

MONOGRAPHIE

Annexe D

NovoRapid®

Insuline asparte

Solution injectable

100 unités/mL

Norme reconnue

Agent antidiabétique

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

Date d'approbation :
Le 19 février 2009

Numéro de contrôle de la présentation : 126085

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	4
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	4
EFFETS INDÉSIRABLES.....	11
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	16
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION	17
HYPOGLYCÉMIE ET TRAITEMENT DU SURDOSAGE	18
MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE.....	19
ENTREPOSAGE ET STABILITÉ.....	26
FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT	26

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES.....26

RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES	27
ESSAIS CLINIQUES.....	28
PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE.....	34
TOXICOLOGIE	36
RÉFÉRENCES	39

PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR.....42

NovoRapid®

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
sous-cutanée	solution pour injection 100 U/mL	Phosphate disodique dihydraté, glycérol, acide chlorhydrique, métacrésol, phénol, chlorure de sodium, hydroxyde de sodium 2N, solution de chlorure de zinc, eau pour injection. Pour la liste complète, voir la section Formes posologiques, composition et conditionnement.

DESCRIPTION

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. L'insuline est issue de la fermentation de cellules de levure génétiquement modifiées (technologie de l'ADN recombiné, *Saccharomyces cerevisiae*). Les procédés de fermentation, d'isolement, de conversion et de purification de l'insuline asparte sont équivalents à ceux utilisés pour la production d'insuline humaine recombinante.

INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE

NovoRapid® (insuline asparte) est indiqué pour le traitement des patients atteints de diabète qui ont besoin d'insuline pour contrôler l'hyperglycémie.

NovoRapid® doit normalement être utilisé dans le cadre d'un traitement incluant une insuline à action intermédiaire ou prolongée.

NovoRapid® (fioles de 10 mL) peut également être utilisé pour la perfusion sous-cutanée continue d'insuline à l'aide de systèmes de pompe approuvés au Canada pour la perfusion d'insuline.

Gériatrie (> 65 ans)

Aucune différence cliniquement pertinente n'a été notée entre les sujets âgés et les sujets plus jeunes en ce qui a trait à la pharmacocinétique et la pharmacodynamique de **NovoRapid**[®]. Voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS et MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE.

Pédiatrie (2 à 17 ans)

Les études cliniques et l'expérience permettent de croire que l'administration du produit à des patients pédiatriques n'est pas associée à des différences d'innocuité ou d'efficacité. Voir MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE.

CONTRE-INDICATIONS

- Durant les épisodes d'hypoglycémie.
- Chez les patients ayant une hypersensibilité à ce médicament, à l'un des ingrédients de la préparation ou à l'un des composants du récipient. Pour la liste complète, voir la section FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT de la monographie.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Mises en garde et précautions importantes

À cause de son début d'action rapide, **NovoRapid**[®] doit être administré juste avant le repas, qui ne doit pas commencer plus de 5 à 10 minutes après l'injection. Si nécessaire, **NovoRapid**[®] peut être administré immédiatement après le repas.

Généralités

Comme pour toutes les insulines, la durée d'action de **NovoRapid**[®] (insuline asparte) 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 physique³. **NovoRapid**[®] 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**[®] doit être immédiatement suivie d'un repas. En raison de la courte durée d'action de **NovoRapid**[®], il est possible que les patients diabétiques aient également besoin d'une insuline à action prolongée pour maintenir un contrôle glycémique adéquat.

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 hypokaliémisants⁴.

Le stress ou la maladie peuvent augmenter les besoins en insuline. Dans ces circonstances, les patients doivent communiquer avec leur médecin et contrôler de près leur glycémie³.

Tout changement de dose d'insuline doit être effectué avec prudence et uniquement sous surveillance médicale. Tout changement de type ou de marque d'insuline nécessite une surveillance médicale étroite. Des changements dans la concentration, le type (p. ex., régulière, NPH ou analogue), la source (animale, humaine) ou le procédé de fabrication (ADN recombiné ou origine animale) de l'insuline peuvent nécessiter un ajustement de la posologie. Il peut être nécessaire de modifier la posologie lorsqu'un patient passe d'une autre insuline à **NovoRapid**[®].

La présence d'une maladie concomitante, notamment d'une infection, accroît habituellement les besoins du patient en insuline.

Système endocrinien et métabolisme

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

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 prononcés⁵.

L'hypoglycémie est l'effet indésirable le plus fréquent d'un traitement insulinaire. La plupart des réactions hypoglycémiques survenant avec **NovoRapid**[®] sont légères et faciles à traiter. La fréquence d'hypoglycémie observée au cours des études cliniques sur l'insuline aspartate était semblable à celle observée avec l'insuline humaine régulière, mais les études cliniques menées chez des patients atteints de diabète de type 1 ont démontré une réduction du risque d'hypoglycémie nocturne comparativement à l'insuline humaine soluble^{23,24}.

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

Des changements dans le traitement insulinaire ou le mode de vie (alimentation, exercice ou activité physique) peuvent exiger un ajustement de la dose.

Une hypoglycémie peut altérer la capacité de se concentrer et de réagir, ce qui peut constituer un risque dans les situations où ces capacités sont particulièrement importantes (quand le patient conduit un véhicule ou opère une machine, par exemple).

Hyperglycémie

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 un coma diabétique et la mort.

Fonctions hépatique, biliaire et pancréatique

La pharmacocinétique de **NovoRapid**[®] n'a pas changé chez les patients atteints d'insuffisance hépatique faible (score de Child-Pugh moyen : 5,7), modérée (score de Child-Pugh moyen : 7,3) ou grave (score de Child-Pugh moyen : 10,2) comparativement aux patients ayant une fonction hépatique normale (score de Child-Pugh moyen : 0)³². Comme pour les autres insulines, les doses de **NovoRapid**[®] peuvent devoir être ajustées en présence d'insuffisance hépatique.

Une étude pharmacocinétique portant sur l'administration d'une dose unique d'insuline aspartate a été réalisée auprès de 24 patients non diabétiques dont la fonction hépatique variait de normale à gravement altérée. Chez les sujets ayant une dysfonction hépatique, le taux d'absorption était réduit et plus variable, le t_{max} étant d'environ 85 minutes en présence d'une insuffisance hépatique modérée ou grave comparativement à 50 minutes environ pour les sujets normaux. La SSC, la C_{max} et la CL/F étaient similaires chez les sujets normaux et ceux dont la fonction hépatique était réduite.

Système immunitaire

Des anticorps anti-insuline peuvent se développer durant une insulinothérapie. Au cours du programme de développement clinique, 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. Aucune réaction allergique générale n'a été observée.

De faibles taux moyens d'anticorps spécifiques de **NovoRapid**[®] (< 3 %) ont été observés lors d'une étude clinique sur des patientes enceintes (n = 157) atteintes de diabète de type 1 et utilisant **NovoRapid**[®]. La variabilité entre les sujets atteignait jusqu'à 14 % pour **NovoRapid**[®]. La majorité des anticorps étaient des anticorps croisés. Aucune augmentation des anticorps n'a été observée pendant le traitement avec **NovoRapid**[®], du début de l'étude jusqu'à la fin du troisième trimestre.

Les observations ont été similaires dans le sang de cordon ombilical. Les taux moyens d'anticorps spécifiques de **NovoRapid**[®] étaient faibles (< 1 %). La majorité des anticorps anti-insuline étaient des anticorps croisés, et la variabilité entre les sujets a atteint 17 % pour les anticorps contre **NovoRapid**[®]. Les taux d'anticorps dans le sang de cordon ombilical semblaient correspondre aux anticorps maternels, ce qui concorde avec le transfert d'anticorps anti-insuline croisés maternels à travers la barrière placentaire. Le même phénomène a été observé pour les anticorps spécifiques de **NovoRapid**[®].

Dans une étude clinique portant sur 14 femmes atteintes de diabète gestationnel et auxquelles on a administré **NovoRapid**[®], les taux moyens d'anticorps spécifiques de **NovoRapid**[®] sont demeurés relativement faibles (fixation de moins de 0,5 %).

Voir aussi MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Fonction sexuelle et reproduction et Populations particulières, Femmes enceintes, EFFETS INDÉSIRABLES, Effets indésirables du médicament observés au cours des essais cliniques, Essais cliniques menés pendant la grossesse, et PARTIE II, RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES, ESSAIS CLINIQUES, Diabète de type 1.

Fonction rénale

La pharmacocinétique de **NovoRapid**[®] n'a pas changé chez les patients atteints d'insuffisance rénale légère (Cl_{cr} moyenne : 60,0 mL min⁻¹), modérée (Cl_{cr} moyenne : 35,7 mL min⁻¹) ou grave (Cl_{cr} moyenne : 23,5 mL min⁻¹) comparativement aux patients ayant une fonction rénale normale ($Cl_{cr} > 99,8$ mL min⁻¹). Le degré d'insuffisance rénale n'a pas d'incidence sur la pharmacocinétique de **NovoRapid**^{®32}. Comme pour les autres insulines, les besoins en **NovoRapid**[®] peuvent être diminués en cas d'insuffisance rénale. Les doses de **NovoRapid**[®] peuvent devoir être ajustées en présence d'une insuffisance rénale grave.

Une étude pharmacocinétique portant sur l'administration d'une dose unique d'insuline asparte a été réalisée auprès de 18 sujets atteints de diabète de type 1 et dont la fonction rénale variait de normale à gravement altérée. Aucun effet manifeste de la clairance de la créatinine sur la SSC, la C_{max} , la CL/F et le t_{max} de l'insuline asparte n'a été observé. L'étude ne portait que sur des sujets ayant une insuffisance rénale modérée ou grave. Les sujets dont l'insuffisance rénale nécessitait la dialyse étaient exclus.

Fonction sexuelle et reproduction

Il n'existe pas de renseignements concernant le pouvoir tératogène de **NovoRapid**[®] 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

Les anomalies congénitales sont de trois à quatre fois plus fréquentes lorsque la femme enceinte souffre de diabète, et le taux de mortalité dû à une anomalie cardiovasculaire majeure est deux fois plus élevé.

Dans le cadre d'un essai clinique regroupant 157 femmes enceintes atteintes de diabète de type 1 et traitées avec **NovoRapid**[®], 9 d'entre elles (5,7 %) ont présenté 10 malformations congénitales. Des malformations cardiaques (n = 7), principalement de nature septale (n = 4), ont été rapportées. Les autres problèmes observés chez les fœtus des patientes traitées avec **NovoRapid**[®] étaient une anomalie du système nerveux central, une ankyloglossie et un cas de troubles fœtaux.

Parmi les femmes recevant **NovoRapid**[®], 44 ont été exposées à ce médicament tout le long de la grossesse. Un des fœtus exposés à **NovoRapid**[®] avait un œdème au cou, ce qui a entraîné une perte fœtale.

Dans le cadre d'un essai clinique réunissant 14 femmes atteintes de diabète gestationnel et traitées avec **NovoRapid**[®], deux nourrissons ont présenté des anomalies, qui ont toutes été jugées sans lien avec le traitement.

Voir aussi MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Système immunitaire et Populations particulières, Femmes enceintes, EFFETS INDÉSIRABLES, Effets indésirables du médicament observés au cours des essais cliniques, Essais cliniques menés pendant la grossesse, et PARTIE II, RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES, ESSAIS CLINIQUES, Diabète de type 1.

Peau

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 excipients⁶. Très peu de réactions locales au site d'injection ont été observées avec **NovoRapid**[®] au cours des études cliniques, et leur fréquence n'était pas différente de celle associée à l'insuline humaine régulière.

Populations particulières

Femmes enceintes

NovoRapid[®] peut être utilisé par les femmes enceintes atteintes de diabète de type 1 si le tableau clinique l'indique. Il est essentiel que les patientes diabétiques de type 1 maintiennent un bon contrôle métabolique avant la conception et tout le long de la

grossesse. D'habitude, les besoins en insuline baissent durant le premier trimestre et augmentent durant les deuxième et troisième trimestres. Il faut conseiller aux patientes d'en informer leur professionnel de la santé si elles sont enceintes ou envisagent une grossesse. Une surveillance attentive du contrôle glycémique est essentielle chez ces patientes.

