

MONOGRAPHIE

Annexe D

Novolin[®]ge

Insuline biosynthétique humaine

Solution et suspension injectables

Norme du fabricant

Agent antidiabétique

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

Date de révision :
14 mars 2008

Numéro de contrôle de la présentation : 118452

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LES PROFESSIONNELS DE LA SANTÉ	3
RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT	3
DESCRIPTION	3
INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE.....	4
CONTRAINDICTION.....	5
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	5
EFFETS INDÉSIRABLES	8
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	11
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION	13
SURDOSAGE	17
MODE D’ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE.....	17
CONSERVATION ET STABILITÉ	19
FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT	20
 PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES.....	22
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES	22
ESSAIS CLINIQUES.....	23
PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE	24
TOXICOLOGIE	26
RÉFÉRENCES	28
 PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR.....	31

Novolin[®]ge

Insuline biosynthétique humaine

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LES PROFESSIONNELS DE LA SANTÉ

RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT

Tableau 1

Voie d'administration	Forme posologique et concentration	Ingrédients non médicinaux cliniquement importants
Novolin[®]ge Toronto Injection sous-cutanée, intramusculaire ou intraveineuse	Solution injectable, 3,5 mg (100 UI)	Chlorure de zinc, glycérol, 3-méthylphénol, hydroxyde de sodium et/ou acide chlorhydrique, eau pour injection
Novolin[®]ge NPH Injection sous-cutanée	Suspension injectable 3,5 mg (100 UI)	Chlorure de zinc, glycérol, 3-méthylphénol, phénol, phosphate disodique dihydraté, hydroxyde de sodium et/ou acide chlorhydrique, sulfate de protamine, eau pour injection
Novolin[®]ge 30/70 Novolin[®]ge 40/60 Novolin[®]ge 50/50 Injection sous-cutanée	Suspension injectable 3,5 mg (100 UI)	Chlorure de zinc, glycérol, 3-méthylphénol, phénol, phosphate disodique dihydraté, hydroxyde de sodium et/ou acide chlorhydrique, sulfate de protamine, eau pour injection <i>Pour obtenir une liste complète, veuillez consulter la section Formes posologiques, composition et conditionnement.</i>

DESCRIPTION

La substance active de Novolin[®]ge, l'insuline biosynthétique humaine, est un polypeptide dont la structure est identique à celle de l'insuline humaine naturelle. Elle est produite par la technique de l'ADN recombinant, avec *Saccharomyces cerevisiæ*.

INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE

L'utilisation de Novolin[®]ge (insuline biosynthétique humaine) est indiquée dans le cas suivant :

- le traitement des patients atteints de diabète qui ont besoin d'insuline pour lutter contre l'hyperglycémie.

Lorsque les patients atteints de diabète reçoivent des doses régulières et adéquates de Novolin[®]ge, qu'ils surveillent leur alimentation et entreprennent un programme de conditionnement physique, ils retrouvent leur capacité de métaboliser les glucides, les protéines et les lipides.

Le délai d'action de Novolin[®]ge, sa durée et son intensité maximale varient selon les préparations utilisées. Les chiffres qui suivent représentent des moyennes et varient selon les patients. Les caractéristiques standard de l'action de Novolin[®]ge sont les suivantes :

Novolin[®]ge Toronto (insuline injectable, biosynthétique humaine) est une solution d'insuline humaine transparente, incolore et neutre dont la durée d'action est courte. L'effet de Novolin[®]ge Toronto à la suite d'une injection sous-cutanée commence après environ 30 minutes; il est à son maximum de 2,5 à 5 heures après l'injection et cesse après 8 heures environ.

Novolin[®]ge NPH (insuline isophane, biosynthétique humaine) est une suspension neutre et trouble d'insuline isophane humaine dont la durée d'action est intermédiaire. L'effet de Novolin[®]ge NPH commence après environ 1,5 heure; il est à son maximum de 4 heures à 12 heures après l'injection et cesse après 24 heures environ.

Les préparations d'insuline prémélangée Novolin[®]ge (Novolin[®]ge 30/70, Novolin[®]ge 40/60 et Novolin[®]ge 50/50) sont des mélanges d'insuline biosynthétique humaine composés de Novolin[®]ge Toronto et de Novolin[®]ge NPH dans des proportions correspondant au ratio indiqué dans le nom du produit. Les préparations d'insuline prémélangée Novolin[®]ge sont des insulines à double action. Leur préparation, biphasique, contient de l'insuline à action rapide et de l'insuline à action intermédiaire. Ces mélanges se présentent sous la forme d'une suspension trouble et neutre, et leur durée d'action est intermédiaire. L'intensité de l'effet initial dépend de la quantité de Novolin[®]ge Toronto que contient le mélange. L'effet des mélanges de Novolin[®]ge Toronto commence après environ 30 minutes; il est maximal de 2 heures à plus ou moins 12 heures après l'injection et cesse après environ 24 heures. Les préparations d'insuline prémélangée sont administrées une ou deux fois par jour lorsqu'on recherche un effet rapide et plus prolongé.

L'insuline Novolin[®]ge NPH en fiole peut être mélangée avec l'insuline Novolin[®]ge Toronto afin de répondre aux exigences de traitement déterminées par le médecin pour chaque patient.

Seul Novolin[®]ge Toronto, administré par voie intraveineuse, devrait être utilisé en cas d'urgence, notamment lors de précoma ou de coma diabétique, et lorsque des patients atteints de diabète subissent une intervention chirurgicale (consulter également la section *Contre-indications*).

Gériatrie :

Aucune donnée n'est disponible.

Pédiatrie :

Aucune donnée n'est disponible.

CONTRAINDICTION

- Les patients qui présentent une hypersensibilité connue à l'insuline humaine ou à l'un des ingrédients de la préparation de cette dernière ou des composants du récipient. Pour obtenir une liste complète, veuillez consulter la section *Formes posologiques, composition et conditionnement* de la monographie.
- Lors d'épisodes d'hypoglycémie.
- Les préparations d'insuline prémélangée Novolin[®]ge NPH (insuline isophane, biosynthétique humaine) et Novolin[®]ge (insuline biosynthétique humaine) ne doivent jamais être administrées par voie intraveineuse ou intramusculaire.
- Les préparations d'insuline prémélangée Novolin[®]ge NPH (insuline isophane, biosynthétique humaine) et Novolin[®]ge (insuline biosynthétique humaine) ne conviennent pas au traitement du coma diabétique.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Mises en garde et précautions importantes

- Novolin[®]ge Toronto ne doit pas être utilisé s'il ne paraît pas limpide et incolore. De plus, en raison du risque de précipitation dans les cathéters, il n'est pas recommandé d'utiliser Novolin[®]ge Toronto avec les pompes à insuline.
- Les suspensions d'insuline ne doivent jamais être administrées par voie intraveineuse.
- Les suspensions d'insuline ne doivent pas être utilisées avec les pompes à insuline.

Généralités

Comme pour toutes les insulines, la durée de l'effet des préparations d'insuline prémélangée Novolin[®]ge NPH, Novolin[®]ge Toronto et Novolin[®]ge peut varier entre les individus et chez un même individu selon la dose, le site d'injection, le débit sanguin, la température et le niveau d'activité physique.

Les suspensions d'insuline prémélangée de Novolin[®]ge NPH et de Novolin[®]ge ne doivent pas être utilisées si le précipité est d'apparence grumeleuse ou granuleuse, ou s'il s'est formé un dépôt de particules solides sur la paroi de la fiole ou de la cartouche. Ces suspensions d'insuline ne doivent pas non plus être utilisées si le contenu demeure clair après que la fiole ou la cartouche a été agitée soigneusement.

Afin d'éviter toute transmission de maladies, les cartouches Penfill[®], le dispositif d'injection d'insuline prérempli Novolin[®]ge FlexPen et le dispositif compact d'injection d'insuline prérempli Novolin[®]ge InnoLet ne doivent pas être utilisés par plus d'une personne.

L'insuline ne doit pas être utilisée après la date de péremption imprimée sur l'emballage.

Les personnes souffrant de stress ou d'une maladie peuvent voir leurs besoins en insuline augmenter. Dans ces situations, elles devraient communiquer avec leur médecin et suivre leur glycémie avec attention.

Une réaction à l'insuline, l'hypoglycémie, peut survenir si le patient prend une trop grande quantité d'insuline, s'il omet un repas ou si l'intensité de ses activités physiques est plus élevée qu'à l'habitude.

Les patients souffrant de diabète devraient toujours avoir avec eux quelques morceaux de sucre, des bonbons ou des biscuits afin de freiner la progression d'une éventuelle réaction hypoglycémique. Ils devraient également aviser leurs proches et leurs collègues de travail immédiats de leur état, et leur indiquer les mesures à prendre lors d'une réaction hypoglycémique, comme de ne pas donner à boire ou à manger à une personne inconsciente afin d'éviter tout risque d'étouffement.

L'administration de doses inadéquates ou l'interruption du traitement peuvent entraîner une hyperglycémie, en particulier chez les patients souffrant du diabète de type 1.

L'inadéquation des doses peut être causée par une maladie, une infection, une mauvaise alimentation, l'omission ou la mauvaise administration des doses d'insuline prescrites. Des analyses d'urine indiquant une concentration élevée de glucides et d'acétone signalent l'apparition d'une acidocétose. Les symptômes de cette affection (soif, diurèse élevée, perte d'appétit, fatigue, peau sèche, respiration rapide et profonde) apparaissent de façon graduelle, généralement sur une période de quelques heures ou de quelques jours. Si l'hyperglycémie n'est pas traitée, elle peut provoquer un coma diabétique ou la mort.

L'hypokaliémie fait partie des effets indésirables possibles de l'utilisation de toute insuline. Elle peut survenir chez les patients qui prennent des médicaments dans le but d'abaisser leur taux de potassium sanguin.

Il faut informer les patients dont la maîtrise de la glycémie est grandement améliorée, notamment par une insulinothérapie plus intensive, que les symptômes précurseurs de l'hypoglycémie ressentis habituellement peuvent changer.

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.

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

Les patients doivent être informés qu'ils doivent prendre des précautions afin d'éviter d'être victime d'une hypoglycémie en conduisant. Cela est particulièrement important pour les patients qui ont de la difficulté à détecter les symptômes avant-coureurs de l'hypoglycémie ou ceux qui sont fréquemment victimes d'hypoglycémie. Dans ces circonstances, il serait judicieux d'évaluer la capacité du patient de conduire un véhicule.

Toute modification aux doses d'insuline doit être effectuée avec prudence et sous surveillance médicale. Les changements de teneur, de fabricant, de type (p. ex. régulière, NPH, analogue), d'espèce (animale ou humaine) ou de méthode de fabrication (ADNr ou insuline d'origine animale) de l'insuline peuvent nécessiter un ajustement de la dose.

La présence de maladies concomitantes, notamment des infections, accroît les besoins du patient en insuline.

