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of a premixed formulation of soluble and protamine-retarded insulin aspart. *Eur J Clin Pharmacol* 2000; 56:399-403.
11. Meltzer, S., Leiter, L., Daneman, D., Gerstein, H.C., Lau, D., Ludwig, S., Yale, J.-F., Zinman, B., Lillie, D., Comités directeurs et d'experts. Lignes directrices de pratique clinique 1998 de l'Association canadienne du diabète pour la prévention et le traitement du diabète au Canada. 1998; 159; S1-S29.
12. McSorley PT, Bell PM, Vestergaard Jacobsen L, Kristensen A, Lindholm A. Twice-daily biphasic insulin aspart 30 versus biphasic human insulin 30: a double-blind crossover study in adults with Type 2 diabetes. *Clin Ther* 2002; 4: 530-9
13. Weyer C, Heise T, Heinemann L. Insulin Aspart in a 30/70 Premixed Formulation - Pharmacodynamic properties of a rapid-acting insulin analog in stable mixture. *Diabetes Care* 1997;20(10):1612-14.
14. Boehm B, Home PD, Behrend C, Kamp NM, Lindholm A. Premixed insulin aspart 30 versus premixed human insulin 30/70 twice daily: a randomized trial in type 1 and type 2 diabetic patients. *Diabet Med.* 2002;19:393-9
15. Boehm B, Home P, Kamp N, Lindholm A. Biphasic Insulin Aspart and Biphasic Human Insulin Compared in Type 2 Diabetic Subjects. *Diabetologia* 2001; 44(Suppl. 1): A210.
16. Hermansen K, Colombo M, Storgaard H, Ostergaard A, Kolendorf K, Madsbad S. Improved Postprandial Glycemic Control with Biphasic Insulin Aspart Relative to Biphasic Insulin Lispro and Biphasic Human Insulin in Subjects with Type 2 Diabetes. *Diabetes Care* 2002; 25 (5):883-8.
17. Kilo C, Mezitis N, Nadeau D, Jain R, Kolaczynski JW, Mersey J, Raskin P. Dinnertime NovoLog[®] Mix 70/30 in combination with metformin - a combination to use? *Diabetes* 2002;51 (Suppl 2):A130.
18. Kvapil M, Mikolajczyk-Swatko A, Ostergaard AH, Shestakova M. Biphasic Insulin Aspart 30 combined with metformin provides better glycemic control in poorly controlled Type 2 diabetic patients. *Diabetes* 2002;51(Suppl 2):A104.

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