Une étude a regroupé 157 femmes enceintes atteintes de diabète de type 1 et traitées avec **NovoRapid**[®]. Deux tiers (n = 113) des patientes recrutées étaient déjà enceintes au début de l'étude. Comme seulement un tiers (n = 44) des patientes ont été recrutées avant la conception, la taille de l'échantillon n'était pas suffisante pour évaluer le risque de malformation congénitale. L'A1C et l'incidence d'hypoglycémie ont été évaluées durant l'étude. (Voir aussi Effets indésirables du médicament observés au cours des essais cliniques, Essais cliniques menés pendant la grossesse et PARTIE II, RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES, ESSAIS CLINIQUES, Diabète de type 1).

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**[®].

Allaitement

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

Pédiatrie (2 à 17 ans)

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 de diabète de type 1.

L'efficacité et l'innocuité de **NovoRapid**[®] ont été comparées à celles de l'insuline humaine régulière, chacune était combinée à l'insuline NPH, dans le cadre d'une étude clinique croisée et à répartition aléatoire d'une durée de 24 semaines (deux traitements de 12 semaines), menée chez des enfants âgés de 2 à 6 ans (n = 25) et atteints de diabète de type 1. **NovoRapid**[®], injecté juste avant le repas ou immédiatement après, a produit les mêmes effets que l'insuline humaine régulière injectée 30 minutes avant le repas en ce qui a trait au contrôle glycémique postprandial (p = 0,5180) et au contrôle glycémique global (mesuré par le taux d'HbA_{1C}, 7,7 ± 0,23 % vs 7,56 ± 0,25 %, 0,111 (IC à 95 % : -0,113 à 0,336)). Le profil d'innocuité était comparable à celui de l'insuline humaine régulière et ne

semblait pas être différent de celui observé chez les adultes atteints de diabète de type 1 et traités avec **NovoRapid**[®]. De plus, comparativement à l'insuline humaine régulière, **NovoRapid**[®] n'a pas augmenté la fréquence et le risque d'hypoglycémie (RR de 1,06 [IC à 95 % : 0,96 à 1,17; p = 0,225]).

L'efficacité et l'innocuité de **NovoRapid**[®] ont été comparées à celles de l'insuline lispro et de l'insuline humaine régulière dans le cadre d'une étude clinique ouverte à répartition aléatoire d'une durée de 24 semaines à laquelle participaient 378 enfants âgés de 6 à 18 ans et atteints de diabète de type 1. L'insuline NPH était utilisée comme insuline basale. Les taux moyens initiaux d'HbA_{1c} pour **NovoRapid**[®], l'insuline lispro et l'insuline humaine régulière étaient respectivement de 8,3 ± 1,2 %, 8,4 % ± 1,2 % et 8,3 ± 1,2 %. À la fin de l'étude, ces taux moyens étaient de 8,4 ± 1,4 %, 8,2 ± 1,2 % et 8,3 ± 1,4 %. Les changements observés par rapport au départ n'étaient pas significativement différents entre les groupes. La glycémie postprandiale obtenue avec **NovoRapid**[®] était semblable à celle obtenue avec l'insuline lispro. La glycémie mesurée après le dîner et le souper a diminué de façon significative avec **NovoRapid**[®] comparativement à l'insuline humaine régulière (dîner : 10,2 ± 4,5 mmol/L vs 11,2 ± 4,7 mmol/L, p = 0,009; souper : 10,5 ± 4,4 mmol/L vs 11,6 ± 4,8 mmol/L, p = 0,003). Par ailleurs, **NovoRapid**[®] n'a pas augmenté le risque d'hypoglycémie, et son profil d'innocuité était comparable à ceux de l'insuline humaine régulière et de l'insuline lispro.

Gériatrie (> 65 ans)

Une étude de pharmacocinétique et pharmacodynamique visant à comparer l'insuline asparte à l'insuline humaine soluble a été menée chez 19 patients âgés atteints de diabète de type 2. Les différences relatives entre les propriétés pharmacodynamiques de l'insuline asparte et de l'insuline humaine chez les personnes âgées correspondaient à celles observées chez des sujets diabétiques plus jeunes et des sujets en bonne santé. Toutefois, il peut être nécessaire de surveiller attentivement la glycémie et d'individualiser les doses d'insuline, y compris de l'insuline asparte, chez les patients âgés. Voir MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE.

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.

Sexe

Il n'y avait pas de différence significative de pharmacocinétique au cours d'une étude chez des diabétiques de type 2. Aucune différence d'efficacité, mesurée par l'HbA_{1c}, n'a été constatée entre les sexes au cours d'une étude portant sur des diabétiques de type 1.

Obésité

L'influence de l'obésité ou de l'épaisseur de la graisse sous-cutanée sur la pharmacocinétique et la glucodynamique de **NovoRapid**[®] n'a pas été examinée. Des patients ayant un indice de masse corporelle (IMC) atteignant 40 kg/m² ont été traités avec **NovoRapid**[®]. Comparativement à des patients plus maigres, aucune différence d'efficacité et d'innocuité n'a été observée.

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'HbA_{1c}, ou d'innocuité, évaluée d'après les manifestations indésirables observées.

Tabagisme

L'effet du tabagisme sur les propriétés pharmacocinétiques et pharmacodynamiques de **NovoRapid**[®] n'a pas été étudié. 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.

Surveillance et examens de laboratoire

Comme pour tout traitement insulinaire, quand on utilise **NovoRapid**[®], il faut envisager la nécessité d'une autosurveillance régulière de la glycémie pour obtenir un contrôle glycémique optimal. Des mesures périodiques de l'hémoglobine glycosylée sont recommandées pour la surveillance du contrôle glycémique à long terme. Dans le cas de patientes enceintes, un suivi rigoureux est nécessaire tout le long de la grossesse. Durant la période périnatale, un suivi rigoureux des nouveau-nés de mères diabétiques est justifié.

EFFETS INDÉSIRABLES

Aperçu des effets indésirables du médicament

L'effet indésirable observé le plus souvent chez les patients insulinotraités est un changement de la glycémie. D'après les recherches cliniques, l'hypoglycémie majeure, caractérisée par la nécessité d'aider le patient à se traiter, est fréquente (> 1/10) chez les patients dont la glycémie est bien contrôlée. D'après l'expérience acquise depuis la commercialisation, les effets indésirables, y compris l'hypoglycémie, sont rares (> 1/10 000 et < 1/1 000) pendant l'utilisation des préparations d'insuline humaine de Novo Nordisk.

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

rapportés dans le cadre d'essais cliniques portant sur un autre médicament. Les renseignements sur les effets indésirables d'un médicament qui sont tirés des essais cliniques sont utiles pour déterminer les effets indésirables d'un médicament et pour en estimer la fréquence.

Le profil d'innocuité de **NovoRapid**[®] qui a été observé lors des essais cliniques est semblable à celui des préparations d'insuline humaine de Novo Nordisk.

Les fréquences des effets indésirables qui ont été observés lors des essais cliniques et qui ont été attribués à **NovoRapid**[®] sont indiquées ci-dessous. Les fréquences sont définies comme suit : Peu fréquent (> 1/1 000, < 1/100) et rare (> 1/10 000, < 1/1 000). Les cas isolés et spontanés sont présentés comme très rares (< 1/10 000).

Troubles du système immunitaire

Peu fréquents (> 1/1 000, < 1/100) : urticaire, éruptions cutanées, éruptions.

Très rare (> 1/10 000, < 1/1 000) : réaction anaphylactique.

Les symptômes d'une hypersensibilité généralisée peuvent inclure : éruptions cutanées généralisées, démangeaisons, sueurs, dérangement gastro-intestinal, œdème de Quincke, gêne respiratoire, palpitations et réduction de la tension artérielle. Les réactions d'hypersensibilité généralisée peuvent mettre en jeu la vie du patient.

Troubles du système nerveux

Rare (> 1/10 000), < 1/1 000) : neuropathie périphérique.

Une amélioration rapide du contrôle de la glycémie peut être accompagnée d'un état appelé « neuropathie douloureuse aiguë », habituellement réversible.

Troubles de la vue

Peu fréquent (> 1/1 000, < 1/100) : trouble de la réfraction.

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

Peu fréquent (> 1/1 000, < 1/100) : rétinopathie diabétique.

Une amélioration du contrôle de la glycémie sur une longue période diminue les risques d'évolution de la rétinopathie diabétique. Cependant, l'intensification de l'insulinothérapie, accompagnée d'une amélioration soudaine du contrôle de la glycémie, peut entraîner une aggravation de la rétinopathie diabétique.

Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés

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

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

Peu fréquent (> 1/1 000, < 1/100) : hypersensibilité locale.

Des réactions d'hypersensibilité locales (rougeur, enflure et démangeaisons) peuvent survenir aux sites d'injection en cours d'une insulinothérapie. Ces réactions sont habituellement temporaires et disparaissent normalement malgré la poursuite du traitement.

Troubles généraux et réactions au site d'injection

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

Des œdèmes peuvent apparaître après l'instauration de l'insulinothérapie. Ces symptômes sont habituellement temporaires.

Essais cliniques menés pendant la grossesse

Lors d'une étude clinique comparant l'innocuité et l'efficacité de **NovoRapid**[®] à celles de l'insuline humaine dans le traitement de 322 femmes enceintes atteintes de diabète de type 1 (157 sous insuline aspartate et 165 sous insuline humaine), l'incidence et la gravité des effets indésirables étaient similaires dans les deux groupes. En effet, la gravité de la plupart des effets indésirables était légère ou modérée. À l'exception des complications obstétricales, les effets indésirables étaient similaires, que les patientes soient enceintes ou non. Par ailleurs, aucune différence sur le plan de l'incidence des complications obstétricales n'a été observée entre les deux groupes.

Effets indésirables maternels graves ayant un lien possible ou probable avec le médicament à l'étude

Les effets indésirables graves ayant un lien possible ou probable avec **NovoRapid**[®] ou l'insuline humaine régulière, qui ont été rapportés chez plus de 1 % des patientes sont les suivants : hypoglycémie, mauvais contrôle du diabète, coma hypoglycémique.

Les effets indésirables maternels graves, observés avec une incidence de moins de 1 % et ayant un lien possible ou probable avec **NovoRapid**[®] sont les suivants : avortement spontané, rétention fœtale et césarienne. Voir aussi MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Système immunitaire, Fonction sexuelle et reproduction et Populations particulières, Femmes enceintes; et PARTIE II, RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES, ESSAIS CLINIQUES, Diabète de type 1.

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

De plus, les effets indésirables suivants ont été observés avec une incidence de moins de 1 % chez les sujets traités avec **NovoRapid**[®], quel que soit le lien causal : présentation du siège, complication pendant l'accouchement, vomissements de la grossesse, syndrome HELLP, accouchement prématuré, acidocétose, cétonurie, bronchite aiguë, hépatite C, amygdalite, trachéite, atonie utérine, asthénie, œdème généralisé, contusion, complication d'une intervention obstétricale.

Aucune différence pertinente sur le plan clinique n'a été observée pour les examens de laboratoire, les signes vitaux, l'ECG et le rapport albuminurie/créatininurie.

Dans chaque groupe de traitement (**NovoRapid**[®] et insuline humaine), trois malformations ont causé la perte du fœtus ou le décès de l'enfant. Des effets indésirables graves ont été observés chez 36 % des enfants du groupe traité avec **NovoRapid**[®] et chez 29 % des enfants du groupe traité avec l'insuline humaine régulière. Le profil des effets indésirables constaté chez les enfants était semblable à celui normalement observé chez les enfants de mères diabétiques. Une hypoglycémie nécessitant un traitement (glucose ou dextrose administré par voie orale ou intraveineuse, ou alimentation précoce) a eu lieu chez 33,6 % des enfants du groupe traité avec **NovoRapid**[®] et chez 39,7 % des enfants du groupe traité avec l'insuline humaine régulière.

Les effets indésirables les plus fréquents (fréquence de plus de 1 %) lors d'une étude clinique regroupant 27 femmes atteintes de diabète gestationnel étaient les infections des voies respiratoires supérieures et les réactions hypoglycémiques.