Endocrinien et métabolisme

Hypoglycémie

Dans certains cas (diabète présent depuis longtemps, maladie du système nerveux liée au diabète, traitement plus intensif ou prise de médicaments comme bêta-bloquants), la nature et l'intensité des symptômes avant-coureurs de l'hypoglycémie peuvent changer ou être moins prononcés.

L'hypoglycémie est l'effet indésirable le plus fréquent de l'insulinothérapie. Les réactions hypoglycémiques liées à la prise des préparations d'insuline prémélangée Novolin[®]ge NPH, Novolin[®]ge Toronto ou Novolin[®]ge sont généralement légères et faciles à traiter.

L'hypoglycémie grave peut entraîner une altération temporaire ou permanente des fonctions cérébrales et la mort.

Les changements apportés à l'insulinothérapie ou au style de vie, notamment au niveau de l'alimentation et des activités physiques, peuvent nécessiter une modification des doses d'insuline. L'administration de doses inadéquates ou l'interruption de l'insulinothérapie peuvent entraîner une hyperglycémie et une acidocétose. Une hyperglycémie grave et prolongée peut entraîner le coma diabétique et la mort.

Il est recommandé à tous les patients diabétiques de surveiller leur glycémie. L'hypoglycémie peut réduire la capacité du patient de se concentrer et de réagir, ce qui peut représenter un risque dans les situations qui requièrent de la vigilance, par exemple la conduite d'un véhicule ou l'utilisation de machinerie.

Hépatique/biliaire/pancréatique

Une altération de la fonction hépatique peut réduire les besoins en insuline.

Immunitaire

L'insuline humaine est connue pour être antigénique. De faibles taux d'anticorps sont produits chez la plupart des patients (jusqu'à 80 %). L'effet de ces anticorps sur la pharmacocinétique de l'insuline, notamment la liaison de l'insuline aux IgG dans le sérum, peut retarder l'atteinte des concentrations maximales d'insuline libre. Les anticorps peuvent avoir une réaction antigénique croisée tant pour l'insuline aspartate que pour l'insuline humaine.

Rénal

Une altération de la fonction rénale peut réduire les besoins en insuline.

Fonction sexuelle/reproduction

Aucune information n'existe sur la tératogénicité des produits à base d'insuline humaine.

Peau

Réaction allergique localisée

Comme avec les autres insulines, les patients peuvent présenter une rougeur, une enflure ou des démangeaisons au site d'injection. Ces réactions mineures disparaissent habituellement après quelques jours ou quelques semaines. Elles peuvent survenir si l'injection n'est pas effectuée correctement ou si le patient est allergique à l'insuline ou à l'un des excipients.

Une lipodystrophie peut survenir au site d'injection si on néglige d'effectuer une rotation des

points d'injection dans une zone donnée.

Réaction allergique généralisée

Les produits à base d'insuline humaine entraînent rarement des réactions allergiques généralisées. Au nombre de ces réactions, mentionnons : éruption cutanée généralisée, démangeaisons, sueurs, troubles gastro-intestinaux, œdème de Quincke, gêne respiratoire, palpitations, réduction de la tension artérielle et perte de conscience. Dans les cas graves de réactions allergiques généralisées, la vie du patient peut être en jeu, par exemple lorsqu'une réaction anaphylactique survient.

Populations particulières

Femmes enceintes :

Pendant la grossesse et l'allaitement, la prise en charge du diabète se révèle parfois difficile. Toutefois, un contrôle métabolique optimisé, à la fois pendant la grossesse et avant la conception, réduit les risques d'avortement spontané et de malformation du fœtus. Les femmes diabétiques qui sont enceintes ou qui désirent le devenir devraient consulter leur médecin. L'insuline présente dans le lait maternel n'est associée à aucun risque pour le nourrisson.

Femmes qui allaitent :

Aucune restriction n'est liée à l'utilisation des préparations d'insuline prémélangée Novolin[®]ge Toronto, Novolin[®]ge NPH ou Novolin[®]ge durant l'allaitement. L'insulinothérapie chez les femmes qui allaitent ne présente pas de risque pour le nourrisson. Toutefois, il est possible que la diète ou les doses des préparations d'insuline prémélangée Novolin[®]ge Toronto, Novolin[®]ge NPH ou Novolin[®]ge nécessitent un ajustement.

Pédiatrie :

Aucune donnée n'est disponible.

Gériatrie :

Aucune donnée n'est disponible.

Surveillance et essais de laboratoire

Chez les patients diabétiques, un contrôle métabolique optimisé retarde l'apparition des complications d'un diabète avancé et en ralentit l'évolution. Par conséquent, il est recommandé d'optimiser le contrôle métabolique, entre autres par la surveillance de la glycémie.

EFFETS INDÉSIRABLES

Aperçu des effets indésirables du médicament

Au début de l'insulinothérapie, des œdèmes et des troubles de la vision (vision floue) peuvent survenir. Ces effets sont habituellement temporaires.

À l'occasion, l'insuline ou l'agent de conservation utilisé dans la préparation peuvent causer une rougeur, une enflure ou des démangeaisons au site d'injection. Ces réactions sont souvent de nature non spécifique et temporaire. Dans de très rares cas, une lipotrophie ou une lipohypertrophie peuvent survenir au site d'injection. Les patients devraient effectuer une rotation des points d'injection afin d'éviter l'apparition de ces effets indésirables.

Si, de façon exceptionnelle, la rougeur au site d'injection se propage à tout le corps sous forme d'éruption cutanée ou d'ampoules, des soins médicaux immédiats sont requis. Cette situation est extrêmement rare avec l'utilisation de Novolin[®] **ge** (insuline biosynthétique humaine).

L'hypoglycémie est l'effet indésirable le plus fréquent. Elle peut se produire si la dose d'insuline est trop élevée par rapport aux besoins en insuline. La fréquence des cas d'hypoglycémie, notée lors des essais cliniques et après la commercialisation, varie selon la population de patients et les schémas posologiques. Par conséquent, il est impossible d'indiquer une fréquence de ces cas en particulier. Une hypoglycémie grave peut causer une perte de conscience ou des convulsions. Elle peut entraîner une altération temporaire ou permanente des fonctions cérébrales et même la mort.

Effets indésirables du médicament déterminés au cours des essais cliniques

Puisque les essais cliniques sont menés dans des conditions très particulières, les taux d'effets indésirables au 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 au médicament qui sont tirés d'essais cliniques s'avèrent utiles pour la détermination des événements indésirables liés aux médicaments et pour l'approximation des taux.

Des effets indésirables ont été rapportés dans trois études comparatives^(1,2,8). Dans l'une de ces études⁽¹⁾, un patient faisant partie du groupe de traitement Novolin[®] **ge** a ressenti de la douleur au site d'injection. Dans une autre étude⁽²⁾, deux patients du groupe de traitement Novolin[®] **ge** ont semblé présenter une allergie à l'insuline. Toutefois, les tests cutanés n'ont montré aucune réponse à Novolin[®] **ge** ou Novolin[®], insuline semi-synthétique (ss) humaine. Une personne traitée avec Novolin[®] **ge** a dû être hospitalisée en raison d'une acidocétose légère, mais elle s'est complètement rétablie après un traitement hospitalier. Dans une autre étude encore, sept patients traités avec Novolin[®] **ge** et deux patients traités avec Novolin[®] (ss) ont éprouvé des maux de tête. Leurs causes précises n'ont pas été établies. En outre, huit patients traités avec Novolin[®] **ge** et un patient traité avec Novolin[®] (ss) ont éprouvé une sensation de douleur et de brûlure après l'injection. Ces derniers résultats sont difficiles à interpréter puisqu'on les observe actuellement dans la pratique clinique. Ils ne sont pas liés à une réaction allergique à l'insuline, sauf dans le cas d'un patient dont le test à la protamine s'est révélé positif.

Effets indésirables du médicament, déterminés au cours des essais cliniques, peu courants

Aucun essai clinique mené dernièrement n'avait l'insuline humaine comme principal médicament expérimental. Toutefois, l'insuline humaine a été utilisée comme élément de comparaison ou médicament concomitant lors d'essais cliniques portant sur d'autres médicaments expérimentaux.

Le profil général des effets indésirables (fréquence, gravité et type) liés à l'insuline humaine au cours de ces essais cliniques n'a pas soulevé d'inquiétudes sur le plan de l'innocuité. Aucune concentration d'effets indésirables moins fréquents n'a été observée, et il n'a pas été nécessaire d'apporter de modifications aux principaux renseignements concernant l'innocuité.

Effets indésirables au médicament déterminés à la suite de la surveillance après commercialisation

Les effets indésirables qui suivent ont été observés après la commercialisation du médicament.

Troubles du métabolisme et de la nutrition

Rare (< 1/1000)

Modification de la glycémie : hypoglycémie/hyperglycémie

Hypoglycémie :

Les symptômes de l'hypoglycémie apparaissent généralement de façon soudaine. Ils peuvent inclure des sueurs froides, une peau pâle et froide, de la fatigue, de la nervosité et des tremblements, de l'anxiété, un épuisement inhabituel ou de la faiblesse, 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 causer une perte de conscience ou des convulsions. Elle peut entraîner une altération temporaire ou permanente des fonctions cérébrales et même la mort.

Hyperglycémie :

En général, les premiers symptômes de l'hyperglycémie apparaissent graduellement sur une période de quelques heures ou de quelques jours. Parmi ceux-ci, mentionnons 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 souffrant du diabète de type 1 entraînera éventuellement une acidocétose qui peut mettre la vie du patient en danger.

Troubles du système immunitaire

Peu fréquent (> 1/1000, < 1/100) – urticaire, éruption cutanée

Très rare (< 1/10 000) – réactions anaphylactiques

Les symptômes d'une hypersensibilité généralisée peuvent inclure : éruption cutanée généralisée, démangeaisons, sueurs, troubles gastro-intestinaux, œdème de Quincke, gêne respiratoire, palpitations, réduction de la tension artérielle et perte de conscience. Les réactions liées à une hypersensibilité généralisée peuvent mettre en jeu la vie du patient.

Troubles du système nerveux

Peu fréquent (> 1/1000, < 1/100) – neuropathie périphérique pour les insulines prémélangées Novolin[®]ge Toronto et Novolin[®]ge

Très rare (< 1/10 000) – neuropathie périphérique pour Novolin[®]ge NPH

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

Troubles de la vue

Peu fréquent (> 1/1000, < 1/100) – rétinopathie diabétique pour les insulines prémélangées Novolin[®]ge NPH et Novolin[®]ge

Très rare (< 1/10 000) – rétinopathie diabétique pour Novolin[®]ge Toronto

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

Très rare (< 1/10 000) – vision floue pour les insulines prémélangées Novolin[®]ge NPH et Novolin[®]ge

Peu fréquent (<1/10 000) – vision floue pour Novolin[®]ge Toronto

La vision peut devenir floue après l'instauration de l'insulinothérapie. Ces symptômes sont habituellement temporaires.

Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés

Peu fréquent (> 1/1000, < 1/100) - lipodystrophie

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

Troubles généraux et réactions au site d'injection

Peu fréquent (> 1/1000, < 1/100) – réactions au site d'injection

Certaines réactions peuvent survenir aux sites d'injection en cours d'insulinothérapie (rougeur, enflure, démangeaisons, douleur et hématome). La plupart de ces réactions sont habituellement temporaires et disparaissent lorsque le traitement est continu.

Peu fréquent (> 1/1000, < 1/100) - œdème

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

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Aperçu

Plusieurs médicaments interagissent avec le métabolisme du glucose. Le médecin traitant doit donc tenir compte de toutes les interactions possibles et devrait toujours interroger les patients au sujet des médicaments qu'ils prennent.

Les suspensions d'insuline ne doivent pas être ajoutées aux solutions pour perfusion. Les médicaments ajoutés à une solution d'insuline peuvent causer la dégradation de l'insuline, notamment s'ils contiennent des thiols ou des sulfites.

Toutefois, le mélange de Novolin[®]ge Toronto et de Novolin[®]ge NPH n'entraîne pas d'effet d'atténuation, de sorte que l'action très rapide de Novolin[®]ge Toronto est préservée.

Interactions médicament-médicament

L'inscription des médicaments dans le tableau qui suit s'appuie sur des interactions médicamenteuses observées ou sur des interactions possibles qui pourraient entraîner des conséquences graves, à savoir celles décrites dans les contre-indications.

Tableau 4 – Interactions médicament-médicament établies ou possibles

Classe de médicament	Référence	Effet	Commentaire clinique
Hypoglycémisants oraux, inhibiteur de la monoamine-oxydase (IMAO), bêta-bloquants non sélectifs, inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (ECA), salicylates, alcool, stéroïdes anabolisants et sulfamides	É	Peuvent réduire les besoins en insuline	Une surveillance de la concentration thérapeutique est recommandée
Contraceptifs oraux, diurétiques thiazidiques, glucocorticoïdes, hormones thyroïdiennes, bêta-sympathomimétiques, hormone de croissance, danazol	É	Peuvent augmenter les besoins en insuline	Une surveillance de la concentration thérapeutique est recommandée
Bêta-bloquants	É	Peuvent masquer les symptômes de l'hypoglycémie et retarder la récupération	Une surveillance de la concentration thérapeutique est recommandée
Octréotide/lanréotide	É	Peuvent augmenter ou réduire les besoins en insuline	Une surveillance de la concentration thérapeutique est recommandée

Légende : É = étude de cas; EC = essai clinique; T = Théorique

Interactions médicament-aliment

Veillez consulter la section *Posologie et administration* pour de plus amples renseignements.

L'alcool peut intensifier et prolonger l'effet hypoglycémique de l'insuline.

Interactions médicament-herbe médicinale

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

Effets du médicament sur les essais de laboratoire

Aucune preuve selon laquelle le médicament nuirait aux essais de laboratoire n'a été établie.

Effet du médicament sur le style de vie

Les changements apportés à l'insulinothérapie ou au style de vie, notamment l'alimentation et les activités physiques, peuvent nécessiter une modification des doses d'insuline.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

Considérations posologiques

- Le stress et la maladie, notamment les infections et la fièvre, accroissent généralement les besoins du patient en insuline. Dans ces situations, le patient devrait communiquer avec son médecin et suivre sa glycémie avec attention.

Posologie recommandée et modification posologique

Novolin[®]ge (insuline biosynthétique humaine) est offert en une seule concentration au Canada, soit 100 unités par mL. La posologie est déterminée par le médecin en fonction des besoins du patient.

Les besoins individuels en insuline se situent généralement entre 0,3 et 1,0 UI/kg/jour. Ils peuvent être plus élevés chez les patients qui sont résistants à l'insuline, par exemple lors de la puberté ou chez les personnes obèses, et plus faibles pour les patients qui conservent une capacité résiduelle de production d'insuline endogène.

Novolin[®]ge Toronto

Lorsqu'elle est utilisée seule, l'insuline Novolin[®]ge Toronto est généralement administrée trois fois par jour ou plus. Elle peut également être utilisée en association avec des insulines à action plus longue et de même pureté afin de répondre aux besoins de chaque patient. Elle peut être administrée par injection sous-cutanée, intramusculaire ou intraveineuse. L'injection de Novolin[®]ge Toronto devrait être accompagnée d'un repas dans les 30 minutes qui suivent.

Novolin[®]ge NPH

Novolin[®]ge NPH est généralement administrée une ou deux fois par jour sous forme d'injection sous-cutanée.

Cette insuline peut être utilisée seule ou en association avec une insuline à action rapide. Lors d'une insulinothérapie intensive, on utilise les suspensions en tant qu'insuline basale (injections le matin et/ou le soir) avec une insuline à action rapide ou à action très rapide à l'heure des repas.

Préparations d'insuline prémélangée Novolin[®]ge

Novolin[®]ge 30/70, Novolin[®]ge 40/60 et Novolin[®]ge 50/50 sont généralement administrés une ou deux fois par jour lorsqu'on désire obtenir un effet initial rapide. Ces insulines sont administrées par injection sous-cutanée. L'injection des préparations d'insuline prémélangée Novolin[®]ge doit être accompagnée d'un repas dans les 30 minutes qui suivent.

Modification posologique

- Une altération des fonctions rénale ou hépatique peut réduire les besoins en insuline.
- 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 besoins en insuline des patients résistants à l'insuline, notamment les patients pubères ou obèses, peuvent être sensiblement plus élevés.

Recommandations générales en matière de prescription :

Nouveaux patients

Bien qu'il soit nécessaire d'évaluer chaque patient de façon individuelle, une stabilisation initiale à l'aide de plusieurs injections de Novolin[®]ge Toronto est recommandée. Par la suite, la plupart des patients répondront favorablement à un schéma posologique de une ou deux injections quotidiennes de Novolin[®]ge NPH. En général, de petites quantités de Novolin[®]ge Toronto sont ajoutées pour les repas du matin et du soir.

Il est également possible d'administrer les préparations d'insuline prémélangée Novolin[®]ge une ou deux fois par jour.

Changement d'insuline

Lorsque les patients passent des autres insulines à Novolin[®]ge, il est important de suivre les instructions du médecin en vertu des recommandations générales suivantes :

- Le changement du type ou de la marque d'insuline d'un patient doit se faire sous surveillance médicale étroite. Les changements de teneur, de marque (fabricant), de type (action rapide, double, intermédiaire, prolongée ou autre), d'origine (animale, humaine ou analogue de l'insuline humaine) ou de méthode de fabrication (ADN recombinant ou insuline d'origine animale) peuvent nécessiter une modification des doses.

La nécessité d'ajuster les doses pour les patients qui passent aux préparations d'insuline prémélangée Novolin[®]ge Toronto, Novolin[®]ge NPH ou Novolin[®]ge peut être manifeste après la première dose ou au cours des premières semaines ou des premiers mois d'utilisation.

Les patients qui préparent eux-mêmes leur mélange d'insuline devraient adopter la préparation fixe de Novolin[®]ge qui lui correspond le plus.

Tout patient dont la dose quotidienne est de plus de 100 unités d'insuline doit être suivi étroitement par un médecin lorsqu'il change de préparation d'insuline, de préférence à l'hôpital.

Administration

Vérifiez avant chaque injection s'il s'agit de la bonne préparation d'insuline.

Novolin[®]ge en fiole

Il est nécessaire de toujours utiliser une seringue de 100 unités afin d'éviter les erreurs de dose. L'insuline doit toujours être mélangée selon les directives du médecin.

Novolin[®]ge Toronto doit être mélangée dans la seringue avec une insuline de même pureté (p. ex. Novolin[®]ge NPH). Le médecin doit spécifier l'ordre du mélange et le modèle ou la marque de seringue à utiliser. En général, lorsque deux insulines ayant des durées d'action différentes sont mélangées, il faut d'abord aspirer dans la seringue celle dont la durée d'action est la plus courte.

Novolin[®]ge Toronto

Cette solution d'insuline ne doit pas être utilisée si elle n'est pas d'apparence limpide et incolore.

Novolin[®]ge NPH et préparations d'insuline prémélangée Novolin[®]ge

Une suspension d'insuline ne doit pas être utilisée si elle n'est pas d'apparence uniformément blanche et trouble après avoir été remise en suspension.

Procédure normale d'injection

Seringues

En l'absence de seringues et d'aiguilles stériles jetables, il est possible d'utiliser des seringues stériles en verre et des aiguilles stériles appropriées.

1. Nettoyer la surface du bouchon de la fiole et le site d'injection avec un produit antiseptique adéquat tel que de l'alcool. Laisser sécher.
2. Si un seul type d'insuline est utilisé, aspirer dans la seringue un volume d'air équivalent à la dose d'insuline à injecter, puis introduire la seringue dans la fiole. Inverser la fiole et la seringue, et aspirer la quantité adéquate d'insuline. Retirer l'aiguille de la fiole, expulser l'air qui se trouve dans la seringue et vérifier la dose.
3. Des insulines de différents types ne doivent être mélangées que selon les recommandations du médecin. L'ordre de mélange des insulines et le modèle ou la marque de seringue à utiliser ne doivent pas changer afin d'éviter les erreurs de dose. En effet, l'espace entre la ligne et l'aiguille (espace mort) peut varier selon le type de seringue hypodermique.
4. Pincer la peau entre le pouce et l'index, et introduire l'aiguille dans le pli cutané selon un angle d'environ 45 degrés. Injecter l'insuline sous la peau (injection sous-cutanée). Prendre soin de ne pas atteindre un muscle ou un vaisseau sanguin. Retirer l'aiguille et appuyer délicatement sur le site d'injection pendant quelques secondes afin d'éviter que l'insuline ne suinte.
5. Éviter d'effectuer des injections successives au même endroit. Alternier les sites d'injection conformément aux recommandations du médecin.

Les suspensions d'insuline doivent être agitées soigneusement avant chaque injection pour s'assurer que le contenu est mélangé de façon uniforme.

Novolin[®]ge InnoLet[®], Novolin[®]ge FlexPen[®] et dispositifs d'injection Novo Nordisk

Les cartouches Penfill[®] ne doivent être utilisées qu'avec les dispositifs Novolin-Pen[®] mentionnés dans la section *Formes posologiques, composition et conditionnement*. Si le traitement prévoit la prise de deux cartouches Penfill[®], un dispositif Novolin-Pen[®] différent doit être utilisé pour chaque type d'insuline.

Novolin[®] **ge** Penfill[®], Novolin[®] **ge** InnoLet[®] et Novolin[®] **ge** FlexPen[®] ne doivent pas être remplis de nouveau.

Suivre attentivement les instructions qui suivent pour l'assemblage et l'utilisation de Novolin[®] **ge** InnoLet[®] et Novolin[®] **ge** FlexPen[®].

