

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

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 Canada	Date d'approbation : le 5 juillet 2011
---	---

Numéro de contrôle: 146157

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	14
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION	15
HYPOGLYCÉMIE ET TRAITEMENT EN CAS DE SURDOSE.....	16
MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE	17
ENTREPOSAGE ET STABILITÉ.....	22
FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT	23
PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES	24
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES	24
ÉTUDES CLINIQUES.....	25
PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE.....	29
TOXICOLOGIE	31
RÉFÉRENCES	35
PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR.....	38

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
Injection sous-cutanée	Solution injectable, 100 unités/mL	Phosphate disodique dihydraté, glycérol, acide chlorhydrique, 3-méthylphénol, phénol, chlorure de sodium, hydroxyde de sodium 2N, solution de chlorure de zinc et eau pour injection. <i>Pour obtenir la liste complète, consultez la section Formes posologiques, composition et conditionnement.</i>

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. Il est un homologue de l'insuline humaine ordinaire 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 à la position B28, NovoRapid® a moins tendance à former des hexamères que l'insuline humaine ordinaire. NovoRapid® est donc absorbé plus rapidement que celle-ci à partir des tissus sous-cutanés. L'insuline est issue de la fermentation de cellules de levure modifiées génétiquement (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 génétiquement modifiée.

INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE

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

NovoRapid® doit normalement être utilisé dans le cadre d'un traitement comprenant 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®. Consultez les sections MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS et MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE.

Pédiatrie (2 à 17 ans)

Les données tirées des études cliniques et de l'expérience laissent entendre que l'utilisation du produit au sein de la population pédiatrique ne présente aucune différence en matière d'innocuité ou d'efficacité. Consultez la section 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 obtenir une liste complète des ingrédients, consultez la section FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Mises en garde et précautions importantes

- L'hypoglycémie est l'effet indésirable le plus fréquent de l'insulinothérapie. Elle peut survenir à différents moments, comme c'est le cas avec toutes les insulines. Tous les patients diabétiques traités avec de l'insuline doivent donc surveiller leur glycémie (voir la section HYPOGLYCÉMIE ET TRAITEMENT EN CAS DE SURDOSE).
- Une réaction d'hypoglycémie ou d'hyperglycémie qui n'est pas prise en charge peut entraîner un évanouissement, un coma et même la mort (voir la section SYSTÈME ENDOCRINIEN ET MÉTABOLISME – HYPOGLYCÉMIE).
- Tout changement d'insuline doit être effectué avec prudence et uniquement sous surveillance médicale (voir la section MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).
- Certains produits à base d'insuline agissent rapidement et pendant une courte durée. Leur injection doit immédiatement être suivie d'un repas (de 5 à 10 minutes après l'injection) ou avoir lieu tout de suite après le repas (voir la section POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).
- Les insulines à courte durée d'action doivent être associées à une insuline dont l'action dure plus longtemps ou à l'utilisation d'une pompe à perfusion d'insuline afin d'assurer une maîtrise adéquate de la glycémie (voir la section POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).
- Les produits à base d'insuline ne doivent pas être mélangés avec une autre insuline à moins d'une indication contraire claire et uniquement sous surveillance médicale (voir la section MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).
- Les produits à base d'insuline ne doivent pas être utilisés s'ils ne sont pas limpides et incolores ou s'il s'est formé un dépôt de particules solides sur la paroi de la fiole ou de la cartouche (voir la section POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

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

Le stress ou une maladie concomitante, notamment une infection ou des états fébriles, peut accroître les besoins en insuline. Dans ces situations, le patient doit communiquer avec son médecin et surveiller sa glycémie de près.

Généralités

Comme pour toutes les insulines, la durée d'action de NovoRapid® peut varier chez différentes personnes ou chez une même personne en fonction de la dose, du point d'injection, du débit sanguin, de la

température et du niveau d'activité physique.

NovoRapid[®] diffère de l'insuline humaine ordinaire 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. Par ailleurs, en raison de la courte durée d'action de NovoRapid[®], il est possible que les patients atteints de diabète aient également besoin d'une insuline à action prolongée afin d'assurer une meilleure maîtrise de la glycémie.

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

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

Système endocrinien et métabolisme

Hypoglycémie

L'hypoglycémie est l'effet indésirable le plus fréquent lié à la prise de NovoRapid[®], comme c'est le cas pour toute insulinothérapie. La plupart des réactions hypoglycémiques survenant avec NovoRapid[®] sont légères et faciles à traiter. La fréquence des réactions hypoglycémiques observées au cours des études cliniques sur l'insuline asparte était semblable à celle observée avec l'insuline humaine ordinaire, 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.

Des réactions hypoglycémiques peuvent être associées à l'administration de toute préparation d'insuline, y compris NovoRapid[®]. Les premiers symptômes de l'hypoglycémie peuvent être différents ou moins prononcés dans certaines conditions, notamment un diabète présent depuis longtemps, une neuropathie diabétique, la prise de certains médicaments, par exemple des bêta-bloquants, ou un traitement plus intensif du diabète.

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

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

Les maladies concomitantes, notamment les infections et la fièvre, accroissent généralement les besoins du patient en insuline. Les maladies concomitantes associées aux reins et au foie, et celles qui touchent les glandes surrénales, la glande thyroïde ou l'hypophyse peuvent nécessiter une modification de la dose d'insuline.

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

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

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

Hyperglycémie

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

Fonctions hépatique, biliaire et pancréatique

La pharmacocinétique de NovoRapid[®] n'a pas changé chez les patients atteints d'insuffisance hépatique légère (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). Comme pour les autres insulines, il est possible que les doses de NovoRapid[®] doivent être ajustées chez les patients atteints d'insuffisance hépatique.

Une étude pharmacocinétique portant sur l'administration d'une dose unique 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. L'ASC, la C_{max} et la CL/F étaient similaires chez les sujets normaux et ceux dont la fonction hépatique était réduite.

Système immunitaire

Réaction allergique locale

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

Réaction allergique systémique

Aucune réaction allergique systémique n'a été signalée durant la période de développement clinique avec NovoRapid[®]. Comme les autres insulines, NovoRapid[®] a rarement causé des réactions allergiques systémiques. Ces réactions peuvent être caractérisées par des éruptions cutanées généralisées accompagnées de prurit, un essoufflement, une respiration sifflante et une baisse de la tension artérielle. Dans les cas graves, la vie du patient peut être en jeu, par exemple dans le cas d'une réaction anaphylactique.

Production d'anticorps

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

Au cours du programme de développement clinique, les anticorps spécifiques de l'insuline aspartate, de l'insuline humaine ordinaire 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 été observé chez les patients produisant des anticorps à activité croisée comparativement à ceux qui n'en produisaient pas. Après un traitement de 12 mois, le degré de formation d'anticorps ne présentait pas de corrélation avec la dose d'insuline nécessaire, la maîtrise glycémique atteinte et les effets indésirables signalés. Par ailleurs, aucune réaction allergique systémique n'a été observée.

De faibles taux moyens d'anticorps spécifiques de NovoRapid® (< 3 %) ont été observés lors d'une étude clinique auprès de patientes enceintes (n = 157) atteintes de diabète de type 1 et utilisant NovoRapid®. La variabilité entre les sujets atteignait 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 spécifiques de NovoRapid®. Les taux d'anticorps dans le sang de cordon ombilical semblent correspondre aux anticorps maternels, ce qui témoigne du transfert des anticorps 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 %).