Au cours de cette étude, 71 % des femmes traitées avec l'insuline asparte et 69 % des femmes traitées avec l'insuline humaine régulière ont connu un épisode d'hypoglycémie symptomatique. Aucun épisode hypoglycémique majeur n'a toutefois été rapporté.

Des complications ont été relevées chez deux nourrissons de chaque groupe, mais elles n'ont pas été attribuées au traitement. Dans le groupe sous **NovoRapid**[®], une mort fœtale a eu lieu à la 40^e semaine de grossesse en raison de l'étranglement du fœtus par le cordon ombilical, et un petit pneumothorax accompagné de tachypnée s'est produit, mais a disparu le lendemain.

Effets indésirables observés depuis la commercialisation du médicament

Aperçu des effets indésirables observés durant une étude post-commercialisation sur la perfusion sous-cutanée continue d'insuline

Une étude post-commercialisation d'une durée de 4 mois a été menée à la manière d'un essai de préférence auprès de 511 atteints de diabète de type 1 ou de type 2 ayant besoin d'insuline, afin d'évaluer le taux de satisfaction d'un traitement par **NovoRapid**[®] ou par l'insuline lispro, administrés par perfusion sous-cutanée continue d'insuline. Les effets indésirables ont été notés après avoir été signalés spontanément par les patients de l'étude. Le seul effet indésirable signalé dont l'incidence soit ≥ 1 % était l'infection des voies respiratoires supérieures (incidence de 1,3 % dans le groupe **NovoRapid**[®]).

Effets indésirables peu fréquents (< 1 %) dans une étude post-commercialisation sur la perfusion sous-cutanée continue d'insuline

De plus, dans cette étude, les effets indésirables suivants ont été signalés selon une incidence inférieure à 1 % pour **NovoRapid**[®] ou l'insuline lispro (chez plus de 1 patient dans chaque groupe de traitement), sans égard à leur relation avec le médicament.

Troubles du système digestif : vomissements, nausées.

Infections : infection virale, infection urinaire, sinusite, onychomycose, rhinopharyngite, bronchite.

Troubles du métabolisme et de la nutrition : hypoglycémie, hyperglycémie, acidocétose diabétique.

Troubles musculo-squelettiques et des tissus conjonctifs : douleurs à l'extrémité des membres, douleur dorsale, arthralgie.

Troubles du système nerveux : neuropathie.

Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux : congestion nasale.

Les effets indésirables graves qui suivent ont été signalés chez plus de 1 patient, mais leur incidence était inférieure à 1 % dans le groupe **NovoRapid**[®] de l'étude 2190 :

Troubles du métabolisme et de la nutrition : hypoglycémie (4 épisodes) et acidocétose diabétique (2 épisodes).

Hypoglycémie en tant qu'effet indésirable durant une étude post-commercialisation sur la perfusion sous-cutanée continue d'insuline

Le signalement de l'hypoglycémie ne constituait pas un critère particulier d'évaluation de l'innocuité dans cet essai. Les épisodes d'hypoglycémie n'étaient notés que s'ils étaient signalés spontanément par les sujets en tant qu'effets indésirables d'un médicament. Par conséquent, les données d'hypoglycémie tirées de cette étude sont limitées. Seuls sept épisodes d'hypoglycémie ont été signalés durant les 4 mois de l'essai qui portait sur plus de 500 patients. À ce titre, l'incidence de l'hypoglycémie a été calculée comme étant inférieure à 1 %, tant chez les patients traités par **NovoRapid**[®] que chez ceux traités par l'insuline lispro, ce qui n'est pas représentatif de la fréquence de l'hypoglycémie observée chez les patients diabétiques dans la réalité.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Aperçu

La prise simultanée d'autres médicaments peut influencer les besoins en insuline.

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.

Interactions médicament-médicament

Les substances suivantes peuvent diminuer ces besoins : hypoglycémiant oraux, octréotide, inhibiteurs de la monoamine oxydase (IMAO), bêta-bloquants non sélectifs, inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine, salicylates, alcool et stéroïdes anabolisants⁶.

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'hypoglycémie⁶. L'alcool peut intensifier et prolonger l'effet hypoglycémiant de l'insuline⁶.

Interactions médicament-aliment

Voir MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Mode d'action, pour les interactions avec les aliments et POSOLOGIE ET ADMINISTRATION pour le moment de la consommation d'aliments.

Interactions médicament-herbe médicinale

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

Interactions médicament-examen de laboratoire

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

Interactions médicament-mode de vie

L'effet du tabagisme sur les propriétés pharmacocinétiques et pharmacodynamiques de **NovoRapid**[®] n'a pas été étudié. 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.

L'influence de l'obésité ou de l'épaisseur de la graisse sous-cutanée sur la pharmacocinétique et la glucodynamique de **NovoRapid**[®] n'a pas été examinée. Des patients ayant un indice de masse corporelle (IMC) atteignant 40 kg/m² ont été traités avec **NovoRapid**[®]. Comparativement à des patients plus maigres, aucune différence d'efficacité et d'innocuité n'a été observée.

Il faut avertir les patients des avantages et désavantages possibles d'un traitement avec **NovoRapid**[®] (insuline asparte) 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'insuline⁸.

Quand on utilise **NovoRapid**[®], il faut envisager la nécessité d'une autosurveillance régulière de la glycémie pour obtenir un contrôle glycémique optimal.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

Considérations posologiques

- Les patients qui **commencent** à prendre de l'insuline peuvent commencer à prendre **NovoRapid**[®] de la même façon que l'insuline humaine ou de source animale.
- Les changements posologiques liés au **passage** d'une autre insuline à **NovoRapid**[®] doivent être réalisés conformément aux directives d'un médecin.
- Au cours des essais cliniques, les patients sont passés de **Novolin**[®] **ge Toronto** 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.

Posologie recommandée et ajustement posologique

À cause de son début d'action rapide, **NovoRapid**[®] doit être administré juste avant le repas, qui ne doit pas commencer plus de 5 à 10 minutes après l'injection. Si nécessaire, **NovoRapid**[®] peut être administré immédiatement après le repas.

La posologie de **NovoRapid**[®] 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.

La posologie de **NovoRapid**[®] doit être ajustée régulièrement selon la glycémie. Un

ajustement de la posologie peut également être nécessaire si les patients augmentent leur niveau d'activité physique ou s'ils modifient leur alimentation. Les activités physiques effectuées immédiatement après un repas peuvent accroître le risque d'hypoglycémie.

Administration

NovoRapid[®] (insuline aspartate) est administré par voie sous-cutanée dans la paroi abdominale, la cuisse, la fesse ou le haut du bras. Il faut 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). 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.

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**[®] 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.

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 recommandé⁸.

NovoRapid[®] (fioles de 10 mL) peut être utilisé pour la perfusion sous-cutanée continue d'insuline à l'aide de systèmes de pompe approuvés au Canada pour la perfusion d'insuline. Les patients sous perfusion sous-cutanée continue d'insuline doivent recevoir une formation complète sur l'utilisation du système de pompe. L'ensemble de perfusion et de réservoir doit être changé conformément aux instructions du fabricant de la pompe. Les patients qui reçoivent **NovoRapid**[®] par perfusion sous-cutanée continue d'insuline doivent disposer d'un dispositif d'injection d'insuline de rechange en cas de défaillance du système de pompe.

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'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.

MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Mode d'action

La principale activité de **NovoRapid**[®] est la régulation du métabolisme du glucose. **NovoRapid**[®], 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 inhibe simultanément la production hépatique de glucose.

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.

NovoRapid[®] 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.

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.

Chez les patients diabétiques, la glycémie postprandiale est reconnue comme un

prédicteur des taux d'HbA_{1C}^{15, 16, 27}. De plus, un mauvais contrôle de la glycémie postprandiale est un facteur de risque indépendant de la morbidité et de la mortalité chez les personnes diabétiques^{16, 18}. Cela a été démontré pour la mortalité en général ainsi que pour la morbidité et la mortalité cardiovasculaires^{19,20}. Étant donné que les maladies cardiovasculaires sont la cause de décès la plus fréquente chez les personnes diabétiques, le contrôle de la glycémie postprandiale est maintenant reconnu comme un critère d'évaluation clinique important du succès des traitements du diabète.

Chez les patients diabétiques, un contrôle métabolique optimisé retarde efficacement l'apparition des complications tardives du diabète et en ralentit l'évolution. Il est donc recommandé d'optimiser le contrôle métabolique, entre autres par la surveillance de la glycémie⁸.

Pharmacodynamique

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.

Lorsque l'insuline asparte est administrée par injection sous-cutanée, elle commence à agir de 10 à 20 minutes plus tard. Son effet atteint un maximum entre 1 et 3 heures après l'injection et il dure de 3 à 5 heures.

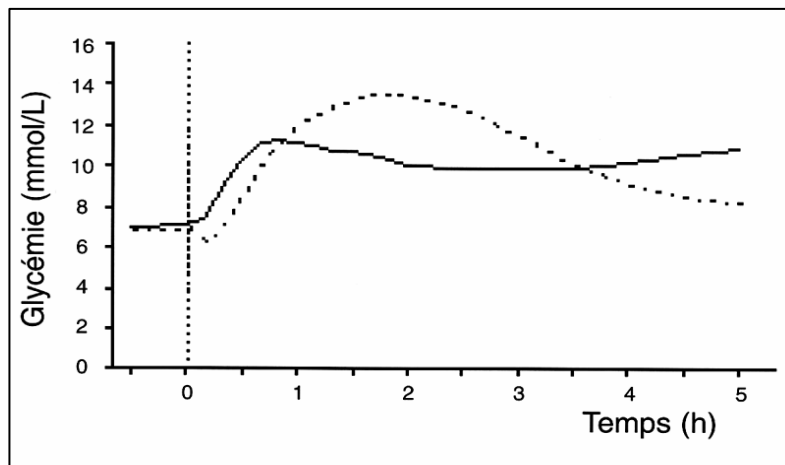


Fig. 1. Glycémie moyenne suivant une dose sous-cutanée unique préprandiale (0,15 U/kg) de **NovoRapid**[®] injectée immédiatement avant un repas (trait continu) ou d'insuline humaine régulière administrée 30 minutes avant un repas (trait hachuré) chez 22 diabétiques de type 1.

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 ($p = 0,015$).

Gériatrie (> 65 ans)

Une étude croisée, à double insu et à répartition aléatoire a été menée afin de comparer la pharmacodynamique et la pharmacocinétique d'une dose unique d'insuline aspartate (IAsp) et d'une dose unique d'insuline humaine soluble (IH), toutes deux de 0,3 U/kg s.c., chez des patients âgés atteints de diabète de type 2 (19 patients de 65 à 83 ans, âge moyen : 70 ans). Les différences relatives entre les propriétés pharmacodynamiques de l'insuline aspartate et de l'insuline humaine chez les personnes âgées correspondaient à celles observées chez des sujets diabétiques plus jeunes et des sujets en bonne santé. Même si aucun problème d'innocuité n'a été observé, il peut être nécessaire de surveiller attentivement la glycémie et d'individualiser les doses d'insuline, y compris de l'insuline aspartate, chez les patients âgés.

Enfants et adolescents (2 à 17 ans)

Le contrôle glycémique à long terme dans cette population de patients était similaire pour **NovoRapid**[®] et l'insuline humaine soluble.

Pharmacocinétique

En raison de la substitution de l'acide aminé proline par l'acide aspartique à la position B28, **NovoRapid**[®] a moins tendance à former des hexamères que l'insuline humaine soluble.

Par conséquent, **NovoRapid**[®] est absorbé plus rapidement que l'insuline humaine soluble au niveau des tissus sous-cutanés.