1. Avant d'utiliser la cartouche Penfill[®], vérifier si elle est intacte (p. ex. sans fissures). Ne pas utiliser Penfill[®] si des dommages sont apparents ou si la largeur du bouchon en caoutchouc visible excède la largeur de la bande blanche du code à barres.
2. Vérifier que la seringue, le dispositif d'injection préremplis ou la cartouche contiennent suffisamment d'insuline pour effectuer l'injection, et qu'il s'agit de la bonne préparation.
3. Nettoyer la membrane de caoutchouc de la cartouche Penfill[®], de Novolin[®] **ge** InnoLet[®] ou de Novolin[®] **ge** FlexPen[®] ainsi que le site d'injection avec un produit antiseptique adéquat, tel que de l'alcool. Laisser sécher.
4. Retirer le disque protecteur de l'aiguille NovoFine[®] et fixer solidement celle-ci sur le dispositif d'injection d'insuline Novo Nordisk. Retirer les capuchons interne et externe de l'aiguille.
5. Agiter soigneusement la cartouche Penfill[®] de suspension d'insuline de haut en bas à au moins dix reprises (sauf Novolin[®] **ge** Toronto Penfill[®], qui contient une solution claire) jusqu'à ce que le liquide qu'elle contient soit uniformément blanc et trouble avant d'insérer la cartouche dans dispositif d'injection d'insuline Novo Nordisk. La bille de verre dans la cartouche doit se déplacer d'une extrémité à l'autre durant le mélange.
Avant chaque injection, agiter soigneusement le dispositif d'injection d'insuline Novo Nordisk muni d'une cartouche, Novolin[®] **ge** InnoLet[®] ou Novolin[®] **ge** FlexPen[®], de haut en bas à au moins dix reprises (sauf Novolin[®] **ge** Toronto Penfill[®], qui contient une solution claire), jusqu'à ce que le liquide soit uniformément blanc et trouble. La bille de verre dans la cartouche doit se déplacer d'une extrémité à l'autre de la cartouche durant le mélange.
6. Lors d'une injection à l'aide d'un dispositif d'injection d'insuline Novo Nordisk, laisser l'aiguille sous la peau pendant au moins 6 secondes. Maintenir le bouton d'injection complètement enfoncé jusqu'à ce que l'aiguille soit retirée de la peau afin de s'assurer que l'injection est effectuée correctement et de limiter les risques d'écoulement de sang ou d'autres fluides corporels dans l'aiguille ou le réservoir d'insuline.
7. Les aiguilles NovoFine[®] doivent être retirées après chaque injection puisque les changements de température ambiante peuvent causer l'expulsion d'une partie du liquide contenu dans la cartouche. Pour les suspensions d'insuline, une perte du liquide surnageant entraîne une augmentation de la concentration (à savoir la teneur) de l'insuline dans la cartouche et fausse l'exactitude des doses.

N'utiliser que les cartouches Novolin[®] **ge** Penfill[®] et les aiguilles NovoFine[®] avec les systèmes Novolin-Pen[®].

N'utiliser que les aiguilles NovoFine[®] avec les dispositifs d'injection d'insuline Novo Nordisk.

L'administration de Novolin[®] **ge** Toronto se fait généralement par injection sous-cutanée dans la paroi abdominale. Les cuisses, les fesses et la région deltoïdienne peuvent également servir de sites d'injection. L'injection sous-cutanée dans la paroi abdominale permet une absorption plus rapide qu'aux autres sites d'injection.

L'administration de Novolin[®] **ge** NPH se fait généralement par injection sous-cutanée dans une cuisse. La paroi abdominale, les fesses et la région deltoïdienne peuvent également servir de sites d'injection. L'injection sous-cutanée dans une cuisse entraîne une absorption plus lente et stable qu'aux autres sites d'injection.

L'administration des préparations d'insuline prémélangée Novolin[®] **ge** Toronto se fait généralement par injection sous-cutanée dans une cuisse ou dans la paroi abdominale. La paroi abdominale, les fesses et la région deltoïdienne peuvent également servir de sites d'injection. L'injection sous-cutanée dans la paroi abdominale permet une absorption plus rapide qu'aux autres sites d'injection.

SURDOSAGE

Une **hypoglycémie** peut survenir si le patient s'administre une trop grande quantité d'insuline, s'il omet un repas ou si l'intensité de ses activités physiques est plus élevée qu'à l'habitude. Les premiers symptômes peuvent apparaître soudainement sous forme de sueurs froides, d'accélération du rythme cardiaque, de nervosité et de tremblements. Si l'hypoglycémie n'est pas traitée, elle peut entraîner une perte de conscience. Dans de rares cas, la nature et l'intensité des symptômes précurseurs de l'hypoglycémie peuvent changer, notamment après un changement du schéma posologique des patients atteints de diabète depuis longtemps (avec neuropathie) et chez les patients soumis à un contrôle métabolique rigoureux. Si une hypoglycémie grave n'est pas traitée, elle peut provoquer des lésions cérébrales temporaires ou permanentes et même la mort.

En cas de surdose, la victime doit prendre du glucose par voie orale, si elle est consciente. Si elle ne l'est pas, une injection intramusculaire, sous-cutanée ou intraveineuse de glucagon doit lui être faite; on doit lui donner des glucides par voie orale lorsqu'elle se réveille. Si elle ne réagit pas au glucagon dans un délai de 10 à 15 minutes, il est impératif de lui administrer du glucose par voie intraveineuse.

MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Mode d'action

La principale activité de Novolin[®] **ge** Toronto, de Novolin[®] **ge** NPH, de Novolin[®] **ge** 30/70, de Novolin[®] **ge** 40/60 et de Novolin[®] **ge** 50/50 consiste à réguler le métabolisme du glucose. Ces insulines réduisent la glycémie en se fixant sur les récepteurs des cellules musculaires et adipeuses pour favoriser le captage du glucose et en inhibant la libération de glucose par le foie.

Pharmacodynamique

Novolin[®] **ge** Toronto – Insuline à action rapide. Une fois injectée, cette insuline commence à agir dans un délai de 30 minutes. Son effet atteint un maximum de 1,5 à 3,5 heures après l'injection et dure de 7 à 8 heures environ, au total.

Novolin[®] **ge** NPH – Insuline à action intermédiaire. Une fois injectée, cette insuline commence à agir dans un délai de 1,5 heure. Son effet atteint un maximum entre 4 et 12 heures après l'injection et dure environ 24 heures.

Préparations d'insuline prémélangée Novolin[®] **ge** – Insuline à action double. Une fois

injectée, cette insuline commence à agir dans un délai de 30 minutes. Son effet atteint un maximum de 2 à 8 heures après l'injection et dure jusqu'à 24 heures au total.

Le profil de l'effet est similaire chez les enfants et les adolescents.

Pharmacocinétique

La demi-vie de l'insuline dans la circulation sanguine est de quelques minutes. Par conséquent, le profil de l'effet en fonction du temps d'une préparation d'insuline est déterminé uniquement par ses caractéristiques d'absorption.

Plusieurs facteurs (dose d'insuline, voie et site d'injection, épaisseur du tissu adipeux sous-cutané, type de diabète) influent sur ce processus. La pharmacocinétique de l'insuline affiche donc une grande variabilité intra- et inter-individuelle.

En général, l'absorption des produits Novolin[®]ge administrés par voie sous-cutanée varie selon le site d'injection. L'absorption est plus rapide si l'injection est effectuée dans la paroi abdominale, et plus lente si elle est effectuée dans une cuisse. Un profil de l'effet approximatif après une injection sous-cutanée indique ce qui suit :

	Novolin[®]ge Toronto	Novolin[®]ge NPH	Novolin[®]ge (insuline prémélangée)
Début	0,5 heure	1,5 heure	0,5 heure
Maximum	1,5 à 3,5 heures	4 à 12 heures	2 à 8 heures
Durée	~ 7 à 8 heures	~ 24 heures	jusqu'à 24 heures

Absorption :

Novolin[®]ge Toronto

La concentration plasmatique maximale est atteinte de 1,5 à 2,5 heures après l'injection sous-cutanée.

Novolin[®]ge NPH

La concentration plasmatique maximale est atteinte de 2 à 18 heures après l'injection sous-cutanée.

Préparations d'insuline prémélangée Novolin[®]ge

Le profil d'absorption est propre au mélange d'insulines à action rapide et prolongée. La concentration plasmatique maximale de l'insuline à action rapide est atteinte de 1,5 à 2,5 heures après l'injection sous-cutanée.

Distribution :

Novolin[®]ge Toronto, Novolin[®]ge NPH, préparations d'insuline prémélangée Novolin[®]ge

Aucun lien fort avec les protéines plasmatiques n'a été observé, à l'exception des anticorps anti-insuline en circulation (lorsqu'ils sont présents).

Métabolisme :

Novolin[®]ge Toronto, Novolin[®]ge NPH, préparations d'insuline prémélangée Novolin[®]ge

L'insuline humaine est dégradée par une protéase ou d'autres enzymes, et possiblement par une protéine disulfure isomérase. Un certain nombre de sites de clivage (hydrolyse) ont été proposés sur la molécule d'insuline humaine. Aucun des métabolites produits n'est actif.

Élimination :

La demi-vie terminale est déterminée par le taux d'absorption à partir du tissu sous-cutané. La demi-vie terminale ($t_{1/2}$) est donc une mesure de l'absorption terminale plutôt que de l'élimination à proprement dit de l'insuline dans le plasma (l'insuline a une $t_{1/2}$ de quelques minutes dans la circulation sanguine).

Novolin[®]ge Toronto

Les essais ont montré une $t_{1/2}$ de 2 à 5 heures environ.

Novolin[®]ge NPH et préparations d'insuline prémélangée Novolin[®]ge

Les essais ont montré une $t_{1/2}$ de 5 à 10 heures environ.

Populations particulières et états pathologiques

Aucune donnée sur la pharmacocinétique des produits Novolin[®]ge n'existe pour les populations particulières. L'indication approuvée couvre le « Traitement des personnes diabétiques ayant besoin d'insuline » (voir *Indications et utilisation clinique*) sans égard à l'âge, au sexe ou à l'origine ethnique des patients.

La posologie est déterminée par le médecin en fonction des besoins de chaque patient. Une altération des fonctions rénale ou hépatique peut toutefois réduire les besoins en insuline.

CONSERVATION ET STABILITÉ**Température :**

Lorsque les produits Novolin[®]ge ne sont pas utilisés, ils doivent être conservés dans un réfrigérateur entre 2 °C et 10 °C. Ils ne doivent pas être placés dans le congélateur, ni près de celui-ci ou de l'élément réfrigérant. Ne pas les congeler. Les préparations d'insuline qui ont été congelées ne doivent pas être utilisées.

Après avoir retiré les fioles de Novolin[®]ge NPH et Novolin[®]ge 30/70 du réfrigérateur, il est recommandé de les laisser atteindre la température ambiante avant de remettre l'insuline en suspension conformément aux directives portant sur la première utilisation.

Après avoir retiré du réfrigérateur Novolin[®]ge NPH Penfill[®]/FlexPen[®]/InnoLet[®] et les préparations d'insuline prémélangée Novolin[®]ge Penfill[®]/FlexPen[®]/InnoLet[®] (Novolin[®]ge 30/70, Novolin[®]ge 40/60, Novolin[®]ge 50/50), il est recommandé de les laisser atteindre la température ambiante avant de remettre l'insuline en suspension conformément aux directives portant sur la première utilisation.