Consultez aussi les sections 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.

Carcinogénèse et mutagenèse

Consultez la PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES – TOXICOLOGIE.

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) et 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 donc pas d'incidence sur la pharmacocinétique de NovoRapid®. Comme pour les autres insulines, il est possible que les doses de NovoRapid® doivent être réduites chez les patients atteints d'insuffisance rénale. Les doses de NovoRapid® peuvent également devoir être ajustées en présence d'une insuffisance rénale grave.

Une étude pharmacocinétique portant sur l'administration d'une dose unique d'insuline aspartate a été réalisée auprès de 18 sujets atteints du 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 l'ASC, la C_{max} , la CL/F et

le t_{\max} de l'insuline asparte n'a été observé. L'étude n'a produit que des données limitées sur les sujets dont l'insuffisance rénale était modérée ou grave. Les sujets dont l'insuffisance rénale nécessitait la dialyse ont été exclus de l'étude.

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 ou le développement embryonnaire et foetal, et ne différait pas de l'insuline humaine.

Grossesse

Les anomalies congénitales sont de trois à quatre fois plus fréquentes lorsque la femme enceinte est atteinte de diabète, et le taux de mortalité due 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 signalées. 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® a présenté 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 non attribuables au traitement.

Consultez aussi les sections 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.

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 de maintenir une bonne régulation métabolique chez les patientes atteintes du diabète de type 1 avant qu'elles tombent enceintes et pendant leur grossesse. Les besoins en insuline diminuent habituellement durant le premier trimestre et s'accroissent au cours des deuxième et troisième trimestres. Il est nécessaire d'indiquer aux patientes qui sont enceintes ou qui désirent le devenir d'en informer leur professionnel de la santé, puisqu'une surveillance attentive de l'équilibre glycémique est essentielle dans leur cas.

Une étude portant sur 157 femmes enceintes atteintes de diabète de type 1 et traitées avec NovoRapid® a été réalisée. Deux tiers de ces patientes (n = 113) étaient déjà enceintes au début de l'étude. Puisque seulement un tiers des patientes (n = 44) n'étaient pas enceintes au début de l'étude, la taille de l'échantillon n'était pas suffisante pour évaluer le risque de malformations congénitales. L'hémoglobine glycosylée (A1c) ainsi que l'incidence d'hypoglycémie ont été évaluées lors de cette étude (consultez aussi les sections 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).

Les études sur la reproduction effectuées chez le rat et le lapin à des doses atteignant 16 à 32 fois la dose humaine n'ont fourni aucun signe d'altération de la fertilité ou d'atteinte fœtale dues à NovoRapid®.

Femmes qui allaitent : On ne sait pas si NovoRapid® passe en quantité importante dans le lait maternel. Pour cette raison, il faut user de prudence lorsque NovoRapid® est administré à une femme qui allaite. La dose d'insuline, l'alimentation ou les deux peuvent devoir être ajustées chez les patientes diabétiques qui allaitent.

Gériatrie : Une étude sur la pharmacocinétique et la pharmacodynamique visant à comparer l'insuline aspartate 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 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. Toutefois, il peut être nécessaire d'effectuer une surveillance attentive de la glycémie et d'ajuster les doses d'insuline, y compris de l'insuline aspartate, chez les patients âgés. Consultez la section MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE.

Dans le programme de développement clinique, 226 patients âgés de 50 ans et plus (35 d'entre eux avaient plus de 65 ans) ont été traités avec NovoRapid® pendant une période allant jusqu'à 6 mois. Aucune différence en ce qui concerne la dose, l'efficacité ou les effets indésirables n'a été remarquée entre ces patients et les patients plus jeunes.

Pédiatrie (2 à 17 ans) : Les propriétés pharmacocinétiques de NovoRapid® (insuline aspartate injectable) et de l'insuline humaine ordinaire 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 ordinaire 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 ordinaire. Chacune de ces deux insulines a été 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) chez des enfants âgés de 2 à 6 ans (n = 25) et atteints du diabète de type 1. NovoRapid®, injecté juste avant le repas ou immédiatement après, a produit les mêmes effets que l'insuline humaine ordinaire injectée 30 minutes avant le repas en ce qui a trait à la maîtrise glycémique postprandiale (p = 0,5180) et à la maîtrise glycémique globale (mesurée par le taux d'A1c, $7,7 \pm 0,23$ % comparativement à $7,56 \pm 0,25$ %, 0,111 [IC à 95 % : -0,113 à 0,336]). Le profil d'innocuité était comparable à celui de l'insuline humaine ordinaire 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 ordinaire, NovoRapid® n'a pas augmenté le risque d'épisodes hypoglycémiques ni leur fréquence (RR de 1,06 [IC à 95 % : 0,96 à 1,17; p = 0,225]).

L'efficacité et l'innocuité de NovoRapid® ont aussi été comparées à celles de l'insuline lispro et de l'insuline humaine ordinaire 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 a été utilisée comme insuline basale. Les taux moyens initiaux d'A1c pour NovoRapid®, l'insuline lispro et l'insuline humaine ordinaire étaient respectivement de $8,3 \pm 1,2$ %, $8,4 \pm 1,2$ % et $8,3 \pm 1,2$ %. À la fin de l'étude, ces moyennes étaient respectivement de $8,4 \pm 1,4$ %, $8,2 \pm 1,2$ % et $8,3 \pm 1,4$ %. Les changements observés par rapport aux valeurs initiales n'étaient pas significatifs dans ces 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 ordinaire (dîner : $10,2 \pm 4,5$ mmol/L contre $11,2 \pm 4,7$ mmol/L, $p = 0,009$; souper : $10,5 \pm 4,4$ mmol/L contre $11,6 \pm 4,8$ 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 ordinaire et de l'insuline lispro.

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

Sexe : Aucune différence significative n'a été relevée lors d'une étude sur la pharmacocinétique chez des patients atteints du diabète de type 2. De plus, aucune différence significative sur le plan de l'efficacité, mesurée par l'A1c, n'a été constatée entre les sexes au cours d'une étude portant sur des sujets atteints du diabète 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/m^2 ont été traités avec NovoRapid[®]. Comparativement à des patients plus maigres, aucune différence d'efficacité et d'innocuité n'a été observée.

Origine ethnique : Aucune différence d'efficacité en ce qui a trait à la maîtrise de la glycémie, mesurée par l'A1c, ou d'innocuité en ce qui a trait aux effets indésirables n'a été relevée entre les patients afro-américains, hispaniques et de race blanche.

Tabagisme : L'effet du tabagisme sur la pharmacocinétique et la pharmacodynamique de NovoRapid[®] n'a fait l'objet d'aucune étude. Néanmoins, la régulation métabolique était semblable chez les fumeurs et les non-fumeurs après un traitement de 6 mois par NovoRapid[®] dans le cadre du programme de développement clinique.

Changement de l'insuline administrée :

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

Mélange d'insulines :

Le mélange d'une préparation d'insuline avec une autre peut modifier de façon imprévisible leur profil pharmacocinétique ou pharmacodynamique (consultez la section POSOLOGIE ET ADMINISTRATION). Si NovoRapid[®] (insuline asparte) est mélangé avec une insuline à action intermédiaire ou prolongée, il doit être aspiré dans la seringue en premier. L'injection doit être administrée immédiatement après le mélange. Des études pharmacodynamiques menées chez le porc ont démontré la bioéquivalence entre des injections de NovoRapid[®] distinctes (insuline humaine NPH et NovoRapid[®] injectés séparément et mélange de NovoRapid[®] et d'insuline humaine NPH injecté 5 minutes après le mélange). Les effets découlant du mélange de NovoRapid[®] avec des préparations d'insuline d'origine animale ou d'insuline humaine produites par d'autres fabricants n'ont pas été étudiés. Cette pratique n'est pas recommandée.