En moyenne, la concentration maximale est atteinte deux fois plus rapidement qu'avec l'insuline humaine soluble. Une concentration plasmatique maximale moyenne de 492 ± 256 pmol/L a été atteinte 40 minutes (intervalle interquartile : 30 à 40) après une injection sous-cutanée de 0,15 U/kg chez des patients atteints de diabète de type 1. Les concentrations d'insuline sont revenues aux valeurs initiales environ 4 à 6 heures après l'injection. L'absorption était un peu moins rapide pour les patients atteints de diabète de type 2, ce qui s'est traduit par une C_{\max} moins élevée (352 ± 240 pmol/L) et un t_{\max} plus long [60 minutes (intervalle interquartile : 50 à 90)]. Par ailleurs, la variabilité intra-individuelle du délai avant la concentration maximale est nettement moindre avec **NovoRapid**[®] qu'avec l'insuline humaine soluble, mais celle de la C_{\max} est plus grande avec **NovoRapid**[®].

Le degré d'insuffisance rénale ou hépatique n'a pas d'incidence sur la pharmacocinétique de **NovoRapid**[®].

Absorption

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 Fig.1 et Fig. 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 régulière.

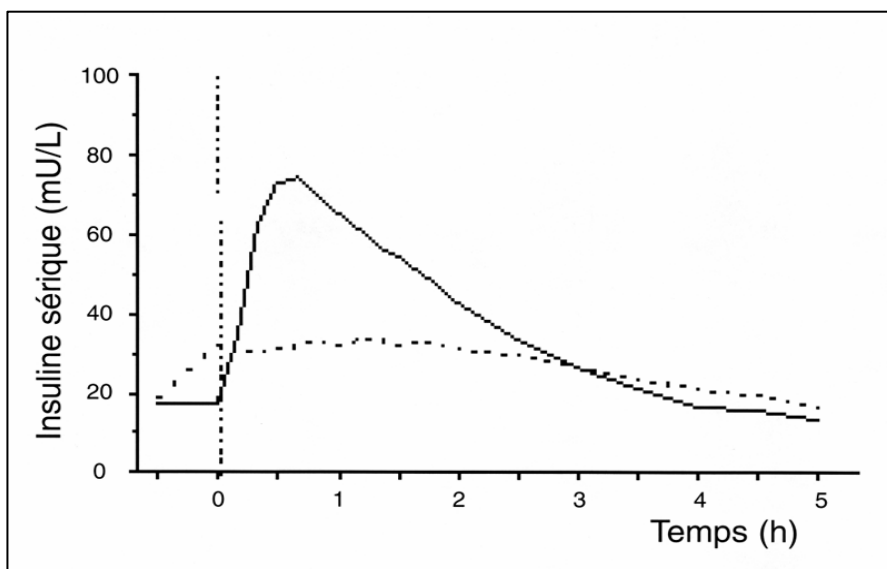


Fig. 2. Concentration moyenne d'insuline sérique suivant une dose unique sous-cutanée préprandiale (0,15 U/kg de poids corporel) de **NovoRapid**[®] injectée immédiatement avant un repas (trait continu) ou d'insuline humaine régulière administrée par voie sous-cutanée 30 minutes avant un repas (trait hachuré) chez 22 diabétiques 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 s.c. 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).

L'absorption était un peu moins rapide pour les patients atteints de diabète de type 2, ce qui s'est traduit par une C_{\max} moins élevée (352 ± 240 pmol/L) et un t_{\max} plus long, c'est-à-dire 60 minutes.

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).

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. 2). 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.

L'effet de **NovoRapid**[®] administré selon une posologie prandiale et avec contrôle glycémique 23 heures sur 24 a été évalué chez 104 diabétiques 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 régulière².

L'absorption (SSC) et le $t_{\max(\text{ins.})}$ étaient indépendants du site d'injection sous-cutanée, quand **NovoRapid**[®] était administré dans l'abdomen, le bras ou la cuisse. Par contre, la $C_{\max(\text{ins.})}$ était significativement plus élevée sur le plan statistique après une injection dans l'abdomen plutôt que la cuisse.

Distribution

L'insuline asparte a une faible capacité de fixation aux protéines plasmatiques, soit 0-9 %. 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.

Métabolisme

Le contrôle métabolique à long terme d'une insulinothérapie avec posologie prandiale, mesuré par l'HbA_{1c}, a été évalué chez 882 diabétiques de type 1 dans une étude et chez 1 065 diabétiques 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'HbA_{1c} 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 diabétiques 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).

Selon toute vraisemblance, les produits de dégradation (métabolites) de **NovoRapid**[®] sont des acides aminés et des peptides naturels, qui sont par la suite métabolisés ou intégrés à des protéines, comme c'est le cas avec l'insuline humaine. Un certain nombre de sites de clivage (hydrolyse) ont été proposés sur la molécule d'insuline humaine⁹. Aucun des métabolites de l'insuline produits par clivage n'est actif^{10, 11, 12}.

Élimination

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. L'élimination rapide de **NovoRapid**[®] se traduit par un retour à ses concentrations initiales 4 heures après l'injection, tout au plus.

Populations particulières et états pathologiques

Pédiatrie

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 d'adultes en santé et d'adultes atteints de diabète de type 1.

L'insuline aspartate a été absorbée rapidement dans les deux groupes d'âge, avec des t_{max} semblables à ceux des adultes. Toutefois, la C_{max} n'était pas la même dans ces groupes, ce qui montre l'importance d'individualiser le traitement avec **NovoRapid**[®].

Gériatrie

Les différences relatives observées entre les propriétés pharmacocinétiques de l'insuline aspartate et de l'insuline humaine soluble chez des patients âgés de 65 à 83 ans (âge moyen : 70 ans) et atteints de diabète de type 2 étaient semblables à celles observées chez des sujets diabétiques plus jeunes et des sujets en bonne santé, c'est-à-dire que la C_{max} était plus élevée et était atteinte plus rapidement avec l'insuline aspartate. Comme chez les sujets plus jeunes atteints de diabète de type 2, le t_{max} de l'insuline aspartate peut être un peu plus long chez les sujets âgés, mais il demeure néanmoins significativement plus court qu'avec l'insuline humaine.

Sexe

Aucune différence significative de pharmacocinétique n'a été relevée lors d'une étude menée chez des patients atteints de diabète de type 2. Aucune différence significative d'efficacité, mesurée par le taux d'HbA_{1c}, n'a été observée entre les deux sexes lors d'une étude portant sur des sujets atteints de diabète de type 1.

Race

Les patients afro-américains, latino-américains et blancs n'ont pas présenté de différence d'efficacité, en fait de contrôle glycémique mesuré par l'HbA_{1c}, ou d'innocuité, évaluée d'après les manifestations indésirables observées.

Insuffisance hépatique

Certaines études sur l'insuline humaine ont montré des taux sanguins d'insuline accrus chez les patients souffrant d'insuffisance hépatique. Dans une étude ouverte portant sur l'administration d'une seule dose d'insuline à 24 patients dont les scores sur l'échelle de Child-Pugh allaient de 0 (volontaire en bonne santé) à 12 (insuffisance grave), aucune corrélation n'a été établie entre le degré d'insuffisance hépatique et la pharmacocinétique de **NovoRapid**[®]. Toutefois, il peut être nécessaire de surveiller attentivement la glycémie et d'ajuster les doses d'insuline, y compris de **NovoRapid**[®], chez les patients atteints d'insuffisance hépatique. Voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Fonction hépatique.

Insuffisance rénale

Certaines études sur l'insuline humaine ont montré des taux sanguins d'insuline accrus

chez les patients souffrant d'insuffisance rénale. Dans le cadre d'une étude, une dose unique de **NovoRapid**[®] a été administrée par voie sous-cutanée à 18 patients ne nécessitant pas d'hémodialyse et dont les valeurs de clairance de la créatinine allaient de « normales » à moins de 30 mL/min. Aucun effet manifeste de la clairance de la créatinine sur la SSC et la C_{max} n'a été observé pour **NovoRapid**[®]. Toutefois, l'étude ne comptait que deux patients souffrant d'une insuffisance rénale grave (< 30 mL/min). Il peut être nécessaire de surveiller attentivement la glycémie et d'ajuster les doses d'insuline, y compris de **NovoRapid**[®], chez les patients atteints d'insuffisance rénale. Voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Fonction rénale.

ENTREPOSAGE ET STABILITÉ

Température

NovoRapid[®] (insuline asparte) doit être conservé entre 2 et 10 °C (au réfrigérateur), loin du congélateur. Ne pas congeler. Ne pas exposer à une chaleur excessive. Les cartouches Penfill[®] et les fioles en cours d'utilisation ou transportées à titre de rechange peuvent être conservées à la température ambiante (pas plus de 30 °C) pour une période allant jusqu'à quatre semaines.

Lumière

Afin de protéger l'insuline de la lumière, laisser le capuchon en place quand le stylo **NovoRapid**[®] FlexPen[®] ou la cartouche **NovoRapid**[®] Penfill[®] dans un dispositif d'injection d'insuline Novo Nordisk n'est pas utilisé. Protéger de la lumière du soleil.

Autres considérations

NovoRapid[®] ne doit pas être utilisé après la date de péremption imprimée sur l'emballage.

FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

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). Chaque présentation contient 100 unités d'insuline asparte par millilitre.

Les fioles sont faites de verre de type 1 et fermées avec un disque en caoutchouc bromobutyl/polyisoprène et une capsule protectrice inviolable en plastique.

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

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

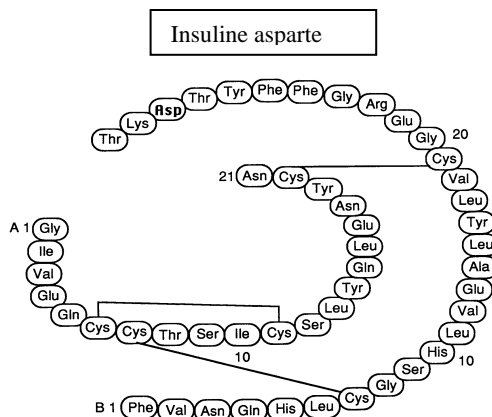
Substance pharmaceutique

Dénomination commune : insuline asparte

Nom chimique : analogue de l'insuline humaine régulière 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 laquelle l'acide aminé proline à la position B28 a été remplacé par l'acide aspartique.

Formule développée de l'insuline asparte



Propriétés physicochimiques

Description : Poudre amorphe, blanche ou presque blanche.

Solubilité

- Pratiquement insoluble dans les solvants organiques comme l'éthanol et le méthanol
- Pratiquement insoluble dans les solutions aqueuses dont le pH est près du point isoélectrique de 5,1
- Solubilité ≥ 25 mg/mL dans les solutions aqueuses à un pH inférieur à 3,5 ou supérieur à 6,5

Absorption

- Substance hygroscopique, qui absorbe rapidement une grande quantité d'eau dans un milieu humide.

1 U (6 nmol = 1 unité) d'insuline asparte est équimolaire à 1 UI (unité internationale) d'insuline humaine régulière.

Caractéristiques du produit

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

ESSAIS CLINIQUES

Contrôle glycémique global et postprandial : Chez les patients diabétiques, **NovoRapid**[®] diminue la glycémie postprandiale et améliore le contrôle glycémique global en réduisant de façon significative le taux d'HbA_{1C}, comme le montrent les résultats de deux études multicentriques, ouvertes, à répartition aléatoire et avec groupes parallèles, de six mois^{21,22}. Le contrôle métabolique, évalué par le taux d'HbA_{1C}, a été examiné chez 882 et 1 065 patients atteints de diabète de type 1 dans ces deux études, basées sur une insulinothérapie prandiale. Après six mois de traitement, **NovoRapid**[®] avait amélioré de façon significative le contrôle métabolique comparativement à l'insuline humaine régulière. Les taux d'HbA_{1C} étaient de $7,78 \pm 0,03$ % pour **NovoRapid**[®] et de $7,93 \pm 0,05$ % ($p < 0,01$) pour l'insuline humaine régulière dans le cadre de la première étude et respectivement de $7,88 \pm 0,03$ % et $8,00 \pm 0,04$ % ($p < 0,02$) pour l'autre étude. L'amélioration du contrôle glycémique avec **NovoRapid**[®] était accompagnée d'une baisse significative de la glycémie postprandiale après chaque repas, comparativement à l'insuline humaine régulière, sans augmentation du risque de réactions hypoglycémiques.