Pendant la période d'utilisation : Ne pas réfrigérer. Ne pas conserver Novolin[®]ge à plus de 25 °C (fiole) ou 30 °C (Penfill[®], FlexPen[®] et InnoLet[®]).

La cartouche Novolin[®]ge Penfill[®] peut se conserver ou être transportée à titre de rechange jusqu'à un mois à la température ambiante (moins de 30 °C) lorsqu'elle est utilisée avec le Novolin-Pen[®]. Les dispositifs d'injection d'insuline Novo Nordisk doivent être conservés à la température ambiante lorsqu'ils sont en cours d'utilisation.

Les dispositifs Novolin[®] **ge** FlexPen[®] et Novolin[®] **ge** InnoLet[®] peuvent se conserver ou être transportés à titre de rechange jusqu'à un mois à la température ambiante (moins de 30 °C). Les dispositifs d'injection d'insuline doivent être conservés à la température ambiante lorsqu'ils sont en cours d'utilisation.

Lumière :

Conserver les fioles et les cartouches dans leur emballage et laisser les capuchons sur les cartouches Penfill[®] ainsi que sur les dispositifs FlexPen[®] et InnoLet[®] afin de protéger l'insuline de la lumière. Ne pas les exposer à une chaleur excessive ni à la lumière solaire.

Autres :

Ne pas utiliser l'insuline après la date de péremption imprimée sur l'emballage.

FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

Les préparations de Novolin[®] **ge** (insuline biosynthétique humaine) sont offertes à une concentration de 100 unités/mL en fioles de 10 mL, en cartouches Penfill[®] de 3 mL, en dispositifs préremplis et jetables Novolin[®] **ge** FlexPen de 3 mL et en dispositifs compacts et préremplis Novolin[®] **ge** InnoLet[®] de 3 mL. Les préparations Novolin[®] **ge** sont offertes dans les formats suivants :

Fioles de 10 mL	Cartouches Penfill[®] de 3 mL	Novolin[®] ge InnoLet[®] 3 mL	Novolin[®] ge FlexPen[®] 3 mL
Novolin [®] ge Toronto	Novolin [®] ge Toronto	Novolin [®] ge Toronto	Novolin [®] ge Toronto
Novolin [®] ge NPH	Novolin [®] ge NPH	Novolin [®] ge NPH	Novolin [®] ge NPH
Novolin [®] ge 30/70	Novolin [®] ge 30/70	Novolin [®] ge 30/70	Novolin [®] ge 30/70
	Novolin [®] ge 40/60	Novolin [®] ge 40/60	
	Novolin [®] ge 50/50	Novolin [®] ge 50/50	

Les dispositifs d'injection d'insuline Novolin-Pen[®] sont conçus pour être utilisés avec les cartouches d'insuline Novolin[®] **ge** Penfill[®] et les aiguilles NovoFine[®].

Les dispositifs d'injection d'insuline Novolin[®] **ge** FlexPen[®] et Novolin[®] **ge** InnoLet[®] sont conçus pour être utilisés avec des aiguilles NovoFine[®] d'une longueur de 8 mm ou moins. Ces boîtes d'aiguilles NovoFine[®] sont marquées d'un « S ».

Novolin[®] **ge** FlexPen[®] est un dispositif prérempli avec une préparation Novolin[®] **ge** qui permet de sélectionner la dose à administrer. Il contient 3,0 mL d'insuline et permet d'administrer, à l'aide d'un bouton-poussoir, de 1 à 60 unités d'insuline par paliers de une unité.

Novolin[®] **ge** InnoLet[®] est un dispositif prérempli avec une préparation Novolin[®] **ge**, simple et

compact, qui permet de sélectionner la dose à administrer. Il permet d'administrer, à l'aide d'un bouton-poussoir, de 1 à 50 unités d'insuline par paliers de une unité.

Novolin[®]**ge** Toronto contient les ingrédients non médicinaux suivants : glycérol, acide chlorhydrique et/ou hydroxyde de sodium (pour l'ajustement du pH), 3-méthylphénol, eau pour injection, chlorure de zinc.

Novolin[®]**ge** NPH et les préparations d'insuline prémélangée Novolin[®]**ge** contiennent les ingrédients non médicinaux suivants : phosphate disodique dihydraté, glycérol, hydroxyde de sodium et/ou acide chlorhydrique, 3-méthylphénol, phénol, sulfate de protamine, eau pour injection, chlorure de zinc.

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

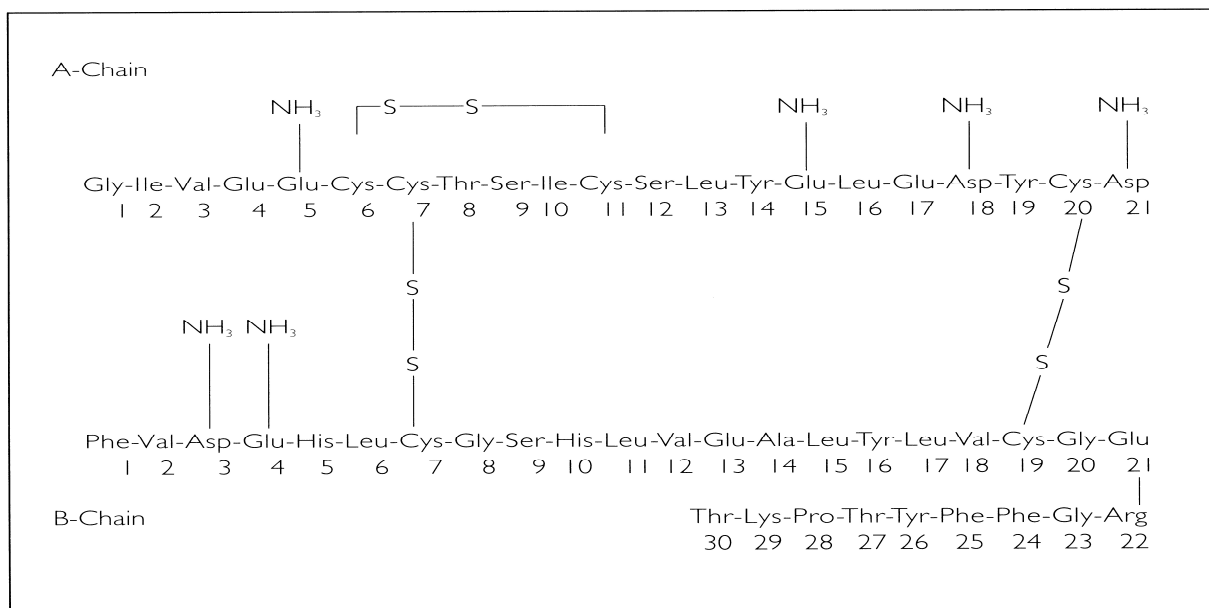
Substance pharmaceutique

Nom propre : Insuline biosynthétique humaine

Formule moléculaire
et masse moléculaire : $C_{257} H_{383} N_{65} O_{77} S_6$, environ 6000

Formule développée :

Figure 1. Insuline humaine – structure moléculaire.



Propriétés physicochimiques :

Description :

Novolin[®]ge Toronto est une solution aqueuse d'insuline humaine, limpide et incolore.

Novolin[®]ge NPH est une suspension aqueuse d'insuline humaine, trouble et blanche.

Les préparations d'insuline prémélangée Novolin[®]ge sont des suspensions aqueuses d'insuline humaine, troubles et blanches.

Une UI (unité internationale) correspond à 0,035 mg d'insuline humaine anhydre.

L'homogénéité de Novolin[®] **ge** (insuline biosynthétique humaine) a été confirmée par une analyse des acides aminés, une électrophorèse discontinue, une chromatographie sur gel et une chromatographie liquide haute performance en phase inverse.

La structure de Novolin[®] **ge** a été confirmée par une séparation des constituants, la composition en acides aminés, une dégradation enzymatique et une dégradation d'Edman.

Caractéristiques du produit

L'insuline biosynthétique humaine Novolin[®] **ge** est produite par la technique de l'ADN recombinant, avec *Saccharomyces cerevisiae* (levure de boulangerie). Durant la fermentation, cet organisme sécrète un précurseur de l'insuline à une seule chaîne peptidique, directement dans le milieu de croissance. Une réaction enzymatique permet de convertir le précurseur de l'insuline en insuline humaine. Cette dernière est ensuite purifiée. Novolin[®] **ge** est purifiée jusqu'à ce qu'aucun peptide immunoréactif provenant de *Saccharomyces cerevisiae* ne puisse être décelé par un dosage immunoenzymatique (moins de 1 ppm en poids d'insuline sèche).

ESSAIS CLINIQUES

Remarque : Aucun essai clinique n'a été réalisé sur l'insuline humaine depuis 2002.

Aspect démographique de l'étude et organisation de l'essai

Les essais cliniques ont été conçus pour comparer l'innocuité et l'efficacité de Novolin[®] **ge** à celles des insulines Novolin[®] (ss), ainsi que pour évaluer la formation d'anticorps pour *S. cerevisiae*. Afin d'y parvenir, une technique ELISA très sensible a été mise au point⁽¹⁴⁾. Le sérum de 216 volontaires en bonne santé, sans antécédents d'atopie, a été utilisé pour établir un profil de référence pour les anticorps spécifiques à la levure et pour servir d'élément de comparaison avec les échantillons obtenus lors des essais cliniques avec Novolin[®] **ge**.

Quatorze essais cliniques sur l'innocuité et l'efficacité de Novolin[®] **ge** ont été menés. Tous les essais ont duré 12 mois. Au total, 396 patients diabétiques, tous traités auparavant avec Novolin[®] (ss), ont terminé leur étude respective. L'une de ces études⁽¹³⁾ était non contrôlée et séquentielle. Douze études^(1, 3, 4, 7 à 11, 15 à 18) étaient comparatives, ouvertes, menées avec répartition aléatoire et groupes parallèles, et comportaient des comparaisons asymétriques entre Novolin[®] **ge** et les préparations de Novolin[®] (ss) correspondantes à partir d'un protocole similaire. Une étude⁽²⁾ comparative, multicentrique, menée à double insu, avec répartition aléatoire et groupes parallèles, comportait une comparaison asymétrique entre Novolin[®] **ge** et les préparations de Novolin[®] (ss) correspondantes à partir d'un protocole similaire.

L'innocuité et l'efficacité d'un ensemble de préparations d'insuline prémélangée Novolin[®] **ge** Toronto et Novolin[®] **ge** NPH ont été comparées à celles de mélanges individuels d'insuline biosynthétique produits par Eli Lilly dans un essai croisé mené auprès de 38 personnes diabétiques ayant besoin d'insuline⁽²⁰⁾. Le contrôle métabolique, indiqué par le taux d'HbA1c, les profils de glycémie en 8 points (suivi en laboratoire ou à la maison), la glycémie à jeun, la fréquence et la gravité des épisodes hypoglycémiques ainsi que les plaintes ont été enregistrés à des intervalles prédéterminés.