Surveillance et essais examens de laboratoire

Comme pour toute insulinothérapie, quand on utilise NovoRapid® il faut envisager la nécessité d'une autosurveillance régulière pour obtenir une maîtrise glycémique optimale. Des mesures périodiques de l'hémoglobine glycosylée sont recommandées pour la surveillance de la maîtrise glycémique à long terme. Dans le cas de patientes enceintes, un suivi rigoureux est nécessaire tout au long de la grossesse. Ce suivi doit également porter sur les nouveau-nés durant la période périnatale.

EFFETS INDÉSIRABLES

Aperçu des effets indésirables du médicament

Les effets indésirables observés avec NovoRapid® sont principalement causés par l'effet pharmacologique de l'insuline. L'effet indésirable le plus fréquent observé chez les patients auxquels on administre de l'insuline est un changement de la glycémie. Les études cliniques ont démontré que les épisodes d'hypoglycémie majeure, caractérisés par la nécessité de porter secours aux personnes qui en sont victimes, sont communs (> 1/10) chez les patients dont la glycémie est bien maîtrisée. Les observations effectuées après la commercialisation indiquent que les effets indésirables, notamment l'hypoglycémie, sont rares (> 1/10 000 et < 1/1 000) pendant l'utilisation de produits à base 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 observés dans le cadre des essais cliniques portant sur un autre médicament. Les renseignements sur les effets indésirables d'un médicament tirés d'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

Très rares (> 1/10 000, < 1/1 000) : réactions anaphylactiques

Les symptômes d'une hypersensibilité généralisée peuvent inclure : éruptions cutanées généralisées, démangeaisons, sueurs, troubles gastro-intestinaux, 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 :

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

Une amélioration rapide de l'équilibre glycémique 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 oculaire

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 de l'équilibre glycémique sur une longue période diminue le risque d'évolution de la rétinopathie diabétique. Cependant, l'intensification de l'insulinothérapie, accompagnée d'une amélioration soudaine de la maîtrise 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 point d'injection si on néglige d'effectuer une rotation des points d'injection dans une région donnée.

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

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

Troubles généraux et réactions au point d'injection :

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

Un œdème peut apparaître lors de 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 femmes enceintes atteintes de diabète de type 1 (n = 322, 157 sous insuline aspartate et 165 sous insuline humaine), l'incidence et la gravité des effets indésirables étaient similaires dans les deux groupes. La gravité de la plupart des effets indésirables était légère ou modérée. À l'exception des complications obstétricales, le profil des effets indésirables était similaire, 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 normale, qui ont été signalés chez plus de 1 % des patientes, sont les suivants : hypoglycémie, mauvaise maîtrise du diabète, coma hypoglycémique.

Les effets indésirables maternels graves observés chez moins de 1 % des sujets et ayant un lien possible ou probable avec NovoRapid® sont les suivants : avortement spontané, rétention fœtale et césarienne. Consultez aussi les sections 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 courants du médicament (< 1 %) observés au cours des essais cliniques

De plus, les effets indésirables observés chez moins de 1 % des sujets traités avec NovoRapid®, attribuables ou non au médicament, sont les suivants : présentation du siège, complication pendant l'accouchement, hyperemesis gravidarum, syndrome HELLP, accouchement prématuré, acidocétose,

cétonurie, bronchite aiguë, hépatite C, amygdalite, trachéite, atonie utérine, asthénie, œdème généralisé, contusion, complications lors d'interventions obstétricales.

Aucune différence pertinente sur le plan clinique n'a été observée lors de l'ensemble des examens de laboratoire ou en ce qui a trait aux signes vitaux, aux ECG ou au 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 ordinaire. 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 ordinaire.

Les effets indésirables les plus fréquents (fréquence de plus de 1 %) lors d'une étude clinique regroupant 27 femmes atteintes de diabète gestationnel étaient l'infection 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 ordinaire ont connu un épisode d'hypoglycémie symptomatique. Aucun épisode d'hypoglycémie majeure n'a signalé dans cette étude.

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

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 sujets 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 atteignait 1 % ou plus était l'infection des voies respiratoires supérieures (incidence de 1,3 % dans le groupe traité avec 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 à une incidence inférieure à 1 % pour NovoRapid[®] ou l'insuline lispro (chez plus de un patient dans chaque groupe de traitement), sans égard à leur relation avec le médicament.

Troubles gastro-intestinaux : vomissements et nausées

Infections et infestations : infection virale, infection urinaire, sinusite, onychomycose, rhinopharyngite, bronchite

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

Troubles musculo-squelettiques et des tissus conjonctifs : douleurs aux membres, dorsalgie, 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 traité avec NovoRapid® dans le cadre 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 cette étude. Les épisodes d'hypoglycémie n'étaient notés que s'ils étaient signalés spontanément par les sujets en tant qu'effets indésirables du médicament. Par conséquent, les données d'hypoglycémie tirées de cette étude sont limitées. Seulement 7 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

Comme avec les insulines en général, l'administration concomitante d'autres médicaments peut avoir un effet sur les besoins en insuline.

Interactions médicament-médicament

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

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

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

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

Pour éviter le risque de présenter une insuffisance cardiaque ou de l'aggraver, l'utilisation de TZD en association avec NovoRapid® n'est pas indiquée (consultez la section MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

Interactions médicament-aliment

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

Interactions médicament-herbe médicinale

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

Interactions médicament-examen de laboratoire

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

Interactions médicament-mode de vie

L'effet du tabagisme sur la pharmacocinétique et la pharmacodynamique de NovoRapid[®] n'a fait l'objet d'aucune étude. Néanmoins, la régulation métabolique était semblable chez les fumeurs et les non-fumeurs après un traitement de 6 mois par NovoRapid[®] dans le cadre du programme de développement clinique.

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 informer les patients des avantages et désavantages possibles de NovoRapid[®] (insuline asparte), notamment les effets secondaires possibles. Il faut également leur offrir de façon continue de l'information et des conseils sur l'insulinothérapie, la gestion du mode de vie, l'autosurveillance, les complications associées à une insulinothérapie, le moment de l'administration, l'utilisation des dispositifs d'injection et la conservation de l'insuline.

Pour une maîtrise optimale de la glycémie, l'autosurveillance régulière de la glycémie doit être envisagée pendant l'utilisation de NovoRapid[®].

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

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

Considérations posologiques

- Les patients chez lesquels on instaure une insulinothérapie peuvent commencer à prendre NovoRapid[®] de la même façon que l'insuline humaine ou d'origine 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 basale et prandiale ont été changées selon les besoins des patients et la pratique locale.

Posologie recommandée et ajustement posologique

En raison de son début d'action rapide, NovoRapid[®] doit être administré juste avant le repas. L'injection ne doit pas avoir lieu plus de 5 à 10 minutes avant le début du repas. Si nécessaire, NovoRapid[®] peut être administré immédiatement après le repas.