De plus, **NovoRapid**[®] a produit une baisse significative de l'élévation glycémique prandiale (définie comme la différence moyenne entre la glycémie mesurée 90 minutes après chacun des trois repas et la glycémie mesurée juste avant ceux-ci) comparativement à l'insuline humaine régulière, la baisse étant de -1,46 mmol/L dans la première étude et de -1,15 mmol/L dans l'autre; $p < 0,0001$ ^{21,22}.

Les données recueillies lors de la prolongation de l'une de ces études ($n = 598$) ont montré un maintien de l'effet de **NovoRapid**[®] sur l'HbA_{1c} pendant trois ans (taux de $7,97 \pm 0,11$ %) sans augmentation du risque de réactions hypoglycémiques²³.

Diabète de type 1

Perfusion sous-cutanée continue d'insuline – Pompe

Dans le but d'évaluer l'utilisation de **NovoRapid**[®] au cours d'une perfusion sous-cutanée continue d'insuline à l'aide d'une pompe externe, une étude ouverte, randomisée, avec groupes parallèles et d'une durée de 16 semaines ($n = 118$)⁴ a été menée en vue de

comparer **NovoRapid**[®] à Humalog[®] (insuline lispro) chez des patients atteints de diabète de type 1. Le contrôle glycémique (tel que mesuré par l'HbA_{1c}) et les taux d'hypoglycémie étaient comparables. Les patients atteints de diabète de type 2 ont également été étudiés dans le cadre d'un essai clinique ouvert, randomisé, avec groupes parallèles et d'une durée de 24 semaines (n = 127). Lors de cet essai, l'administration de **NovoRapid**[®] par perfusion sous-cutanée continue d'insuline a été comparée à un traitement suivant un schéma « basal bolus » composé d'injections préprandiales de **NovoRapid**[®] et d'injections « basales » de Novolin[®]ge NPH. Les réductions de l'HbA_{1c} et des taux d'hypoglycémie étaient comparables. Dans l'étude où l'on comparait **NovoRapid**[®] à Humalog[®], le taux d'événements liés à une obturation ou un blocage étaient similaires pour **NovoRapid**[®] et Humalog[®].

Grossesse

L'innocuité et l'efficacité d'une insulinothérapie intensive avec **NovoRapid**[®] ont été examinées lors d'une étude ouverte menée chez 157 femmes enceintes atteintes de diabète de type 1³³. Soixante-douze pour cent d'entre elles (113) étaient déjà enceintes au début de l'étude et 28 % (44) ne l'étaient pas. Le critère d'inclusion pour l'HbA_{1c} était différent pour ces deux groupes de femmes (≤ 8 % pour les femmes enceintes au départ et ≤ 12 % pour les autres femmes). Les femmes qui n'étaient pas enceintes au départ étaient retirées de l'étude si leur taux d'HbA_{1c} était supérieur à 8 % au moment de la conception. Par conséquent, dans ce sous-groupe, les paramètres d'efficacité et d'innocuité n'ont été évalués que chez les femmes qui sont devenues enceintes et qui avaient alors un taux d'HbA_{1c} inférieur à 8 %. Les proportions de patientes qui ont atteint différentes valeurs cibles d'HbA_{1c} avec **NovoRapid**[®] sont indiquées dans le tableau suivant.

Résumé des taux d'Hb1Ac (%) selon l'état de grossesse au moment de la sélection – population ITT_{enceinte}

	Enceintes à la sélection			Enceintes après la sélection			Population ITT enceinte		
	P	N	%	P	N	%	P	N	%
Nombre de femmes	113			44			157		
Visite P2 (semaine 12)									
A _{1c} ≤ 6,0 %	108	36	33,3	31	9	29,0	*	*	*
A _{1c} ≤ 6,5 %	108	70	64,8	31	21	67,7	*	*	*
A _{1c} ≤ 7,0 %	108	98	90,7	31	26	83,9	*	*	*
Visite P3 (semaine 24)									
A _{1c} ≤ 6,0 %	102	66	64,7	31	13	41,9	133	79	59,4
A _{1c} ≤ 6,5 %	102	83	81,4	31	27	87,1	133	110	82,7
A _{1c} ≤ 7,0 %	102	96	94,1	31	30	96,8	133	126	94,7
Visite P4 (semaine 36)									
A _{1c} ≤ 6,0 %	96	53	55,2	26	7	26,9	122	60	49,2
A _{1c} ≤ 6,5 %	96	77	80,2	26	18	69,2	122	95	77,9
A _{1c} ≤ 7,0 %	96	90	93,8	26	26	100,0	122	116	95,1
Visite de suivi (6 semaines après l'accouchement)									
A _{1c} ≤ 6,0 %	104	35	33,7	36	8	22,2	140	43	30,7
A _{1c} ≤ 6,5 %	104	58	55,8	36	20	55,6	140	78	55,7
A _{1c} ≤ 7,0 %	104	80	76,9	36	26	72,2	140	106	75,7

P : Nombre de femmes ayant une mesure d'A_{1c} lors de la visite.

N : Nombre de femmes ayant la valeur d'A_{1c} donnée lors de la visite.

% : Proportion des femmes ayant la valeur d'A_{1c} donnée lors de la visite.

Les taux d'hypoglycémie majeure et mineure par trimestre pour les femmes enceintes au moment de la sélection et celles qui ne l'étaient pas sont présentés dans le tableau qui suit.

Tous les épisodes hypoglycémiques survenus pendant le traitement, durant la grossesse, selon le traitement, l'état de grossesse au moment de la sélection et le trimestre – population ITT enceinte

		IAsp + NPH					
		P	N	(%)	E	Taux	
Majeure	Enceintes à la sélection						
	1 ^{er} trimestre	113	19	(16,8)	34	5,2	
	2 ^e trimestre	113	22	(19,5)	44	1,3	
	3 ^e trimestre	113	9	(8,0)	20	1,0	
	Enceintes après la sélection						
	1 ^{er} trimestre	44	5	(11,4)	7	0,8	
	2 ^e trimestre	44	5	(11,4)	7	0,7	
	3 ^e trimestre	44	1	(2,3)	1	0,2	
	Toutes les femmes						
	1 ^{er} trimestre	157	24	(15,3)	41	2,7	
	2 ^e trimestre	157	27	(17,2)	51	1,2	
	3 ^e trimestre	157	10	(6,4)	21	0,8	
	Mineure	Enceintes à la sélection					
		1 ^{er} trimestre	113	97	(85,8)	907	138,4
		2 ^e trimestre	113	98	(86,7)	2992	90,9
3 ^e trimestre		113	85	(75,2)	1639	83,7	
Enceintes après la sélection							
1 ^{er} trimestre		44	40	(90,9)	607	69,3	
2 ^e trimestre		44	33	(75,0)	672	68,1	
3 ^e trimestre		44	27	(61,4)	380	67,4	
Toutes les femmes							
1 ^{er} trimestre		157	137	(87,3)	1514	98,9	
2 ^e trimestre		157	131	(83,4)	3664	85,7	
3 ^e trimestre		157	112	(71,3)	2019	80,1	
Symptômes seulement		Enceintes à la sélection					
		1 ^{er} trimestre	113	32	(28,3)	154	23,5
		2 ^e trimestre	113	40	(35,4)	407	12,4
	3 ^e trimestre	113	34	(30,1)	256	13,1	
	Enceintes après la sélection						
	1 ^{er} trimestre	44	24	(54,5)	85	9,7	
	2 ^e trimestre	44	15	(34,1)	118	12,0	
	3 ^e trimestre	44	11	(25,0)	35	6,2	
	Toutes les femmes						
	1 ^{er} trimestre	157	56	(35,7)	239	15,6	
	2 ^e trimestre	157	55	(35,0)	525	12,3	
	3 ^e trimestre	157	45	(28,7)	291	11,5	
	Inclassable	Enceintes à la sélection					
		1 ^{er} trimestre	113	4	(3,5)	11	1,7
		2 ^e trimestre	113	9	(8,0)	58	1,8
3 ^e trimestre		113	6	(5,3)	34	1,7	
Enceintes après la sélection							
1 ^{er} trimestre		44	4	(9,1)	6	0,7	
2 ^e trimestre		44	4	(9,1)	6	0,6	
3 ^e trimestre		44	3	(6,8)	27	4,8	

P : Nombre de femmes dans la population.

N : Nombre de femmes ayant des épisodes hypoglycémiques.

% : Proportion des femmes ayant des épisodes hypoglycémiques dans la population.

E : Nombre d'épisodes hypoglycémiques.

Taux : Nombre d'épisodes hypoglycémiques divisé par le nombre d'années d'exposition des patientes de la population pour le trimestre donné.

Les résultats observés dans le groupe témoin sous insuline humaine de l'essai clinique sur NovoRapid[®] sont conformes à ceux des études publiées sur le traitement du diabète de type 1 par l'insuline humaine dans des contextes cliniques similaires.

Diabète de type 2

Une étude croisée, multicentrique, à double insu et à répartition aléatoire a été réalisée sur deux périodes chez des patients atteints de diabète de type 2. Elle a montré que la fluctuation glycémique postprandiale en quatre heures chez 37 patients (IMC de $27,05 \pm 4,02$, tour de taille de $97,1 \pm 11,7$ cm) était 20 % plus faible après une injection unique de NovoRapid[®] (effectuée immédiatement avant l'épreuve prandiale) qu'après une seule injection d'insuline humaine régulière (effectuée 30 minutes avant l'épreuve prandiale; $p = 0,034$), quel que soit l'IMC. La concentration maximale d'insuline (C_{\max}) était significativement plus élevée chez les patients recevant NovoRapid[®] ($p = 0,023$) et était atteinte 27 minutes plus tôt ($p = 0,039$), même si l'injection de NovoRapid[®] avait lieu 30 minutes après celle de l'insuline humaine¹³.

Chez 182 diabétiques 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).

Gériatrie : Une étude croisée, à double insu et à répartition aléatoire a été menée afin de comparer la pharmacodynamique et la pharmacocinétique d'une dose unique d'insuline asparte (IAsp) et d'une dose unique d'insuline humaine soluble (IH), toutes deux de 0,3 U/kg s.c., chez 19 patients âgés de 65 à 83 ans (âge moyen : 70 ans). L'IAsp a été absorbée plus rapidement et le t_{\max} a eu lieu 90 minutes plus tôt que dans le cas de l'IH ($p = 0,0089$). La C_{\max} était en moyenne 132 % plus élevée avec l'IAsp qu'avec l'IH ($p < 0,0001$). De plus, l'ampleur de l'exposition était plus importante avec l'IAsp qu'avec l'IH jusqu'à environ 300 minutes après l'injection, mais elle avait tendance à être plus faible avec l'IAsp qu'avec l'IH de 300 à 600 minutes après l'injection. La réponse pharmacodynamique à une dose unique de 0,3 U/kg d'IAsp et à une dose unique de 0,3 UI/kg d'IH a été évaluée durant un clamp euglycémique lors d'une étude croisée. Conformément aux résultats pharmacocinétiques, le maximum de l'activité pharmacodynamique, déterminé par la valeur maximale de la vitesse de perfusion du glucose (VPG), a été significativement plus élevé ($p = 0,0039$) et a eu lieu 83 minutes plus tôt avec l'IAsp qu'avec l'IH ($p < 0,0001$). La surface sous la courbe de la VPG au cours des 120 premières minutes était en moyenne deux fois plus importante avec l'IAsp qu'avec l'IH, et cette différence était significative sur le plan statistique ($p < 0,0001$).

Dans l'ensemble, les propriétés pharmacocinétiques et pharmacodynamiques de l'IASp demeurent les mêmes chez les sujets âgés atteints de diabète de type 2, même si le délai avant la concentration maximale d'insuline était un peu plus long que chez les sujets plus jeunes atteints également de diabète de type 2.