Résultats des études

Aucune différence significative n'a été observée entre les deux groupes en ce qui a trait aux profils moyens de glycémie en 8 points (suivi en laboratoire ou à la maison), à la glycémie à jeun ou à la fréquence des épisodes hypoglycémiques aux semaines 6 ou 12 (permutation et fin). Le contrôle métabolique, indiqué par le taux d'HbA1c, est demeuré le même dans les deux groupes, indépendamment de l'ordre des traitements, et aucune différence significative n'a été observée entre ceux-ci aux semaines 6 ou 12.

Deux études^(5,6) menées auprès de 12 personnes volontaires et en bonne santé ont permis d'évaluer la bioéquivalence de quatre préparations d'insuline prémélangée Novolin[®] **ge** et de mélanges de Novolin[®] **ge** Toronto et de Novolin[®] **ge** NPH aux proportions similaires. Dans chacune de ces études, les concentrations sériques d'insuline immunoréactive, de peptides C et de glucose ont été comparées après une injection de 12 unités d'insuline, selon un modèle croisé à quatre permutations réalisé avec répartition aléatoire. Elles ont permis de confirmer l'existence d'une bioéquivalence entre les quatre préparations Novolin[®] **ge** et les mélanges comparables de Novolin[®] **ge** Toronto et Novolin[®] **ge** NPH, comme l'indiquent la T_{max} , la C_{max} et l'ASC.

Lors de ces deux études, certains patients ont connu des épisodes d'hypoglycémie après l'injection d'insuline, notamment dans l'étude portant sur Novolin[®] **ge** 40/60 et Novolin[®] **ge** 50/50. Toutefois, aucune différence n'a été notée en ce sens entre les insulines prémélangées et les autres mélanges. Il ne s'agissait pas d'une surprise étant donné la proportion d'insuline normale administrée et le fait que les sujets étaient à jeun.

PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

Pharmacologie animale

Novolin[®] **ge**, insuline biosynthétique humaine, a été testée avec plusieurs modèles pharmacologiques afin d'exclure les effets indésirables différents de ceux susceptibles d'apparaître avec Novolin[®], insuline semi-synthétique (ss) humaine. Dans une série de tests similaires, Novolin[®] (ss) a été comparée à une insuline porcine de pureté équivalente, à raison de doses allant jusqu'à 50 U/kg. Le tableau qui suit présente les systèmes cibles sur lesquels ont porté les deux comparaisons pour les différents modèles.

Tableau 3 – Essais menés sur des modèles pharmacologiques afin d'exclure les effets indésirables de Novolin[®] **ge différents de ceux susceptibles d'apparaître avec Novolin[®] (ss).**

Systèmes cibles	Modèle pharmacologique	Effets indésirables (Oui/Non)	
		Novolin [®] ge comparé à Novolin [®] (ss)	Novolin [®] (ss) comparé à une insuline porcine

Systèmes cibles	Modèle pharmacologique		Effets indésirables (Oui/Non)	
			Novolin [®] ge comparé à Novolin [®] (ss)	Novolin [®] (ss) comparé à une insuline porcine
1. Système nerveux central	Souris	Ataxie (animex et rotarod) et potentialisation de la narcose	Oui	Oui
2. Système nerveux autonome	Chat	Transmission ganglionnaire	Non	Non
3. Transmission neuromusculaire	Rat	Nerf tibial-muscle gastrocnémien (préparation)	Non	Non
4. Système cardiovasculaire	Chat	Hémodynamique générale, respiration et ECG	Non	Non
	Rat (conscient)	Tension artérielle	Non	Non
5. Reins	Rat	Diurèse et antidiurèse	Non	Oui
6. Foie	Porc	Épreuve à la bromesulfonephthaléine	Non	Non
7. Glycémie	Rat	Effets sur le diabète induit par la streptozocine	Oui	Oui
8. Préparations de muscle lisse isolé	Cochon d'Inde	Stimulation de l'iléon (acétylcholine, histamine, sérotonine et nicotine)	Non	Non
	Cochon d'Inde	Stimulation du canal déférent à la noradrénaline (concentration des insulines 50 U/I)	Non	Non

Des effets ont été observés pour deux des tests visant à comparer Novolin[®] (ss) et Novolin[®]ge, ainsi que Novolin[®] (ss) et l'insuline porcine (test 1 et 7). Pour Novolin[®] (ss) et l'insuline porcine, des effets ont également été notés dans le test 5. Ces derniers peuvent s'expliquer par la dose administrée et par de légères différences dans le protocole expérimental. Dans tous les cas, ces effets ont été les mêmes pour les deux préparations d'insuline comparées. D'autres tests n'ont révélé aucun effet avec les préparations d'insuline comparées.

L'immunogénicité de Novolin[®]ge a été comparée avec celle de Novolin[®] (ss). L'immunisation chez les lapins a été réalisée au moyen d'injections de 20 UI dans un adjuvant incomplet de Freund. Aucune différence significative sur le plan statistique n'a été signalée entre l'immunogénicité de Novolin[®]ge et celle de Novolin[®] (ss).

Pharmacologie humaine

Owens⁽¹²⁾ a comparé la biodisponibilité de l'insuline semi-synthétique Novolin-Toronto® et de l'insuline Novolin®ge Toronto après une injection sous-cutanée chez 10 hommes volontaires en bonne santé. L'étude a été menée avec des préparations d'insuline de 40 et 100 unités. Les sujets ont participé à quatre journées d'étude, avec une période d'environ une semaine entre chaque journée. Ils ont reçu, selon un ordre aléatoire, 0,1 UI/kg des préparations suivantes : Novolin®ge Toronto 40 UI/mL, Novolin®ge Toronto 100 UI/mL et les préparations équivalentes de Novolin® (ss). Une période de jeûne de 10 heures a précédé chaque journée d'étude. Seuls les résultats obtenus pour les doses de 100 unités ont été pris en compte. Aucune différence statistique significative n'a été observée entre les profils d'insuline et de glycémie plasmatiques des deux préparations d'insuline à la suite des injections sous-cutanées; les concentrations de glucose et d'insuline immunoréactive étaient pratiquement les mêmes. Par ailleurs, tous les sujets ont bien toléré les deux préparations, et aucun effet indésirable n'a été rapporté.

Tableau 4 – Essais menés chez l'humain afin d'exclure les effets indésirables de Novolin®ge différents de ceux susceptibles d'apparaître avec Novolin® (ss).

Systèmes cibles	Modèle pharmacologique		Effets secondaires (Oui/Non)	
			Novolin®ge comparée avec Novolin® (ss)	Novolin® (ss) comparée insuline porcine
Thrombocytes	Humain	Agrégation <i>in vitro</i> (concentrations jusqu'à 7,3 U/mL)	Non	Non

TOXICOLOGIE

Toxicité pour les animaux

Tableau 5 – Résultats des études de toxicité chez les animaux.

	Espèces animales			
	Souris et rats	Rats	Lapins	Beagles
Objectif	Comparaison de Novolin®ge (insuline biosynthétique humaine) et de Novolin® (ss) (insuline semi-synthétique humaine)	Comparaison de Novolin®ge (insuline biosynthétique humaine) et de Novolin®(ss) (insuline semi-synthétique humaine)		Injection de 3,0 U/kg/jour sur une période de 13 semaines
Injection	Sous-cutanée	Sous-cutanée	Intramusculaire	Sous-cutanée

	Espèces animales			
	Souris et rats	Rats	Lapins	Beagles
Schéma posologique	Courte durée	4 semaines		13 semaines
Résultats	Aucune différence entre Novolin [®] ge et Novolin [®] (ss)	Aucune différence entre Novolin [®] ge et Novolin [®] (ss)		Aucune preuve de toxicité

L'irritation locale observée chez les lapins après les injections intramusculaires de Novolin[®]**ge** était semblable à celle provoquée par la solution saline isotonique. Selon les études réalisées, Novolin[®]**ge** est apyrogène.

Cancérogénicité :

Les données précliniques découlant des études traditionnelles sur le potentiel cancérogène révèlent que Novolin[®]**ge** ne présente aucun danger pour l'humain.

Mutagénicité :

Novolin[®]**ge** ne présente pas d'activité mutagène selon les résultats d'une série de tests sensibles. Les données précliniques découlant des études traditionnelles sur la génotoxicité révèlent que Novolin[®]**ge** ne présente aucun danger pour l'humain.

RÉFÉRENCES

1. Berne, C. (Communication personnelle, 1988). Disponible auprès de Novo Nordisk Canada Inc.
2. Betteridge, D.J., Scarpello, J.H.B., Bingle, J., Fox, C., Burden, A.C., Holman, R.R. (Communication personnelle, 1988). Available from Novo Nordisk Canada Inc.
3. Blohmè, G. (Communication personnelle, 1988). Disponible auprès de Novo Nordisk Inc.
4. Christiansen, J.S. *et al.* (Communication personnelle, 1988). Disponible auprès de Novo Nordisk Canada Inc.
5. Dewland, P., Feldstedt, S. (Communication personnelle, 1989). Disponible auprès de Novo Nordisk Canada Inc.
6. Dewland, P., Feldstedt, S. (Communication personnelle, 1989). Disponible auprès de Novo Nordisk Canada Inc.
7. Fahlèn, M. (Communication personnelle, 1988). Disponible auprès de Novo Nordisk Canada Inc.
8. Jervell, J., Paus, P. (Communication personnelle, 1988). Disponible auprès de Novo Nordisk Canada Inc.
9. Krönke, H. (Communication personnelle, 1988). Disponible auprès de Novo Nordisk Canada Inc.
10. Laursen, H.B. *et al.* (Communication personnelle, 1988). Disponible auprès de Novo Nordisk Canada Inc.
11. Mies, R. (Communication personnelle, 1988). Disponible auprès de Novo Nordisk Canada Inc.
12. Owens, D.R. (Communication personnelle, 1988). Bioavailability study comparing "semi-synthetic" and "genetic-engineered" soluble human insulin preparations in normal subjects. Disponible auprès de Novo Nordisk Canada Inc.
13. Parving, H.H. (Communication personnelle, 1988). Disponible auprès de Novo Nordisk Canada Inc.
14. Pedersen, L., Jensen, I. (1987). Novo Research Institute: Determination of IgG antibodies against *Saccharomyces cerevisiae* by an ELISA method. Disponible auprès de Novo Nordisk Inc.
15. Prange, A. (Communication personnelle, 1988). Disponible auprès de Novo Nordisk Canada Inc.
16. Rosak, C. (Communication personnelle, 1988). Disponible auprès de Novo Nordisk Canada Inc.