La posologie de NovoRapid[®] doit être individualisée et ajustée, selon les conseils du médecin, en fonction des besoins du patient. Les besoins individuels en insuline se situent généralement entre 0,5 et

1,0 unité/kg/jour. Dans le cadre d'un traitement à posologie prandiale, NovoRapid® peut répondre à 50 à 70 % de ces besoins 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 asparte) doit être administré par voie sous-cutanée dans la paroi abdominale, la cuisse, le haut du bras, la région deltoïdienne ou la région fessière. Il faut changer de point d'injection dans la même région du corps d'une fois à l'autre. NovoRapid® conserve son début d'action plus rapide et sa durée d'action plus courte quel que soit le point d'injection utilisé (abdomen, cuisse, haut du bras). Comme pour toutes les insulines, la durée de l'effet varie selon la dose, le point d'injection, le débit sanguin, la température et le niveau d'activité physique.

Il est nécessaire d'inspecter visuellement les médicaments parentéraux avant l'administration pour y déceler la présence de particules ou d'un changement de couleur, lorsque la solution et le contenant le permettent. NovoRapid® ne doit jamais être utilisé s'il est devenu visqueux (épais) ou trouble; il doit seulement être utilisé si le liquide est limpide et incolore. NovoRapid® ne doit pas être administré après la date de péremption.

Si NovoRapid® est mélangé avec une insuline à action intermédiaire ou prolongée, il doit être aspiré dans la seringue en premier. L'injection doit être administrée immédiatement après le mélange. NovoRapid® ne doit pas être mélangé avec un analogue de l'insuline à action prolongée. Les effets découlant du mélange de NovoRapid® avec des préparations d'insuline d'origine animale ou humaine produites par d'autres fabricants n'ont pas été étudiés. Cette pratique n'est pas recommandée.

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

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 le réservoir doivent être changés 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.

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

Par mesure de précaution, les patients devraient avoir avec eux une seringue de rechange et de l'insuline additionnelle en cas de perte ou de bris du dispositif d'injection d'insuline.

HYPOGLYCÉMIE ET TRAITEMENT EN CAS DE SURDOSE

Une hypoglycémie peut se produire à la suite d'une dose excessive d'insuline par rapport aux aliments consommés, à la dépense énergétique ou aux deux. L'omission d'un repas ou une activité physique

intense et imprévue peut causer une hypoglycémie. Les symptômes de l'hypoglycémie peuvent apparaître de façon soudaine. Ils peuvent comprendre des sueurs froides, une peau pâle et froide, de la fatigue, de la nervosité et des tremblements, de l'anxiété, un épuisement une faiblesse inhabituels, de la confusion, des difficultés de concentration, de la somnolence, une faim excessive, des troubles de la vision, des maux de tête, des nausées et des palpitations. Une hypoglycémie grave peut entraîner un évanouissement ou des convulsions, et se révéler fatale.

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

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

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

MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Mode d'action

La principale activité de 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 en inhibant 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, ce qui favorise une absorption plus rapide et donc une action plus rapide. L'insuline aspartate est conçue pour être semblable à l'insuline humaine à tous les autres points de vue. NovoRapid[®] présente une efficacité équivalente à l'insuline humaine ordinaire sur une base molaire.

NovoRapid[®] procure une action hypoglycémiant plus rapide et plus prononcée que l'insuline humaine ordinaire en raison de son absorption plus rapide à partir du point d'injection.

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

Chez les patients diabétiques, la glycémie postprandiale est reconnue comme un indice des taux d'A1c. De plus, une mauvaise maîtrise de la glycémie postprandiale est un facteur de risque indépendant pour la morbidité et la mortalité chez les personnes diabétiques. Cela a été démontré pour la mortalité en général, les maladies cardiovasculaires ainsi que les décès associés à ces maladies. Étant donné que les maladies cardiovasculaires sont la cause de décès la plus fréquente chez les personnes diabétiques, la maîtrise de la glycémie postprandiale est maintenant reconnue comme un critère d'évaluation clinique important du succès d'un traitement du diabète.

Chez les patients diabétiques, une régulation métabolique optimisée retarde l'apparition des complications tardives du diabète et en ralentit l'évolution. Par conséquent, il est recommandé d'optimiser

la régulation métabolique, notamment par la surveillance de la glycémie.

Pharmacodynamique

NovoRapid[®] (insuline asparte) procure une action régulatrice plus rapide et plus prononcée que l'insuline humaine ordinaire en raison 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.

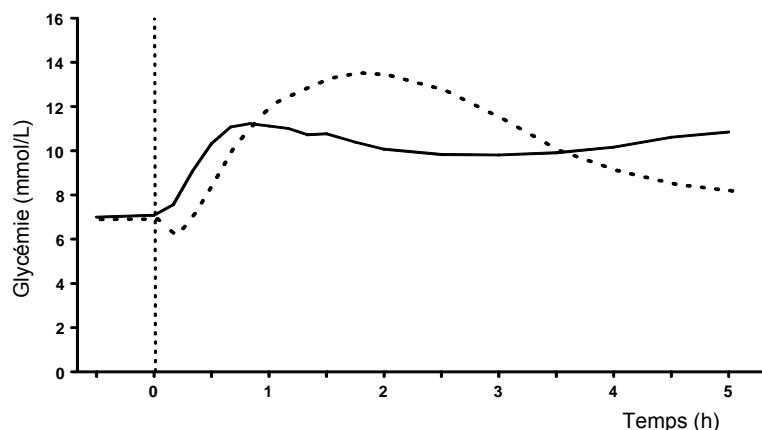


Figure 1 : Glycémie moyenne après une dose sous-cutanée unique préprandiale (0,15 U/kg) de NovoRapid[®] injectée immédiatement avant un repas (trait continu) ou d'insuline humaine ordinaire administrée 30 minutes avant un repas (trait hachuré) chez 22 patients atteints du diabète de type 1

L'évolution de la glycémie moyenne illustrée dans la figure ci-dessus montre que la maîtrise de la glycémie postprandiale obtenue avec NovoRapid[®] est supérieure à celle obtenue avec l'insuline humaine durant les 4 heures suivant l'administration. Cette observation est confirmée par le fait que l'amplitude des oscillations glycémiques postprandiales est significativement moindre avec NovoRapid[®] qu'avec l'insuline humaine ordinaire ($p = 0,015$).

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 asparte (IAsp) à celles d'une dose unique d'insuline humaine soluble (IH), toutes deux de 0,3 U/kg par voie sous-cutanée, chez des patients âgés atteints du 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 asparte et de l'insuline humaine chez les personnes âgées correspondaient à celles observées chez des sujets en bonne santé et chez des sujets diabétiques moins âgés. Toutefois, même si aucun problème lié à l'innocuité n'a été observé, il peut être nécessaire d'effectuer une surveillance attentive de la glycémie et d'ajuster les doses d'insuline, y compris de l'insuline asparte, chez les patients âgés.

Enfants et adolescents (2 à 17 ans) :

La maîtrise 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 à partir 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 chez 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 ordinaire (voir les figures 1 et 2). La biodisponibilité relative de NovoRapid® par rapport à l'insuline humaine ordinaire 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 atteint sa concentration sérique maximale au moins deux fois plus rapidement que l'insuline humaine ordinaire. En moyenne, le délai médian pour atteindre la concentration sérique maximale était de 40 à 50 minutes pour NovoRapid® et de 80 à 120 minutes pour l'insuline humaine ordinaire. La variabilité intra-individuelle du délai de la concentration maximale était nettement moindre avec NovoRapid® qu'avec l'insuline humaine ordinaire.