Association avec un analogue de l'insuline basal à action prolongée : Dans le cadre d'une étude ouverte, à groupes parallèles et à répartition aléatoire réunissant 595 patients atteints de diabète de type 1, **NovoRapid**[®] en association avec l'insuline détémir a amélioré de façon significative le contrôle glycémique comparativement à un traitement basé sur l'insuline humaine régulière et l'insuline NPH. Après 18 semaines de traitement, les taux moyens d'HbA_{1C} étaient respectivement de $7,88 \pm 0,05$ % et de $8,11 \pm 0,05$ % (IC à 95 % : -0,34 à -0,10, $p < 0,001$). De plus, la moyenne générale de la glycémie postprandiale était significativement plus faible avec l'association **NovoRapid**[®]/détémir qu'avec l'association insuline humaine régulière/NPH ($7,81$ mmol/L vs $7,87$ mmol/L; $p < 0,001$), avec une variabilité intra-individuelle de la glycémie significativement plus faible ($p < 0,001$). L'amélioration du contrôle glycémique était accompagnée d'une baisse significative du risque d'épisodes hypoglycémiques nocturnes (le risque relatif a diminué de 55 %; IC à 95 % : 0,35 à 0,58; $p < 0,001$) et du poids corporel ($p < 0,001$)¹⁴.

Hypoglycémie : Dans le cadre d'une étude multinationale croisée, à double insu, à répartition aléatoire, de 16 semaines, menée chez des patients atteints de diabète de type 1 ($n = 156$, HbA_{1C} $\leq 9,0$ %), la fréquence des épisodes hypoglycémiques nocturnes était 72 % plus faible avec **NovoRapid**[®] qu'avec l'insuline humaine régulière ($0,067$ vs $0,225$ épisode/mois, risque relatif de 0,28 [IC à 95% : 0,13 à 0,59]; $p = 0,001$). L'insuline NPH était administrée comme insuline basale une ou deux fois par jour, selon les besoins. En outre, **NovoRapid**[®] a réduit de façon significative (de 7 %) la fréquence des épisodes hypoglycémiques mineurs comparativement à l'insuline humaine régulière ($2,98$ vs $3,186$ épisodes/mois, risque relatif de 0,93 [IC à 95 % : 0,87 à 1,00], $p = 0,048$). Par contre, la différence entre les fréquences des épisodes hypoglycémiques majeurs n'était pas significative. **NovoRapid**[®] a permis de réduire la fréquence des épisodes hypoglycémiques tout en maintenant le contrôle glycémique global. Le taux moyen d'HbA_{1C} est demeuré constant, étant de 7,69 % pour **NovoRapid**[®] et de 7,65 % pour l'insuline humaine régulière (NS). **NovoRapid**[®] a également permis d'obtenir des valeurs de glycémie significativement plus faibles qu'avec l'insuline humaine régulière 90 minutes après le déjeuner ($p = 0,0001$) et 90 minutes après le dîner ($p = 0,023$).

Dans une autre étude ($n = 1\ 065$), nettement moins de patients (62 % moins) ont souffert d'hypoglycémie nocturne majeure avec **NovoRapid**[®] qu'avec l'insuline humaine régulière ($1,3$ vs $3,4$ % des patients, $p < 0,005$)²¹.

PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

Données animales

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'une étude comparative de l'activité hypoglycémiant 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 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 asparte 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 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 calculs de l'activité de l'insuline asparte 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 i.v. et que l'insuline asparte a un début d'action plus rapide après administration s.c.

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.

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 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, 1,0 et 4,0 U/kg IV, IH : 0,4, 1,0 et 4,0 UI/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 UI/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 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
Fonctionnement rénal chez le rat	1,10 ou 100 U/kg IV, IH : 100 UI/kg IV	Aucun effet en général

Il n'y avait pas de différence significative de pharmacocinétique au cours d'une étude chez des diabétiques de type 2. Aucune différence d'efficacité, mesurée par l'HbA_{1c}, n'a été constatée entre les sexes au cours d'une étude portant sur des diabétiques de type 1.

Les patients afro-américains, latino-américains et blancs n'ont pas présenté de différence d'efficacité, en fait de contrôle glycémique mesuré par l'HbA_{1c}, ou d'innocuité, évaluée d'après les manifestations indésirables observées.

TOXICOLOGIE

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
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.
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 alimentaire 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	Incidence de tumeurs mammaires plus élevée

Espèce	Souche	N ^{bre} de groupes et d'animaux par groupe	Voie d'administration	Durée (semaines)	Dose (U/kg/jour)	Résultats
					médicamenteuse. Insuline asparte, insuline humaine, témoin.	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 différait 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.

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.

RÉFÉRENCES

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.
2. Round P.M., Olsen K.J., Home P.D. Improved blood glucose control with insulin analogue B28-ASP. *Diabetologia* 1996; 39; A24.
3. Bode B W, Strange P. Efficacy, Safety and Pump Compatibility of Insulin Aspart Used in Continuous Subcutaneous Insulin Infusion Therapy in Patients with type 1 Diabetes. *Diabetes Care* 2001; 24 (1); 69-72.
4. Bode B, Raskin P, Weinstein R, Davidson J, Bell D, Henry R, McGill J, Huang WC, Nadeau D, Reinhardt R. Comparison of Insulin Aspart with Buffered Regular Insulin and Insulin Lispro in Continuous Subcutaneous Insulin Infusion A randomized study in type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2002; 25 (3); 439-444
5. American Diabetes Association. Insulin Administration. *Diabetes Care* 1998; 21; S72-75
6. 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.
7. Frier B.M. Hypoglycaemia in diabetes mellitus. In: Pickup J., Williams G., eds. *Textbook of Diabetes*. Oxford, 1997; 40.1-40.23.
8. Amiel S.A. Insulin injection treatment and its complications. In: Pickup J., Williams G., eds. *Textbook of Diabetes*. Oxford, 1997; 33.1-33.20.
9. 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.
10. 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
11. Duckworth WC. Insulin degradation: mechanisms, products, and significance. *Endocrine Rev* 1988; 9:319-344.
12. Thomas JH et al. *Int J Biochem* 1983; 15:329-336.

13. Lee VHL. Enzymatic barriers to peptide and protein absorption. *Crit Rev Ther Drug Carrier Syst* 1988; 5:69-97.
14. Clot JP et al. *FASEB J* 1990; 4:A2115, Abstract 2445.
15. Periello G., Pampanelli S., Porcellati F., Avogaro A., Bosi E., Petrella G., Squatrito S., Furneri S., Marra S., Vitali L., Previti M., and Cucinotta D. Insulin aspart improves meal time glycaemic control in patients with Type 2 diabetes: a randomized, stratified, double-blind and cross-over trial. *Diabetic Medicine* 2005; 22: 606-611
16. Hermansen K., Fontaine P., Kukolja K.K., Peterkova V., Leth G. Gall M.A. Insulin analogues (insulin detemir and insulin aspart) versus traditional human insulins (NPH insulin and regular human insulin) in basal-bolus therapy for patients with Type 1 diabetes. *Diabetologia* 2004; 47:622-629.
17. The Canadian Diabetes Association 2003 Practice guidelines for the Prevention and Management of Diabetes In Canada. Can Diabetes Association. *Canadian Journal of Diabetes* 2003; 27 S1-S152
18. Monnier L., Lapinski H., Colette C. Contributions of fasting and postprandial plasma glucose increments to the overall diurnal hyperglycemia of type 2 diabetic patients. *Diabetes Care* 2003; 26, 3: 881-885
19. El-Kebbi E., Ziemer D.C., Cook C.B., Gallina D.L., Barnes C.S., Phillips L.S. Utility of casual postprandial glucose levels in type 2 diabetes management. *Diabetes Care* 2004; 27' 2: 335-339
20. The DECODE study group. European Diabetes Epidemiology Group. Diabetes Epidemiology: Collaborative analysis Of Diagnostic criteria in Europe. Glucose tolerance and mortality: comparison of WHO and American Diabetes Association diagnostic criteria. *Lancet* 1999; 354: 617–21.25.
21. Ceriello A. Postprandial hyperglycemia and diabetes complications. Is it time to treat? *Diabetes* 2005; 54: 1-7
22. Home PD, Lindholm A, Riis A. for the European Insulin Aspart Study Group. Insulin aspart vs human insulin in the management of long-term blood glucose control in type 1 diabetes mellitus: a randomized controlled trial. *Diabetic Medicine* 2000; 17: 762 – 770.
23. Raskin P, Guthrie R., Leiter L., Riis A. Jovanovic L. Use of insulin aspart, a fast-acting insulin Analogue, as the mealtime insulin in the management of patients with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2000; 23(5): 583-588.

24. Home PD, Hallgren , Usadel KH, Sane T, Faber J, Grill V, Friberg HH. Pre-meal insulin aspart compared with pre-meal soluble human insulin in type 1 diabetes. *Diabetes Research and Clinical Practice* 2006;71:131-139
25. Heller SR, Colagiuri S, Vaaler S, Wolffenbuttel BHR., Keolendorf K, Friberg HH, Windfeld K, Lindholm A. Hypoglycemia with insulin aspart: a double-blind randomized, crossover trial in subjects with type 1 diabetes. *Diabetic Medicine*, 21, 769-775, 2004.
26. Colagiuri S., Vaaler S., Wolffenbuttel B. H. R, Koelendorf K, Friberg H. H, Windfeld K., Lindholm A. Hypoglycaemia with insulin aspart: a double-blind, randomised, crossover trial in subjects with Type 1 diabetes. *Diabetic Medicine* 2004;21:769-775
27. Danne T., Odendahl R., Naeke A., Schimmel U., Szczepanski R., Moeller J., Rastam J., Deiss Do. Postprandial insulin aspart is preferred to preprandial human insulin by parents of preschool children with type 1 diabetes. *Diabetes* 2005;54(Suppl 1): A667 abstract.
28. Arslanian S., Foster C., Wright N., Stender S., Hu P., Hale P., Hale D. Comparison of insulin aspart, regular insulin, and insulin lispro in basal bolus therapy with NPH to treat pediatric patients with type 1 diabetes mellitus *Diabetes* 2005; 54(Suppl 1):A517 abstract.
29. Esposito K. Giugliano D, Napo F, Marfella R. Regression of carotid atherosclerosis by control of postprandial hyperglycemia in type 2 diabetes mellitus. *Circulation* 2004;110:214-219
30. Ceriello A. Postprandial hyperglycemia and diabetes complications. Is it time to treat? *Diabetes* 2005; 54: 1-7
31. Ceriello A. Impaired glucose tolerance and cardiovascular disease: The possible role of post-prandial hyperglycemia. *Am Heart J* 2004; 147:803-807
32. Holmes G., Galitz L., Hu P, Lyness W., Pharmacokinetics of insulin aspart in obesity, renal impairment, or hepatic impairment. *Br J Clin Pharmacol* 2005; 60(5): 469-476.
33. Hod, M, Damm, P, Kaaja R, et al. Fetal and perinatal outcomes in type 1 diabetes pregnancy: a randomized study comparing insulin aspart with human insulin in 322 subjects.
34. American Journal of Obstetrics & Gynecology, 2007.

PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR

Important : À lire attentivement

NovoRapid®
[Penfill®]

Insuline asparte
Solution pour injection

10 mL / 3 mL

Le présent feuillet d'information constitue la troisième et dernière partie de la « monographie » publiée lorsque la mise en marché de NovoRapid® a été approuvée au Canada, et s'adresse tout particulièrement aux consommateurs. Ce feuillet n'est qu'un résumé et ne donne pas tous les renseignements sur NovoRapid®. Pour toute question au sujet de ce médicament, communiquez avec votre médecin ou avec votre pharmacien.

Lisez attentivement ce feuillet avant de commencer votre insulinothérapie. Conservez ce feuillet. Vous aurez peut-être à le lire de nouveau.

Adressez-vous à votre médecin, à votre infirmière éducatrice en diabète ou à votre pharmacien si vous avez des questions.

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

Si un des effets secondaires s'aggrave ou si vous constatez l'apparition d'effets secondaires non mentionnés dans ce feuillet, informez-en votre médecin, votre infirmière éducatrice en diabète ou votre pharmacien.

Si vous avez de la difficulté à lire ce feuillet, demandez à un membre de la famille ou à un ami de vous aider.