17. Schöenberger, Weinges, K.F. (Communication personnelle, 1988). Disponible auprès de Novo Nordisk Canada Inc.
18. Sjöberg, S., Wahrenberg, H., Gunnarsson, R. (Communication personnelle, 1988). Disponible auprès de Novo Nordisk Canada Inc.
19. Gardiner, R., Hanna, A., Hunt, J. Ross, S., Tan, M. (Communication personnelle, 1987). A multicentre open and double-blind study of semi-synthetic human insulin (Novolin[®]) in insulin-requiring Type I diabetic patients previously maintained on mixed beef/pork insulin preparations. *Diabetes*, Mai 1988, Vol. 37, Supp. 1; p. 975.
20. Beauregard, H., Halle, J. P., (1990) Final Report, An open, randomized, crossover study comparing individual mixtures of biosynthetic regular and NPH insulin (Humulin-Eli Lilly), with a series of premixed biosynthetic insulins.
21. (Novolin-Novo Nordisk) in Penfill, in insulin requiring diabetic patients. *Diabetes*, Mai 1991, Supp. 1.
22. Burge, C., Cuggy, C. (1988). Patient acceptance of a new dial-a-dose insulin pen delivery system. *Diabetes*, 37 (Supp. 1) : 135A.
23. Gardiner, R., Hramiak, I., Leiter, L., Schiffrin, A., Silver, R., Towes, N. (1991). Final Report, An open, randomized, transfer study comparing individual mixtures of Novo Nordisk beef/pork insulins with a series of premixed Novolin[®]ge insulins in Penfill. Disponible auprès de Novo Nordisk Canada Inc.
24. Adeniyi-Jones, R., Jones, R.H., Barnes, D.G., Gerlis, L.S., Sonksen, P.H., (1983). Porcine and Human Insulin (Novo): Comparison of their metabolism and hypoglycaemic activity in normal man. *Diabetes Care*; 6(1); Mars/avril; 9-12.
25. Ebihara, A., Kondo, K., Ohashi, K., Kosaka, K., Kuzuya, T., Matsuda, A. (1983). Comparative clinical pharmacology of Human Insulin (Novo) and porcine insulin in normal subjects. *Diabetes Care*; 6(1); Mars/avril; 17-22.
26. Gyaram, H. et Botterman, P. Comparative investigations of the pharmacokinetics and pharmacodynamics of four human insulin preparations with their respective pork insulins. (Résumé). *Diabetes* 32; Supplément 1; 159A (1983).
27. Home, P.D., Massi-Benedetti, M., Shepherd, G.A.A., Hanning, I., Alberti, K.G.M.M., Owens, D.R. (1982). A comparison of the activity and disposal of semi-synthetic human insulin and porcine insulin in normal man by the glucose clamp technique. *Diabetologia*; 22: 41-45.
28. Laube, H., Velcovsky, H.G., Federlin, K. (1981). Semisynthetisches Human-Insulin: Vergleichende Untersuchung über Stoffwechseleffekte beim Menschen Akt. *Endokrin.*; 2: 102.
29. Owens, D.R., Jones, M.K., Hayes, T.M., Heding, L.G., Alberti, K.G.M.M., Home, P.D., Burrin, J.M., Newcombe, R.G. (1981). Human insulin: study of safety and efficacy in man. *Br. Med. J.*; 282: 1264-1266.
30. Owens, D.R., Jones, M.K., Hayes, T.M., Heding, L.G., Alberti, K.G.M.M., Home, P.D., Burrin, J.M. (1981). Comparative study of subcutaneous intramuscular and intravenous

administration of human insulin. *Lancet*; 2: 118-122.

31. Owens, D.R., Jones, M.K., Birtwell, A.J., Jones, I.R., Hayes, T.M., Heding, L.G., Vrlund, C., Alberti, K.G.M.M., Home, P.D. (1982). A study of comparative safety and efficacy of neutral soluble human (semi-synthetic) and porcine mono-component insulin in non-diabetic subjects. *Diabetes and Metabolism*; 8(2): 155-158.
32. Owens, D.R., Heding, L.G., Birtwell, A.J., Jones, I.R., Home, P.D., Luzio, S.D. (1983). Clinical studies with semi-synthetic human insulin. Sakamoto, N. and K.G.M.M. Alberti, eds. *Current and Future Therapies with Insulin*; 90-97. Excerpta Medica, Amsterdam-Oxford-Princeton.
33. Owens, D.R. (1986). Insulin preparations with prolonged effect in human insulin: clinical pharmacological studies in normal man; 134-170. MTP Press Limited, Lancaster/Boston/The Hague/Dordrecht.
34. Owens, D.R. (1986). 'Long-acting' insulin preparations in human insulin: clinical pharmacological studies in normal man; 170-177. MTP Press Limited, Lancaster/Boston/The Hague/Dordrecht.
35. Sundermann, S., Hauff, C., Cuppers, H.J., Broermann, C., Schutte, M., Berger, M. (1981). Absorptionskinetik unter biologische Aktivitat von semisynthetischem Human-Insulin (Novo). (Résumé). *Akt. Endokrin*; 2: 116 et données internes de Novo Industri A/S
36. Becker KL: Principles and Practice of Endocrinology and Metabolism, third edition 2001. and Lindholm A et. al. Immune responses to insulin aspart. *Diabetes Care* 2002; 25: 876-82.
37. Amiel S.A. Insulin injection treatment and its complications. In: Pickup J., Williams G., eds. *Textbook of Diabetes*. Oxford, 1997; 33.1-33.20.
38. American Diabetes Association. Insulin Administration. *Diabetes Care* 1998; 21; S72-75.
39. Gittoes N.J.L., Kendall M.J., Ferner R.E. Drugs and diabetes mellitus. In: Pickup J., Williams G., eds. *Textbook of Diabetes*. Oxford, 1997; 69.1-69.12.
40. Frier B.M. Hypoglycaemia in diabetes mellitus. In: Pickup J., Williams G., eds. *Textbook of Diabetes*. Oxford, 1997; 40.1-40.23.

Important : Veuillez lire ce qui suit

PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR

Novolin[®]ge Toronto
[Penfill[®]/ FlexPen[®]/ InnoLet[®]]

Insuline injectable
biosynthétique humaine 10 mL/3 mL

Le présent feuillet constitue la troisième et dernière partie de la monographie publiée lorsque la mise en marché Novolin[®]ge Toronto a été approuvée et s'adresse tout particulièrement aux consommateurs. Ce feuillet n'est qu'un résumé et ne contient pas tous les renseignements connus sur l'insuline Novolin[®]ge Toronto. Pour toute question au sujet de ce médicament, communiquez avec votre médecin ou votre pharmacien.

Avant d'utiliser l'insuline, veuillez lire attentivement tout le dépliant. Conservez-le au cas où vous auriez besoin de le consulter de nouveau.

Pour toute autre question au sujet de ce médicament, communiquez avec votre médecin, votre infirmière éducatrice en diabète ou votre pharmacien.

Ce médicament n'a été prescrit que pour vous. Ne le donnez pas à d'autres personnes, même si les symptômes qu'elles présentent sont les mêmes que les vôtres, parce que cela pourrait nuire à leur santé. Si les effets indésirables s'aggravent ou si vous présentez d'autres effets indésirables que ceux énumérés dans le présent dépliant, veuillez en informer votre médecin, votre infirmière éducatrice en diabète ou votre pharmacien.

AU SUJET DE CE MÉDICAMENT

Un dépliant destiné au patient est inclus dans chaque emballage.

Raisons d'utiliser ce médicament :

Novolin[®]ge Toronto [Penfill[®]/ FlexPen[®]/ InnoLet[®]] est une insuline humaine utilisée pour le traitement du diabète. Elle est offerte en fioles de 10 mL servant à remplir des seringues, en cartouches de 3 mL (Penfill[®]) qu'on peut utiliser avec les dispositifs d'injection d'insuline Novo Nordisk, en dispositifs préremplis d'injection d'insuline Novolin[®]ge FlexPen[®] de 3 mL et en dispositifs compacts d'injection d'insuline Novolin[®]ge InnoLet[®] de 3 mL.

L'utilisation de l'insuline Novolin[®]ge Toronto est indiquée pour :

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

Effets de ce médicament

Novolin[®]ge Toronto est un agent antidiabétique utilisé pour le traitement du diabète. Il permet de réduire le taux de sucre dans le sang et l'urine. Votre médecin vous a prescrit des injections de ce médicament afin de prendre votre diabète en charge.

Novolin[®]ge Toronto est une insuline à action rapide. Elle commence à réduire la glycémie environ 30 minutes après l'injection, et son effet dure environ 8 heures. Elle est souvent administrée en association avec des insulines dont l'action dure plus longtemps.

Situations où le produit ne devrait pas être employé :

N'utilisez pas Novolin[®]ge Toronto dans les circonstances suivantes :

- ▶ **Si vous êtes allergique (hypersensible)** à cette insuline, au 3-méthylphénol ou à tout autre ingrédient que contient ce médicament (vous en trouverez la liste dans la section « Ingrédients médicinaux importants » ci-dessous). Vous trouverez l'énoncé des symptômes de réaction allergique dans la section « Effets secondaires possibles ».
- ▶ **Si vous sentez venir une hypo** (le terme « hypo » est une abréviation servant à désigner une crise hypoglycémique, c'est-à-dire l'apparition d'un symptôme associé à une chute de glycémie). Lisez la section « Que faire en cas d'urgence » pour obtenir plus de renseignements sur les hypos.

À considérer si vous êtes enceinte ou si vous allaitez

Si vous êtes enceinte ou planifier le devenir, vous devriez consulter votre médecin le plus tôt possible afin de discuter du type d'insuline à prendre pour prendre votre diabète en charge et éviter l'hyperglycémie (glycémie trop élevée) et l'hypoglycémie (glycémie trop faible). En effet, un dérèglement de la glycémie peut nuire à la santé du bébé.

L'expérience clinique sur l'insuline aspartate durant la grossesse est assez limitée.

Le fait de prendre de l'insuline lors de l'allaitement ne pose pas de risque pour l'enfant. Il se peut toutefois que l'on doive ajuster votre dose d'insuline et modifier votre alimentation.

Alcool

L'alcool, y compris la bière et le vin, peut entraîner une hypoglycémie (glycémie trop faible). Par conséquent, soyez prudent lorsque vous consommez de l'alcool, et ne le faites jamais si vous avez l'estomac vide. Suivez les conseils de votre médecin au sujet de votre alimentation et de votre consommation d'alcool.

Que faire si vous êtes malade?

Ne cessez jamais de prendre de l'insuline lorsque vous êtes malade. Vos besoins en insuline pourraient toutefois changer.

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

Si vous souffrez de diarrhée, si vous êtes pris de vomissements ou si vous mangez moins que d'habitude, vous pourriez avoir besoin de moins d'insuline qu'en temps normal.

Ingrédient médicinal :

L'insuline injectable, biosynthétique humaine (régulière) constitue l'**ingrédient actif** de Novolin[®]ge Toronto.

La solution injectable d'insuline Novolin[®]ge Toronto contient de l'insuline biosynthétique humaine fabriquée grâce à la technique de l'ADN recombinant à l'aide de *S. cerevisiæ* (levure de boulangerie), puis purifiée à l'aide de méthodes uniques. La structure de l'insuline biosynthétique humaine est identique à celle de l'insuline humaine naturelle.