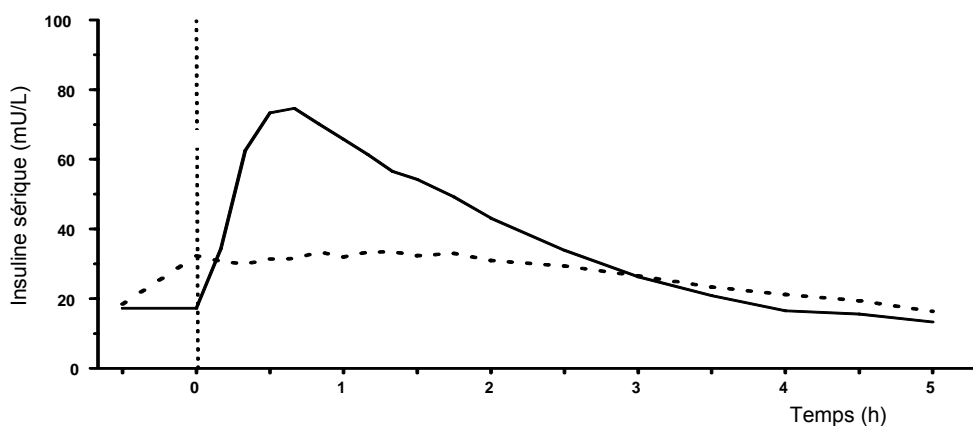


Figure 2 : Concentration moyenne d'insuline sérique après une dose unique sous-cutanée préprandiale (0,15 U/kg de poids corporel) de NovoRapid® injectée immédiatement avant un repas (trait continu) ou d'insuline humaine ordinaire administrée par voie sous-cutanée 30 minutes avant un repas (trait hachuré) chez 22 patients atteints du diabète de type 1

La pharmacocinétique observée après une dose unique de 0,15 U/kg de NovoRapid® injectée

immédiatement avant un repas standard et celle de l'insuline humaine ordinaire administrée 30 minutes avant un repas standard ont été comparées chez des sujets atteints de diabète de type 1 (figure 3 ci-dessus). NovoRapid® était rapidement absorbé après une administration sous-cutanée. Il y avait une différence significative entre les C_{max} de NovoRapid® et de l'insuline humaine ordinaire (concentrations maximales 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, soit 60 minutes.

Chez les sujets en santé, les différences pharmacocinétiques entre NovoRapid® et l'insuline humaine ordinaire étaient maintenues indépendamment du point d'injection (abdomen, cuisse ou région deltoïdienne).

Lorsqu'on le compare à l'insuline humaine ordinaire sur une base équimolaire, NovoRapid® produit une meilleure maîtrise de la glycémie postprandiale, comme le montre l'évolution de la glycémie durant les 4 premières heures suivant un repas (figure 1). Lorsque l'insuline aspartate est administrée par injection dans l'abdomen, elle commence à agir 10 minutes plus tard. Son effet atteint un maximum entre 1 et 3 heures après une injection sous-cutanée. Sa durée d'action est de 3 à 5 heures par comparaison avec 5 à 8 heures pour l'insuline humaine ordinaire. Au cours de cette étude, les sujets ont été maintenus sous perfusion à partir du 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 patients atteints du diabète de type 1. Après un traitement de 4 semaines, les cas de glycémie à l'extérieur de l'intervalle normal (4 à 7 mmol/L ou 72 à 126 mg/dL) étaient significativement moins nombreux avec NovoRapid® qu'avec l'insuline humaine ordinaire.

L'absorption (ASC) et le $t_{max(ins.)}$ étaient indépendants du point d'injection sous-cutanée quand NovoRapid® était administré dans l'abdomen, la région deltoïdienne ou la cuisse. Par contre, la $C_{max(ins.)}$ était significativement plus élevée sur le plan statistique après une injection dans l'abdomen plutôt que dans la cuisse.

Distribution : L'insuline aspartate a une faible capacité de fixation aux protéines plasmatiques, soit 0 à 9 %. Une analyse de la fixation compétitive aux récepteurs de cellules HepG2 confluentes a permis d'explorer l'affinité relative de l'insuline aspartate et de l'insuline humaine pour le récepteur de l'insuline. Il n'y avait pas de différence dans leur affinité. Celle de l'insuline aspartate pour le récepteur de l'insuline se situait à 92,2 % (IC à 95 % : 82,0 à 103,7 %) de celle de l'insuline humaine avec les cellules HepG2 et à 92 % de celle de l'insuline humaine avec les récepteurs solubilisés.

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

Ces études démontrent que l'insuline aspartate possède des propriétés biologiques presque identiques à celles de l'insuline humaine, y compris 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 : La régulation métabolique à long terme, mesurée par l'A1c, a été évaluée chez 882 et 1 065 patients atteints du diabète de type 1 dans le cadre de deux études différentes avec posologie prandiale. La régulation métabolique à long terme était significativement meilleure avec NovoRapid® qu'avec l'insuline humaine ordinaire après un traitement de 6 mois, les valeurs de l'A1c étant de $7,78 \pm$

0,03 % avec NovoRapid® et de $7,93 \pm 0,05$ % ($p < 0,01$) avec l'insuline humaine ordinaire 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 a été obtenue sans augmentation du risque d'épisodes hypoglycémiques.

Chez 182 patients atteints du diabète de type 2 et 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 ordinaire quant à la régulation métabolique, évaluée par la dose d'insuline (injectée à l'heure des repas et NPH).

Selon toute vraisemblance, les produits de dégradation (métabolites) de NovoRapid® sont des acides aminés naturels et des peptides qui sont par la suite métabolisés ou intégrés à des protéines du patient, 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 humaine. Aucun des métabolites produits par clivage n'est actif.

Élimination : Après l'administration sous-cutanée, l'insuline asparte était éliminée plus rapidement que l'insuline humaine ordinaire, avec une demi-vie apparente moyenne de 81 minutes comparativement à 141 minutes pour l'insuline humaine ordinaire. 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 ordinaire ont été étudiées chez 9 enfants âgés de 6 à 12 ans et 9 adolescents âgés de 13 à 17 ans, tous atteints du diabète de type 1. Les différences relatives des propriétés pharmacocinétiques et pharmacodynamiques entre NovoRapid® et l'insuline humaine ordinaire 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'insuline asparte 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 asparte 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 atteinte plus rapidement avec l'insuline asparte. Comme chez les sujets plus jeunes atteints de diabète de type 2, le t_{max} de l'insuline asparte peut être un peu plus long chez les sujets âgés, mais il demeure néanmoins significativement plus court que celui de l'insuline humaine.

Sexe : Aucune différence significative n'a été relevée lors d'une étude sur la pharmacocinétique chez des patients atteints du diabète de type 2. De plus, aucune différence significative sur le plan de l'efficacité, mesurée par l'A1c, n'a été constatée entre les sexes au cours d'une étude portant sur des sujets atteints du diabète de type 1.

Race : Aucune différence d'efficacité en ce qui a trait à la maîtrise de la glycémie, mesurée par l'A1c, ou d'innocuité en ce qui a trait aux effets indésirables n'a été relevée entre les patients afro-américains, hispaniques et de race blanche.