AU SUJET DE CE MÉDICAMENT

Un feuillet contenant de l'information pour le patient est inclus dans chaque emballage.

Ce qu'est NovoRapid®
[Penfill®]

NovoRapid® (insuline asparte) est un analogue de l'insuline utilisé pour le traitement du diabète. Il se présente sous la forme d'une fiole de 10 mL utilisée avec une seringue / d'une cartouche de 3 mL appelée Penfill®, qui entre dans un dispositif d'injection d'insuline Novo Nordisk.

NovoRapid® commencera à faire baisser votre glycémie 10 à 20 minutes après son administration. Son effet maximal se situe entre 1 et 3 heures. La durée de son effet est de 3 à 5 heures. En raison

de sa courte durée d'action, NovoRapid® devrait normalement être utilisé avec des préparations d'insuline à action intermédiaire ou à action prolongée.

NovoRapid® (insuline asparte) est indiqué pour :

- Le traitement de patients diabétiques ayant besoin d'insuline (insulinodépendants) pour le contrôle de l'hyperglycémie.

Situations où NovoRapid® ne devrait pas être employé

N'utilisez pas NovoRapid® :

- ▶ **Si vous sentez venir une hypo** (le terme « hypo » est une abréviation servant à désigner une réaction hypoglycémique ou une glycémie trop basse). Lisez la section « *Que faire en cas d'urgence* » pour obtenir plus de renseignements sur les hypos;
- ▶ **Si vous êtes allergique (hypersensible)** à l'insuline asparte, au métacrésol ou à tout autre ingrédient contenu dans cette insuline. Guettez l'apparition de signes d'une réaction allergique (lisez la section « *Effets secondaires possibles* »).

Ingrédient médicamenteux

L'ingrédient actif de NovoRapid® est l'insuline asparte obtenue par des techniques de l'ADN recombinant.

Ingrédients non médicinaux importants

Glycérol, phénol, métacrésol, chlorure de zinc, chlorure de sodium, phosphate disodique dihydraté, hydroxyde de sodium, acide chlorhydrique et eau pour injection.

Formes posologiques

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

Fliale NovoRapid® de 10 mL

Cartouche NovoRapid® Penfill® de 3 mL

(conçue pour être utilisée avec les dispositifs d'injection d'insuline Novo Nordisk).

NovoRapid® [Penfill®] est conçu pour être utilisé avec les aiguilles NovoFine®. Novo Nordisk ne peut être tenue responsable du mauvais fonctionnement dû à l'utilisation de NovoRapid® avec des produits qui ne répondent pas aux mêmes caractéristiques techniques ou normes de qualité que les aiguilles NovoFine®.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Mises en garde et précautions importantes

- NovoRapid® ne doit être utilisé que s'il est limpide et incolore.

*Avant d'utiliser NovoRapid®
[Penfill®]*

Consultez votre médecin ou votre pharmacien AVANT d'utiliser NovoRapid® :

- ▶ **Si vous éprouvez des problèmes** au niveau des reins ou du foie, votre médecin jugera peut-être bon de modifier votre dose d'insuline;
- ▶ **Si vous consommez de l'alcool (y compris de la bière et du vin)**, faites attention aux signes d'hypo et ne buvez jamais de l'alcool à jeun;
- ▶ **Si vous faites de l'exercice à un rythme plus intense que d'habitude** ou si vous voulez changer vos habitudes alimentaires;
- ▶ **Si vous êtes malade**, continuez tout de même à prendre votre insuline. Vos besoins en insuline pourraient changer;
- ▶ **Si vous avez une infection, de la fièvre ou si vous avez subi une opération**, vos besoins en insuline peuvent être plus élevés que d'habitude;
- ▶ **Si vous souffrez de diarrhées, de vomissements ou si vous mangez moins que d'habitude**, vos besoins en insuline peuvent être moins élevés que d'habitude;
- ▶ **Si vous partez à l'étranger**, sachez que les décalages horaires entre pays peuvent modifier vos besoins en insuline et les horaires de vos injections. Consultez votre médecin si vous prévoyez effectuer un tel voyage;
- ▶ **Si vous êtes enceinte ou prévoyez le devenir, ou si vous allaitez**, consultez votre médecin;
- ▶ **Si vous conduisez ou utilisez des outils ou des machines**, faites attention aux signes d'hypo. Pendant une hypo, votre capacité de concentration et de réaction est amoindrie. Veuillez tenir compte de cette éventualité dans chaque situation où vous pourriez mettre votre vie ou celle d'autres personnes en danger (lorsque vous conduisez une automobile ou travaillez avec des machines, par exemple). Ne conduisez pas et n'utilisez pas de machines si vous sentez venir une hypo.

Si vous êtes fréquemment victime d'hypos ou que vous avez de la difficulté à les reconnaître, demandez à votre médecin si vous devriez continuer de conduire ou d'utiliser des machines.

Avant de partir en voyage, vérifiez avec votre médecin ou votre pharmacien si NovoRapid® est en vente dans d'autres pays. Apportez, si possible, suffisamment de NovoRapid® avec vous pour la durée de votre séjour.

Compte tenu du délai d'action rapide de NovoRapid®, un épisode hypoglycémique peut survenir plus rapidement après l'injection de cette insuline qu'après l'administration d'une insuline humaine soluble.

INTERACTIONS AVEC CE MÉDICAMENT

Si vous prenez d'autres médicaments

De nombreux médicaments modifient la façon dont le glucose agit dans votre organisme. Par conséquent, ces médicaments peuvent avoir un effet sur votre besoin en insuline. Vous trouverez ci-dessous la liste des médicaments les plus fréquents qui sont susceptibles d'avoir un effet sur votre insulinothérapie. Informez votre médecin ou votre pharmacien de la prise de tout autre médicament ou de sa modification, même s'il s'agit d'un médicament en vente libre.

Votre besoin en insuline peut changer si vous prenez aussi les médicaments suivants : antidiabétiques oraux, inhibiteurs de la monoamine oxydase (IMAO), bêta-bloquants, inhibiteurs

de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (ECA), salicylates (aspirine), stéroïdes anabolisants, glucocorticoïdes (sauf en administration topique), contraceptifs oraux, diurétiques thiazidiques, hormones thyroïdiennes, sympathomimétiques, danazol, octréotide et sulfonamides.

UTILISATION APPROPRIÉE DE CE MÉDICAMENT

Mode d'emploi de NovoRapid® [Penfill®]

Discutez de vos besoins en insuline avec votre médecin et votre infirmière éducatrice en diabète. Suivez leurs conseils à la lettre. Ce feuillet n'est qu'un guide général.

Si votre médecin a changé le type ou la marque d'insuline que vous preniez, il devra peut-être ajuster votre dose.

En raison de son délai d'action plus rapide, NovoRapid® doit être administré proche d'un repas (débutez le repas tout au plus 5 à 10 minutes après l'injection). Au besoin, NovoRapid® peut être administré tout de suite après un repas plutôt qu'avant.

Il est recommandé de mesurer régulièrement votre glycémie.

NovoRapid® doit être utilisé par une personne seulement.

Avant d'utiliser NovoRapid® :

- ▶ **Vérifiez l'étiquette** pour vous assurer qu'il s'agit de la bonne préparation d'insuline;
- ▶ Enlevez le capuchon de protection; [fiolle]
- ▶ **Vérifiez toujours** la cartouche Penfill®, notamment le bouchon en caoutchouc (piston). Il ne faut pas l'utiliser si vous constatez qu'elle est endommagée ou si un espace sépare le bouchon de caoutchouc de la barre blanche du code à barres. Rapportez la cartouche à votre fournisseur ou obtenez de l'assistance auprès de Novo Nordisk au 1-800-465-4334. Consultez le manuel relatif au dispositif d'injection d'insuline Novo Nordisk pour plus d'instructions;
- ▶ **Désinfectez** la membrane de caoutchouc à l'aide d'un tampon d'alcool; [fiolle /Penfill®]
- ▶ Utilisez toujours une nouvelle aiguille à chaque injection afin d'éviter toute contamination. [Penfill®]

N'utilisez pas NovoRapid® :

- ▶ **Si le capuchon de protection est distendu ou absent.** Chaque fiolle est dotée d'un capuchon de protection inviolable en plastique. Si le capuchon n'est pas en parfait état lorsqu'on vous remet la fiolle, retournez-la à votre fournisseur;
- ▶ **Si votre cartouche Penfill® ou le dispositif d'injection d'insuline Novo Nordisk qui la contient est tombé, a été endommagé ou a été écrasé** car il y a un risque de fuite d'insuline;
- ▶ **Si l'insuline n'a pas été entreposée de façon appropriée** ou a été congelée (lisez la section « *Conservation de NovoRapid®* »);
- ▶ **Si l'insuline ne paraît pas limpide et incolore.**

Mode d'utilisation de cette insuline

NovoRapid® est conçu pour être injecté sous la peau (par voie sous-cutanée).

NovoRapid[®] en fioles de 10 mL est aussi conçu pour la perfusion continue à l'aide d'une pompe à insuline. Des professionnels de la santé peuvent également administrer NovoRapid[®] par voie intraveineuse sous la supervision étroite d'un médecin.

Alternez toujours les sites d'injection dans une même région pour éviter la formation de bosses (lisez la section « *Effets secondaires possibles* »). Les endroits du corps énoncés ci-après sont les plus appropriés pour faire une injection : les fesses, l'avant des cuisses, la partie avant de la taille (abdomen) ou le haut des bras. Lorsque vous injectez votre insuline dans la région de la taille, son effet est plus rapide.

La cartouche NovoRapid[®] Penfill[®] a été conçue pour être utilisée avec les dispositifs d'injection d'insuline Novo Nordisk et les aiguilles NovoFine[®], qui font partie du **système intégré**[®].

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

Ne tentez pas de recharger la cartouche NovoRapid[®] Penfill[®].

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

Vous devez mesurer régulièrement votre glycémie.

Méthode d'injection de cette insuline

Si vous utilisez seulement un type d'insuline : [fiole]

1. Aspirez dans la seringue une quantité d'air égale à la dose d'insuline nécessaire. Injectez l'air dans la fiole.
2. Retournez la fiole et la seringue à l'envers, et aspirez la bonne dose d'insuline dans la seringue. Retirez l'aiguille de la fiole. Expulsez l'air de la seringue et vérifiez que vous avez la bonne dose.

Si vous devez mélanger deux types d'insuline : [fiole]

1. Juste avant de l'utiliser, faites tourner la fiole d'insuline à action prolongée (trouble) dans vos mains jusqu'à ce que le liquide apparaisse uniformément blanc et trouble.
2. Aspirez dans la seringue une quantité d'air égale à la 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 une quantité d'air égale à la dose de NovoRapid[®]. Injectez l'air dans la fiole de NovoRapid[®]. Retournez la fiole et la seringue à l'envers, et aspirez la dose prescrite de NovoRapid[®]. Expulsez l'air de la seringue et vérifiez que vous avez la bonne dose.
4. Insérez l'aiguille dans la fiole d'insuline à action prolongée, retournez la fiole et la seringue à l'envers, et aspirez la dose qui vous a été prescrite. Expulsez l'air de la seringue et vérifiez que vous avez la bonne dose. Injectez immédiatement le mélange.
5. Mélangez toujours NovoRapid[®] et l'insuline à action prolongée dans cet ordre.

Injection de cette insuline [fiole]

- **Pincez votre peau** entre deux doigts, poussez l'aiguille dans le pli de peau et injectez l'insuline sous la peau.

- ▶ **Laissez l'aiguille sous la peau** pendant au moins 6 secondes pour être certain d'avoir administré la totalité de la dose.

Administration en perfusion sous-cutanée continue [fiolle]

NovoRapid® ne doit jamais être mélangé à une autre insuline lorsqu'il est administré à l'aide d'une pompe.

Suivez les instructions et les recommandations de votre médecin concernant l'administration de NovoRapid® à l'aide d'une pompe. Avant d'utiliser NovoRapid® avec une pompe, vous devez recevoir des instructions complètes sur son utilisation ainsi que des renseignements sur les mesures à prendre en cas de maladie, d'hyperglycémie ou d'hypoglycémie, ou de défaillance de la pompe.