Insuffisance hépatique : Certaines études sur l'insuline humaine ont montré des taux sanguins d'insuline accrus chez les patients présentant une 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 d'effectuer une surveillance attentive de la glycémie et d'ajuster les doses d'insuline, y compris de NovoRapid[®], chez les patients présentant une insuffisance hépatique. Consultez la section MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Fonctions hépatique, biliaire et pancréatique.

Insuffisance rénale : Certaines études sur l'insuline humaine ont montré des taux sanguins d'insuline accrus chez les patients présentant une 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 l'ASC et la C_{max} n'a été observé pour NovoRapid[®]. Toutefois, l'étude ne comptait que deux patients atteints d'une insuffisance rénale grave (<30 mL/min). Il peut être nécessaire d'effectuer une surveillance attentive de la glycémie et d'ajuster les doses d'insuline, y compris de NovoRapid[®], chez les patients présentant une insuffisance rénale. Consultez la section MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Fonction rénale.

ENTREPOSAGE ET STABILITÉ

NovoRapid[®] (insuline asparte) doit être conservé entre 2 et 10 °C (au réfrigérateur), loin du congélateur. Ne le congélez pas. Ne l'exposez pas à une chaleur excessive. NovoRapid[®] doit être conservé dans son emballage afin de protéger l'insuline de la lumière.

Afin de protéger l'insuline de la lumière, laissez le capuchon en place lorsque NovoRapid[®] FlexPen[®] n'est pas utilisé.

Les fioles de NovoRapid[®], les cartouches Penfill[®] et les stylos FlexPen[®] en cours d'utilisation ou transportés à titre de rechange peuvent être conservés à une température inférieure à 30 °C pour une période allant jusqu'à quatre semaines. Ne conservez pas NovoRapid au réfrigérateur[®] lorsqu'il est en cours d'utilisation.

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

NovoRapid[®] ne doit pas être utilisé s'il a été congelé.

INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION

Penfill[®]/ FlexPen[®]/ InnoLet[®] : Les aiguilles et NovoRapid[®] Penfill[®]/FlexPen[®]/InnoLet[®] ne doivent pas être partagés. La cartouche ne doit pas être remplie de nouveau.

NovoRapid[®] ne doit pas être utilisé s'il n'a pas une apparence limpide et incolore.

NovoRapid[®] ne doit pas être utilisé s'il a été congelé.

Penfill[®]/FlexPen[®]/InnoLet[®] : Le patient doit être informé qu'il doit jeter l'aiguille après chaque injection.

NovoRapid[®] peut être utilisé dans une pompe à perfusion d'insuline (perfusion sous-cutanée continue d'insuline). L'évaluation des tubulures dont la surface interne est en polyéthylène ou en polyoléfine indique qu'elles peuvent être utilisées avec ce type de pompe.

Penfill[®]/FlexPen[®]/InnoLet[®] : En cas d'urgence (hospitalisation ou mauvais fonctionnement d'un stylo), NovoRapid[®] peut être aspiré d'une cartouche, de FlexPen[®] ou de InnoLet[®] au moyen d'une seringue pour insuline de 100 U.

FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

NovoRapid[®] (insuline asparte) est offert en fioles de 10 mL, en cartouches Penfill[®] et en stylos jetables NovoRapid[®] FlexPen[®] de 3 mL.

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

Un mL de solution contient 100 unités d'insuline asparte (ce qui équivaut à 3,5 mg).

Le format offert pour les fioles est de 1 x 10 mL.

Toutes les autres présentations sont offertes en emballages de 1 x 3 mL, 5 x 3 mL et 10 x 3 mL.

Ingrédients non médicinaux : chlorure de sodium, glycérol, 3-méthylphénol, phénol, phosphate disodique dihydraté, eau pour injection et solution de chlorure de zinc. De l'hydroxyde de sodium 2N ou de l'acide chlorhydrique peuvent être ajoutés pour ajuster le pH.

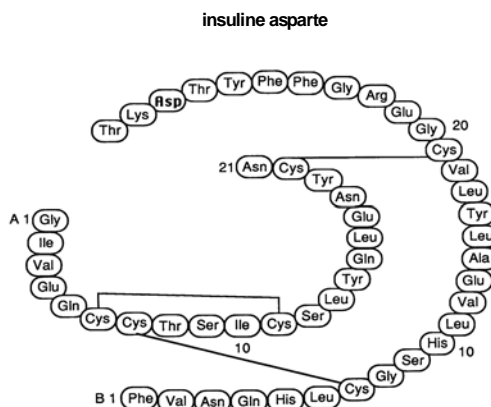
PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Substance pharmaceutique

Dénomination commune :	Insuline asparte
Nom chimique :	Analogue de l'insuline humaine ordinaire asp B28
Formule moléculaire et masse moléculaire :	$C_{256}H_{381}N_{65}O_{79}S_6$ et 5 825,8 g/mole L'insuline asparte est un analogue de l'insuline humaine dans lequel l'acide aminé proline à la position B28 a été remplacé par l'acide aspartique.

Structure moléculaire 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 de 25 mg/mL ou plus dans les solutions aqueuses dont le pH est inférieur à 3,5 ou supérieur à 6,5

Absorption :

- substance hygroscopique; elle 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 ordinaire.

Caractéristiques du produit

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

ESSAIS CLINIQUES

Maîtrise de la glycémie générale et postprandiale : Chez les patients diabétiques, NovoRapid® diminue la glycémie postprandiale et améliore l'équilibre glycémique global en réduisant de façon significative le taux d'A1c, comme le montrent les résultats de deux études multicentriques, ouvertes, à répartition aléatoire et avec groupes parallèles, d'une durée de six mois. La régulation métabolique, mesurée par l'A1c, a été évaluée chez 882 et 1 065 patients atteints du diabète de type 1 dans le cadre de deux études différentes avec posologie prandiale. Après six mois de traitement, NovoRapid® a amélioré de façon significative la régulation métabolique comparativement à l'insuline humaine ordinaire. Dans le cadre de la première étude, les taux d'A1c étaient de $7,78 \pm 0,03$ % avec NovoRapid® et de $7,93 \pm 0,05$ % ($p < 0,01$) pour l'insuline humaine ordinaire. Dans l'autre étude, ils étaient respectivement de $7,88 \pm 0,03$ % et de $8,00 \pm 0,04$ % ($p < 0,02$). L'amélioration de la maîtrise de la glycémie avec NovoRapid® était accompagnée d'une baisse significative de la glycémie postprandiale après chaque repas, comparativement à l'insuline humaine ordinaire, 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 ordinaire, la baisse étant de $-1,46$ mmol/L dans la première étude et de $-1,15$ mmol/L dans l'autre; $p < 0,0001$.

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'A1c pendant 3 ans (taux de $7,97 \pm 0,11$ %) sans augmentation du risque de réactions hypoglycémiques.

Diabète de type 1 :

Perfusion sous-cutanée continue d'insuline – Pompe :

Une étude ouverte, à répartition aléatoire, avec groupes parallèles et d'une durée de 16 semaines ($n = 118$) a été menée chez des patients atteints de diabète de type 1⁴ dans le but de comparer l'utilisation de NovoRapid® et de Humalog® (insuline lispro) au cours d'une perfusion sous-cutanée continue d'insuline à l'aide d'une pompe externe. La maîtrise de la glycémie (mesurée par l'A1c) et les taux d'hypoglycémie étaient comparables. Les patients atteints de diabète de type 2 ont également été étudiés dans le cadre d'une étude clinique ouverte, à répartition aléatoire, avec groupes parallèles et d'une durée de 24 semaines ($n = 127$). Lors de cette étude, 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. La réduction de l'A1c et les taux d'hypoglycémie étaient comparables. Dans cette étude où l'on comparait NovoRapid® à Humalog®, les taux d'événements liés à une obturation ou un blocage étaient similaires.