- **Avant d'insérer l'aiguille**, lavez vos mains et la peau entourant le site d'injection à l'eau et au savon pour éviter une infection au site d'injection.
- **Lorsque vous remplissez un nouveau réservoir**, assurez-vous qu'il ne reste aucune grosse bulle d'air dans la seringue ou la tubulure.
- **Le nécessaire à perfusion (tubulure et aiguille) doit être changé** conformément aux instructions fournies avec le nécessaire à perfusion.

Pour tirer profit de la perfusion d'insuline et détecter une éventuelle défaillance de la pompe à insuline, il est recommandé de mesurer votre taux de glycémie régulièrement.

Que faire en cas de défaillance de la pompe à insuline

Vous devez toujours avoir une insuline de rechange à injecter sous la peau en cas de défaillance de la pompe à insuline.

Méthode d'injection de cette insuline [Penfill®]

- ▶ **Injectez l'insuline** sous la peau. Utilisez la technique d'injection recommandée par votre médecin ou votre infirmière éducatrice en diabète, et décrite dans le manuel de votre dispositif d'injection d'insuline.
- ▶ **Laissez l'aiguille sous la peau** pendant au moins 6 secondes pour être certain d'avoir administré la totalité de la dose.
- ▶ **Après chaque injection**, assurez-vous d'enlever l'aiguille. Sinon, un changement de température pourrait causer une fuite d'insuline.

Surdosage

Causes d'une hypo

Vous êtes victime d'une hypo si votre glycémie est trop basse. Cela peut survenir lorsque :

- vous prenez trop d'insuline;
- vous mangez trop peu ou sautez un repas;
- vous faites plus d'exercice que d'habitude.

Si votre glycémie est trop élevée

Votre glycémie peut être trop élevée (ce phénomène est appelé hyperglycémie).

Les signes avant-coureurs apparaissent de façon graduelle. Ils comprennent : besoin d'uriner plus fréquent, sensation de soif, perte d'appétit, nausées ou vomissements, somnolence ou fatigue, peau rouge et sèche, bouche sèche et haleine fruitée (odeur d'acétone).

Si vous présentez l'un ou l'autre de ces signes : mesurez votre glycémie; vérifiez, si vous le pouvez, s'il y a des corps cétoniques dans votre urine; puis consultez immédiatement un médecin. Ces signes peuvent indiquer la présence d'une affection très grave appelée acidocétose diabétique. Si elle n'est pas traitée, cette affection peut entraîner un coma diabétique et la mort.

Causes d'hyperglycémie :

- oubli de la prise d'insuline;
- prises répétitives d'une dose insuffisante d'insuline;
- infection ou fièvre;
- ingestion d'une plus grande quantité de nourriture que d'habitude;
- moins d'exercice que d'habitude.

EFFETS SECONDAIRES ET MESURES À PRENDRE

Que faire en cas d'urgence

Si vous faites une hypo (hypoglycémie)

Faire une hypo signifie que votre glycémie est trop basse.

Les signes avant-coureurs d'une hypo peuvent survenir soudainement et comprennent : sueur froide, peau pâle et froide, maux de tête, battements cardiaques rapides, nausée ou vomissement, sensation de grande faim, troubles temporaires de la vision, somnolence, fatigue et faiblesse inhabituelles, nervosité ou tremblements, sensation d'anxiété, confusion et troubles de la concentration.

Si vous présentez l'un ou l'autre de ces signes, avalez quelques comprimés de glucose ou une collation riche en glucides (bonbons, biscuits, jus de fruits), puis reposez-vous.

Ne prenez pas d'insuline si vous sentez venir une hypo.

Si vous sentez venir une hypo, prenez une collation riche en glucides, puis mesurez votre glycémie.

Gardez sur vous des comprimés de glucose, des bonbons, des biscuits ou du jus de fruits, au cas où vous en auriez besoin.

Dites à vos parents, à vos amis et à vos collègues proches de poser les gestes suivants si vous perdez connaissance (devenez inconscient) : vous tourner sur le côté et demander immédiatement une assistance médicale. Ils ne doivent pas vous donner à manger ni à boire. Vous risqueriez de vous étouffer.

- ▶ **Si une hypoglycémie grave n'est pas traitée**, elle peut provoquer des lésions cérébrales (temporaires ou permanentes) et même la mort.
- ▶ **Si une hypo vous fait perdre connaissance**, ou si vous êtes souvent victime d'hypos, parlez-en à votre médecin. Vous pourriez avoir à modifier la quantité d'insuline que vous prenez ou le moment où vous la prenez, la quantité de nourriture que vous mangez ou la quantité d'exercices que vous faites.

Utilisation de glucagon

Une injection de l'hormone appelée glucagon, faite par une personne sachant comment l'utiliser, pourrait vous permettre de récupérer plus rapidement d'une perte de conscience. Si vous recevez

du glucagon, vous devrez ingérer des glucides ou une collation sucrée dès que vous aurez repris conscience. Si vous ne répondez pas au traitement par le glucagon, vous devrez être traité à l'hôpital. Communiquez avec votre médecin ou le service d'urgence de l'hôpital après avoir reçu une injection de glucagon. Vous devez découvrir la cause de votre hypo afin d'éviter que cela se reproduise.

Effets secondaires possibles

Comme tout autre médicament, NovoRapid® peut occasionner des effets secondaires qui n'affecteront toutefois pas toutes les personnes qui le prennent. L'effet secondaire le plus courant de l'insuline est une faible glycémie (hypoglycémie). Reportez-vous à la section « *Que faire en cas d'urgence* ».

Effets secondaires peu fréquents

(moins de 1 sur 100)

Troubles de la vision Lorsque vous débutez votre insulinothérapie, votre vision peut être perturbée, mais cette réaction est habituellement passagère.

Réactions aux sites d'injection (lipodystrophie) Si vous choisissez trop souvent le même endroit, il peut y avoir perte de tissu graisseux sous-cutané (lipoatrophie) ou épaissement de tissu graisseux sous-cutané (lipohypertrophie) au site d'injection. Changer d'endroit à chaque injection peut aider à prévenir les changements cutanés. Si vous remarquez que votre peau est toute piquée ou épaisse au site d'injection, parlez-en à votre médecin ou à votre infirmière éducatrice en diabète. Ces réactions peuvent s'aggraver ou modifier l'absorption de l'insuline à cet endroit.

Signes d'allergie Des réactions (rougeur, enflure et démangeaisons) peuvent apparaître au site d'injection (réactions allergiques locales). Elles disparaissent habituellement quelques semaines après le début de votre insulinothérapie. Si elles persistent, consultez votre médecin.

Consultez un médecin immédiatement :

- Si les signes d'allergie susmentionnés se propagent à d'autres parties du corps, ou
- Si vous vous sentez soudainement mal et que vous présentez les symptômes suivants : transpiration, vomissements, difficultés à respirer, battements cardiaques rapides, sensation d'étourdissement.

Vous pourriez être victime d'une réaction allergique grave très rare à NovoRapid® ou à l'un de ses ingrédients (phénomène appelé réaction allergique généralisée). Reportez-vous également à la section « *Avant d'utiliser NovoRapid®* ».

Rétinopathie diabétique (modifications du fond de l'œil) Si vous êtes atteint de rétinopathie diabétique, celle-ci pourrait s'aggraver si vos taux de glycémie s'améliorent très rapidement. Interrogez votre médecin à ce sujet.

Enflure au niveau des articulations Lorsque vous commencez votre insulinothérapie, une rétention d'eau peut causer de l'enflure autour de vos chevilles et d'autres articulations. Elle disparaîtra rapidement.

Effets secondaires rares

(moins de 1 sur 1 000)

Neuropathie douloureuse (douleur reliée aux nerfs) Lorsque vos taux de glycémie s'améliorent très rapidement, vous pouvez éprouver une douleur reliée aux nerfs, appelée neuropathie douloureuse aiguë; celle-ci est habituellement passagère.

Si un des effets secondaires s'aggrave ou si vous constatez l'apparition d'effets secondaires non mentionnés dans ce feuillet, informez-en votre médecin, votre infirmière éducatrice en diabète ou votre pharmacien.

COMMENT CONSERVER CE PRODUIT

Conservation de NovoRapid® [Penfill®]

Gardez hors de portée et de vue des enfants.

Les fioles de NovoRapid® inutilisées doivent être conservées au réfrigérateur, dans leur emballage original, à une température de 2 à 10 °C, dans un endroit éloigné du congélateur. Ne pas congeler.

Gardez toujours les fioles inutilisées dans leur emballage pour protéger l'insuline de la lumière.

Les cartouches NovoRapid® Penfill® inutilisées doivent être conservées au réfrigérateur, à une température comprise entre 2 °C et 10 °C, à distance du congélateur et de l'élément réfrigérant. Ne pas congeler.

Les fioles de NovoRapid® utilisées ou sur le point de l'être ne doivent pas être conservées au réfrigérateur. / **Les cartouches NovoRapid® Penfill® utilisées** ou sur le point de l'être ne doivent pas être conservées au réfrigérateur. Vous pouvez les emporter avec vous et les conserver à la température ambiante (en ne dépassant pas 30 °C) jusqu'à 4 semaines.

NovoRapid® ne doit pas être exposé à la chaleur excessive ni aux rayons du soleil.

Il ne faut pas utiliser NovoRapid® après la date de péremption imprimée sur l'étiquette et l'emballage. La date de péremption se rapporte au dernier jour du mois figurant sur l'étiquette.

Ne jetez pas NovoRapid® dans les eaux usées ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien la façon de vous débarrasser des médicaments dont vous n'avez plus besoin. L'élimination appropriée des médicaments contribue à la protection de l'environnement.

DÉCLARATION DES EFFETS SECONDAIRES SOUPÇONNÉS

DÉCLARATION DES EFFETS SECONDAIRES SOUPÇONNÉS

À l'aide du programme Canada Vigilance, Santé Canada recueille des renseignements sur les effets secondaires graves et inattendus des médicaments afin de surveiller leur innocuité. Si vous croyez avoir eu une réaction grave ou inattendue au présent médicament, vous pouvez en informer Canada Vigilance :

Par téléphone sans frais : 1-866-234-2345
Par télécopieur sans frais : 1-866-678-6789
Site Web : www.santecanada.gc.ca/medeffet
Par courriel : CanadaVigilance@hc-sc.gc.ca
Par courrier :

Bureau national de Canada Vigilance
Bureau de l'information sur l'innocuité et l'efficacité des produits de santé commercialisés
Direction des produits de santé commercialisés
Direction générale des produits de santé et des aliments
Santé Canada
Pré Tunney, I.A. 0701C
Ottawa (Ontario) K1A 0K9

Remarque : Pour obtenir des renseignements relatifs au traitement d'un effet secondaire, veuillez communiquer avec votre professionnel de la santé avant de le déclarer à Canada Vigilance. Le programme Canada Vigilance ne fournit pas de conseils médicaux.

PLUS D'INFORMATION

Ce à quoi ressemble NovoRapid® [Penfill®] et contenu de l'emballage

NovoRapid® se présente sous la forme d'une solution aqueuse, limpide et incolore, fournie en boîtes de une fiole de 10 mL / cartouches Penfill® de 3 mL et conditionnée en emballages de 5 cartouches.

1 mL contient 100 U (unités) d'insuline asparte.
1 fiole contient 10 mL d'insuline asparte, soit 1 000 U.
1 cartouche Penfill® contient 3 mL d'insuline asparte, soit 300 U.

© Décembre 2008
Novo Nordisk A/S

Distribué par :
Pour plus de renseignements, s'adresser à :
Novo Nordisk Canada Inc.
Mississauga (Ontario) Canada L4W 5L6
1 • 800 • 465 • 4334
www.novonordisk.ca

**Pour obtenir ce document imprimé en gros caractères,
appeler Novo Nordisk Canada Inc. au 1-800-465-4334.**

Novo Nordisk®, NovoRapid®, Penfill® et NovoFine® sont



des marques déposées de Novo Nordisk A/S et sont utilisées
par Novo Nordisk Canada Inc. sous licence.