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 1. 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'A1c était différent pour ces deux groupes de femmes (≤ 8 % contre ≤ 12 % respectivement). Les femmes qui n'étaient pas enceintes au départ étaient retirées de l'étude si leur taux

d'A1C 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'A1c inférieur à 8 %. Les proportions de patientes qui ont atteint différentes valeurs cibles d'A1c avec NovoRapid® sont indiquées dans le tableau suivant.

Résumé des taux d'A1c (%) selon l'état de grossesse au moment de la sélection – Population (ITT_{enceinte})

Nombre de patientes	Enceintes à la sélection			Enceintes après la sélection			Population ITT enceinte		
	P	N	%	P	N	%	P	N	%
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 patientes pour lesquelles une mesure de l'A_{1c} a été prise lors de la visite

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

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

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

Tous les épisodes d'hypoglycémie survenus en cours de traitement durant la grossesse, selon le traitement, l'état de grossesse au moment de la sélection et le trimestre – Population ITT enceinte

		P	N	IAsp + NPH (%)	É	Taux
Majeure	Enceintes à la sélection					
	1. trimestre	113	19	(16,8)	34	5,2
	2. trimestre	113	22	(19,5)	44	1,3
	3. trimestre	113	9	(8,0)	20	1,0
	Enceintes après la sélection					
	1. trimestre	44	5	(11,4)	7	0,8
	2. trimestre	44	5	(11,4)	7	0,7
	3. trimestre	44	1	(2,3)	1	0,2
	Toutes les femmes					
	1. trimestre	157	24	(15,3)	41	2,7
	2. trimestre	157	27	(17,2)	51	1,2
	3. trimestre	157	10	(6,4)	21	0,8
Mineure	Enceintes à la sélection					
	1. trimestre	113	97	(85,8)	907	138,4
	2. trimestre	113	98	(86,7)	2 992	90,9
	3. trimestre	113	85	(75,2)	1 639	83,7
	Enceintes après la sélection					
	1. trimestre	44	40	(90,9)	607	69,3
	2. trimestre	44	33	(75,0)	672	68,1
	3. trimestre	44	27	(61,4)	380	67,4
	Toutes les femmes					
	1. trimestre	157	137	(87,3)	1 514	98,9
	2. trimestre	157	131	(83,4)	3 664	85,7
	3. trimestre	157	112	(71,3)	2 019	80,1
Symptômes seulement	Enceintes à la sélection					
	1. trimestre	113	32	(28,3)	154	23,5
	2. trimestre	113	40	(35,4)	407	12,4
	3. trimestre	113	34	(30,1)	256	13,1
	Enceintes après la sélection					
	1. trimestre	44	24	(54,5)	85	9,7
	2. trimestre	44	15	(34,1)	118	12,0
	3. trimestre	44	11	(25,0)	35	6,2
	Toutes les femmes					
	1. trimestre	157	56	(35,7)	239	15,6
	2. trimestre	157	55	(35,0)	525	12,3
	3. trimestre	157	45	(28,7)	291	11,5
Inclassable	Enceintes à la sélection					
	1. trimestre	113	4	(3,5)	11	1,7
	2. trimestre	113	9	(8,0)	58	1,8
	3. trimestre	113	6	(5,3)	34	1,7
	Enceintes après la sélection					
	1. trimestre	44	4	(9,1)	6	0,7
2. trimestre	44	4	(9,1)	6	0,6	
3. trimestre	44	3	(6,8)	27	4,8	

P : Nombre de femmes dans la population

N : Nombre de femmes ayant des épisodes d'hypoglycémie

‰: Proportion des femmes ayant des épisodes d'hypoglycémie dans la population

É : Nombre d'épisodes d'hypoglycémie

Taux : Nombre d'épisodes d'hypoglycémie 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'étude clinique sur NovoRapid® sont conformes à ceux des études publiées sur le traitement du diabète de type 1 par l'insuline humaine dans un contexte clinique similaire.

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 ordinaire (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 humaine.

Chez 182 patients atteints du diabète de type 2 et 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 ordinaire quant à la régulation métabolique, évaluée par la dose d'insuline (injectée à l'heure des repas et NPH).

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 aspartate (IAsp) et d'une dose unique d'insuline humaine soluble (IH), toutes deux de 0,3 U/kg et administrées par voie sous-cutanée, chez 19 patients âgés de 65 à 83 ans (âge moyen : 70 ans) et atteints du diabète de type 2. L'IAsp a été absorbée 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 avec l'IAsp était plus importante que pour l'IH jusqu'à environ 300 minutes après l'injection, mais elle avait tendance à être plus faible qu'avec l'IH de 300 à 600 minutes après l'injection. La réponse pharmacodynamique à une dose unique d'IAsp et à une dose unique d'IH, toutes deux de 0,3 UI/kg, 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 sur le profil de la vitesse de perfusion du glucose (VPG), a été significativement plus élevé ($p = 0,0039$) et a eu lieu environ 83 minutes plus tôt avec l'IAsp qu'avec l'IH ($p < 0,0001$). L'aire sous les profils de 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 du diabète de type 2, même si un temps légèrement plus long pour atteindre la concentration maximale d'insuline a été observé comparativement aux sujets plus jeunes atteints également du diabète de type 2.

Association avec un analogue de l'insuline basale à action prolongée : Dans le cadre d'une étude ouverte, avec 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 la maîtrise de la glycémie comparativement à un traitement basé sur l'insuline humaine ordinaire et l'insuline NPH. Après 18 semaines de traitement, les taux moyens d'A1c 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 moins élevée avec l'association NovoRapid®/insuline détémir qu'avec l'association insuline humaine ordinaire/insuline NPH (7,81 mmol/L contre 7,87 mmol/L;

$p < 0,001$), avec une variabilité intra-individuelle de la glycémie significativement moindre ($p < 0,001$). L'amélioration de la maîtrise de la glycémie était accompagnée d'une baisse significative du risque d'épisodes d'hypoglycémie nocturnes (le risque relatif a diminué de 55 %; IC à 95 % : 0,35 à 0,58; $p < 0,001$) et du poids corporel ($p < 0,001$).

Hypoglycémie : Dans le cadre d'une étude multinationale croisée, à double insu, à répartition aléatoire et d'une durée de 16 semaines, menée chez des patients atteints de diabète de type 1 ($n = 156$, A1c $\leq 9,0$ %), la fréquence des épisodes d'hypoglycémie majeure nocturnes était 72 % plus faible avec NovoRapid[®] qu'avec l'insuline humaine ordinaire (0,067 contre 0,225 épisode/mois, risque relatif de 0,28 [IC à 95 % : 0,13 à 0,59]; $p = 0,001$). L'insuline NPH était utilisée comme insuline basale et administrée une ou deux fois par jour, selon les besoins. En outre, NovoRapid[®] a réduit de façon significative (de 7 %) la fréquence des épisodes d'hypoglycémie mineure comparativement à l'insuline humaine ordinaire (2,98 contre 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 d'hypoglycémie majeure n'est pas significative. NovoRapid[®] a permis de réduire la fréquence des épisodes d'hypoglycémie tout en assurant une maîtrise glycémique globale. Le taux moyen d'A1c est demeuré constant, soit 7,69 % pour NovoRapid[®] et 7,65 % pour l'insuline humaine ordinaire (NS). NovoRapid[®] a également permis d'obtenir des valeurs de glycémie significativement moins élevées qu'avec l'insuline humaine ordinaire 90 minutes après le déjeuner ($p = 0,0001$) et 90 minutes après le souper ($p = 0,023$).

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

PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

Données animales

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

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

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

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

Un dosage biologique dans des cellules adipeuses libres a permis d'établir que l'activité de l'insuline

aspartate était de 102,7 % (intervalle de confiance à 95 % : 99,6 à 105,8 %) relativement à celle de l'insuline humaine standard. Ainsi, l'activité de l'insuline aspartate n'est pas significativement différente de celle de l'insuline humaine dans les cellules adipeuses libres.

Les dosages biologiques effectués démontrent que l'activité de l'insuline aspartate est égale à celle de l'insuline humaine

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

Test	Insuline aspartate/ 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 rat anesthésié	1,10 et 100 U/kg IV, IH : 1,10 et 100 UI/kg IV	Aucun effet
Systèmes cardiovasculaire et respiratoire chez le porc anesthésié	0,4; 1,0 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

Test	Insuline aspartate/ Insuline humaine (IH)	Résultats
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

Aucune différence significative n'a été relevée lors d'une étude sur la pharmacocinétique chez des patients atteints du diabète de type 2. Aucune différence significative sur le plan de l'efficacité, mesurée par l'A1c, n'a été observée entre les deux sexes lors d'une étude portant sur des sujets atteints du diabète de type 1.

Aucune différence d'efficacité en ce qui a trait à la maîtrise de la glycémie, mesurée par l'A1c, ou d'innocuité en ce qui a trait aux effets indésirables n'a été relevée entre les patients afro-américains, hispaniques et de race blanche.

TOXICOLOGIE

Toxicité aiguë :

Tableau 1 : Résultats des études sur la toxicité aiguë de l'insuline aspartate

Espèce, souche, voie d'administration	(M+F) Animaux par groupe	Doses (U/kg)	Résultats
Souris, NMRI, SC	5 + 5	0; 62,5; 250; 1 000; 4 000	Dose non mortelle la plus élevée : 4 000 U/kg chez les mâles et 250 U/kg chez les femelles.
Souris, CD1, SC	5 + 5	0; 62,5; 250; 1 000; 4 000	Dose non mortelle la plus élevée : 4 000 U/kg
Souris, NMRI, IV	5 + 5	0; 62,5; 250; 1 000; 4 000	Dose non mortelle la plus élevée : 4 000 U/kg chez les mâles et 1 000 U/kg chez les femelles
Rat S.D. SC	5 + 5	0; 62,5; 250, 1 000, 4 000	Dose non mortelle la plus élevée : 4 000 U/kg
Rat S.D. SC	5 + 5	0; 62,5; 250; 1 000; 2 000.	Dose non mortelle la plus élevée : 2 000 U/kg
Rat S.D. SC	5 + 5	0; 62,5; 250; 1 000; 4 000	Dose non mortelle la plus élevée : 4 000 U/kg
Rat S.D. IV	5 + 5	0; 62,5; 250; 1 000; 4 000	Dose non mortelle la plus élevée : 4 000 U/kg
Chien, beagle, SC	1 + 1	4, 8, 16, 32, 64 64 (ancien processus)	Dose non mortelle la plus élevée : 64 U/kg À part l'hypoglycémie, aucun signe ou changement associé au traitement

Les résultats des tests de toxicité aiguë chez les rongeurs sont dominés par des rapports de convulsions

non mortelles et de ptose, les deux attribués à l'hypoglycémie. Les effets observés étaient ceux prévus pour des doses élevées d'insuline.

Toxicité à long terme :

Tableau 2 : Résultats des études sur la toxicité à long terme de l'insuline asparte

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

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

Cancérogénicité :

Aucune étude sur la cancérogénicité de NovoRapid® (insuline asparte) n'a été effectuée. Une série d'études animales de longue durée (notamment 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 ordinaire. Des études *in vitro* ont démontré que l'activité mitogène de NovoRapid® ne diffère pas de celle observée avec l'insuline humaine ordinaire. Par ailleurs, des études animales sur le potentiel mutagène de NovoRapid® et de l'insuline humaine ordinaire n'ont pas révélé de différence entre les deux produits.

Mutagénicité :

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'est 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, W.C., 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); 439-44.
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. Dans : Pickup, J.C. et Williams, G. (éditeurs). *Textbook of Diabetes*. Oxford, 1997; 69.1-69.12.
7. Frier, B.M. Hypoglycaemia in diabetes mellitus. Dans : Pickup, J.C. et Williams, G. (éditeurs). *Textbook of Diabetes*. Oxford, 1997; 40.1-40.23.
8. Amiel, S.A. Insulin injection treatment and its complications. Dans : Pickup, J.C. et Williams, G. (éditeurs). *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., Comités directeurs et d'experts. Lignes directrices de pratique clinique 1998 de l'Association canadienne du diabète pour la prévention et le traitement du diabète au Canada. 1998; 159; S1-S29.
11. Duckworth, W.C. Insulin degradation: mechanisms, products, and significance. *Endocrine Rev* 1988; 9:319-44.
12. Thomas, J.H. et coll. *Int J Biochem* 1983; 15:329-36.
13. Lee, V.H.L. Enzymatic barriers to peptide and protein absorption. *Crit Rev Ther Drug Carrier Syst* 1988; 5:69-97.
14. Clot, J.P. et coll. *FASEB J* 1990; 4:A2115, Résumé 2445.
15. Periello, G., Pampanelli, S., Porcellati, F., Avogaro, A., Bosi, E., Petrella, G., Squatrito, S., Furneri, S., Marra, S., Vitali, L., Previti, M. et 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: 606-11

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; 47:622-9.
17. Lignes directrices de pratique 2003 de l'Association canadienne du diabète pour la prévention et le traitement du diabète au Canada, Association canadienne du diabète. *Journal canadien du diabète* 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: 881-5
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: 335-9
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, P.D., 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: 762-70.
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): 583-8.
24. Home, P.D., Hallgren, P. Usadel, K.H., Sane, T., Faber, J., Grill, V., Friberg, H.H. Pre-meal insulin aspart compared with pre-meal soluble human insulin in type 1 diabetes. *Diabetes Research and Clinical Practice* 2006;71:131-9
25. Heller, S.R., Colagiuri, S., Vaaler, S., Wolffenbuttel, B.H.R., Koelendorf, K., Friberg, H.H., Windfeld, K., Lindholm, A. Hypoglycemia with insulin aspart: a double-blind randomized, crossover trial in subjects with type 1 diabetes. *Diabetic Medicine*, 21, 769-75, 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;21:769-75
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): résumé A667.
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): résumé A517.

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;110:214-9
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; 147:803-7
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): 469-76.
33. Hod, M., Damm, P., Kaaja R. et coll. Fetal and perinatal outcomes in type 1 diabetes pregnancy: a randomized study comparing insulin aspart with human insulin in 322 subjects. *American Journal of Obstetrics & Gynecology*, 2007.