Ingrédients médicinaux importants :

Chlorure de zinc, glycérol, 3-méthylphénol, hydroxyde de sodium, acide chlorhydrique, eau pour injection.

Novolin[®]ge Toronto est offert sous quelles formes posologiques :

Novolin[®]ge Toronto est offerte par Novo Nordisk Canada dans les formats suivants :

Novolin[®]ge Toronto, fioles de 10 mL
Novolin[®]ge Toronto Penfill[®], cartouches de 3 mL
(conçues pour les dispositifs d'injection d'insuline Novo Nordisk)
Novolin[®]ge Toronto FlexPen[®] 3 mL
Novolin[®]ge Toronto InnoLet[®] 3 mL

Les cartouches Novolin[®]ge Toronto Penfill[®] sont conçues pour être utilisées avec les dispositifs d'injection d'insuline Novo Nordisk et les aiguilles NovoFine[®].

Les dispositifs FlexPen[®] et InnoLet[®] sont conçus pour être utilisés avec les aiguilles NovoFine[®].

Novo Nordisk ne peut être tenue responsable d'un mauvais fonctionnement dû à l'utilisation de Novolin[®]ge Toronto (Penfill[®], FlexPen[®] ou InnoLet[®]) avec des produits qui ne répondent pas aux mêmes caractéristiques techniques ou aux mêmes normes de qualité.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Mises en garde et précautions importantes

- L'insuline Novolin[®]ge Toronto ne doit pas être utilisée si elle n'est pas d'apparence limpide et incolore. En raison du risque de précipitation dans certains cathéters, il n'est pas recommandé d'utiliser Novolin[®]ge Toronto avec les pompes à insuline.
- Les suspensions d'insuline ne doivent jamais être administrées par voie intraveineuse.
- Les suspensions d'insuline ne doivent pas être utilisées avec les pompes à insuline.

Consultez votre médecin ou votre pharmacien avant d'utiliser Novolin[®]ge Toronto (Penfill[®], FlexPen[®] ou InnoLet[®]) si :

- ▶ **Vous éprouvez des problèmes** aux reins, au foie ou aux glandes surrénales, pituitaire ou thyroïde.
- ▶ **Vous consommez de l'alcool** : soyez attentif aux symptômes d'une hypo et ne consommez jamais d'alcool si vous avez l'estomac vide.
- ▶ **Vous faites de l'exercice à un rythme plus intense que d'habitude** ou voulez changer votre alimentation habituelle.
- ▶ **Vous êtes malade** : continuez à prendre votre insuline.
- ▶ **Vous partez à l'étranger** : les voyages vers des destinations qui ne se situent pas dans le même fuseau horaire peuvent avoir une incidence sur vos besoins en insuline et sur le moment où vous devez effectuer vos injections. De plus, avant de partir, consultez votre médecin ou votre pharmacien sur la disponibilité de l'insuline Novolin[®]ge Toronto dans les autres pays. Si vous le pouvez, apportez suffisamment d'insuline pour toute la durée du voyage.

Grossesse et allaitement

- ▶ Veuillez consulter votre médecin **si vous êtes enceinte ou prévoyez le devenir, et si vous allaitez.**

Conduite de véhicules et utilisation de machines

- ▶ **Si vous conduisez un véhicule ou utilisez des outils ou de la machinerie**, faites attention aux symptômes d'hypo. Pendant une hypo, votre capacité de concentration et votre temps de réaction sont amoindris. Ne jamais conduire un véhicule ou utiliser de la machinerie si les symptômes précurseurs d'une hypo se manifestent. Discutez avec votre médecin de la question de savoir si vous devriez cesser complètement de conduire un véhicule ou d'utiliser de la machinerie, en particulier si vous souffrez fréquemment d'hypos ou avez de la difficulté à en reconnaître les symptômes.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Si vous prenez d'autres médicaments

De nombreux médicaments influent sur le métabolisme du glucose et peuvent avoir une incidence sur vos doses d'insuline. Vous trouverez ci-dessous la liste des médicaments les plus susceptibles d'avoir un effet sur votre insulinothérapie. Avisez votre médecin ou votre pharmacien des médicaments que vous prenez ou que vous avez pris récemment, même s'il s'agit de médicaments en vente libre.

Vos besoins en insuline pourraient changer si vous prenez en même temps un ou plusieurs de ces médicaments : antidiabétiques oraux, inhibiteur de la monoamine-oxydase (IMAO), bêta-bloquants, inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (ECA), acide acétylsalicylique (aspirine), stéroïdes anabolisants, sulfamides, contraceptifs oraux, diurétiques thiazidiques, glucocorticoïdes, hormones thyroïdiennes, bêta-sympathomimétiques, hormone de croissance, danazol, octréotide et lanréotide.

UTILISATION APPROPRIÉE DE CE MÉDICAMENT

Mode d'emploi de Novolin[®]ge Toronto [Penfill[®]/ FlexPen[®]/ InnoLet[®]]

Discutez de vos besoins en insuline avec votre médecin et votre infirmière éducatrice en diabète. Suivez scrupuleusement leurs conseils. Le présent dépliant ne présente que des directives d'ordre général. Si votre médecin a changé le type ou la marque d'insuline que vous preniez, il devra peut-être ajuster votre dose.

Prenez un repas ou un goûter contenant des glucides dans un délai de 30 minutes après l'injection. Il est préférable de mesurer votre glycémie régulièrement.

Avant d'utiliser Novolin[®]ge Toronto :

- ▶ **Vérifiez l'étiquette** pour vous assurer qu'il s'agit du bon type d'insuline.
- ▶ **Désinfectez la membrane de caoutchouc** à l'aide d'un tampon d'alcool.
- ▶ **Vérifiez toujours la cartouche Penfill[®]**, notamment le bouchon en caoutchouc (piston). N'utilisez pas la cartouche si vous constatez qu'elle est endommagée ou s'il y a un espace entre le bouchon en caoutchouc et l'étiquette blanche du code à barres. Rapportez-la à votre fournisseur ou communiquez avec Novo Nordisk, au 1 800 465-4334, pour obtenir de l'aide. Consultez le manuel du dispositif d'injection d'insuline Novo Nordisk pour de plus amples renseignements.

Novolin[®]ge Toronto Penfill[®]/FlexPen[®]/InnoLet[®] :

- ▶ **Utilisez une nouvelle aiguille** lors de chaque injection afin d'éviter toute contamination.

N'utilisez pas Novolin[®]ge Toronto dans les circonstances suivantes :

- ▶ **Avec les pompes à insuline.**
- ▶ **Si l'insuline n'a pas été conservée de façon appropriée** ou a été congelée (consultez la section « Comment conserver ce médicament »).
- ▶ **Si l'insuline n'a pas une apparence limpide et incolore.**
- ▶ **Si le bouchon de protection de la fiole est lâche ou absent.** Chaque fiole est munie d'un bouchon protecteur inviolable en plastique. Si vous constatez que le bouchon n'est pas en parfait état, retournez la fiole à votre fournisseur.
- ▶ **Si vous échappez, endommagez ou écrasez la cartouche Penfill[®], le dispositif d'injection d'insuline Novolin-Pen[®] dans lequel est logé la cartouche Penfill[®], le dispositif FlexPen[®] ou le dispositif InnoLet[®],** puisqu'il est possible que l'insuline s'en échappe.

Ne remplissez pas de nouveau une cartouche d'insuline Novolin[®]ge Toronto Penfill[®].

Les cartouches Novolin[®]ge Toronto Penfill[®] sont conçues pour les dispositifs d'injection d'insuline Novo Nordisk et les aiguilles NovoFine[®], qui font partie du Système intégré[®].

Si votre traitement prévoit la prise d'insuline Novolin[®]ge Toronto et d'une autre insuline, toutes deux dans des cartouches Penfill[®], utilisez deux dispositifs d'injection Novo Nordisk, soit un pour chaque type d'insuline.

Par mesure de précaution, vous devriez toujours avoir en votre possession une seringue et de l'insuline de rechange au cas où vous perdriez le dispositif d'injection ou l'endommagiez.

Méthode d'injection de cette insuline

L'insuline Novolin[®]ge Toronto doit être injectée sous la peau (injection sous-cutanée). Pour éviter les enflures, changez toujours de site d'injection (consultez la section « Effets secondaires possibles »). Les endroits du corps les plus appropriés pour les injections sont l'abdomen, les fesses, le dessus des cuisses et le haut des bras. L'insuline agira plus rapidement si vous l'injectez au niveau de la taille.

Les fioles de Novolin[®]ge Toronto doivent être utilisées avec des seringues à insuline étalonnées pour 100 UI d'insuline. L'utilisation de seringues inadéquates peut entraîner des erreurs de dose. Dans certaines circonstances, l'insuline Novolin[®]ge Toronto peut également être administrée par voie intraveineuse par des professionnels de la santé.

Auto-injection de Novolin[®]ge Toronto

1. Aspirez dans la seringue une quantité d'air équivalant à la dose d'insuline requise.
2. Injectez l'air dans la fiole : faites pénétrer l'aiguille dans le bouchon en caoutchouc et appuyez sur le piston.
3. Inversez la fiole et la seringue.
4. Tirez sur le piston de la seringue pour faire pénétrer la dose requise d'insuline.
5. Retirez l'aiguille de la fiole.
6. Assurez-vous qu'il ne reste pas d'air dans la seringue : dirigez la pointe de l'aiguille vers le haut et expulsez l'air.
7. Vérifiez que la dose est exacte.
8. Effectuez l'injection immédiatement.

Mélange de Novolin[®]ge Toronto avec une insuline à action intermédiaire

1. Faites tourner la fiole d'insuline à action intermédiaire entre vos mains jusqu'à ce que le liquide qu'elle contient soit uniformément blanc et trouble.
2. Aspirez dans la seringue une quantité d'air équivalant à la dose d'insuline à action intermédiaire requise. Injectez l'air dans la fiole d'insuline à action intermédiaire, puis retirez l'aiguille.
3. Aspirez dans la seringue une quantité d'air équivalant à la dose requise de Novolin[®]ge Toronto. Injectez l'air dans la fiole de Novolin[®]ge Toronto, puis retournez la fiole et la seringue.
4. Tirez sur le piston de la seringue pour y faire pénétrer la dose requise de Novolin[®]ge Toronto. Retirez l'aiguille de la fiole. Assurez-vous qu'il ne reste pas d'air dans la seringue : dirigez la pointe de l'aiguille vers le haut et expulsez l'air. Vérifiez que la dose est exacte.
5. Insérez maintenant l'aiguille dans la fiole d'insuline à action intermédiaire, puis retournez la fiole et la seringue.
6. Tirez sur le piston de la seringue pour y faire pénétrer la dose requise d'insuline à action intermédiaire.
7. Retirez l'aiguille de la fiole.
8. Assurez-vous qu'il ne reste pas d'air dans la seringue et vérifiez la dose.
9. Injectez immédiatement le mélange.

Mélangez toujours l'insuline à action rapide et l'insuline à action intermédiaire dans cet ordre.

Méthode d'injection de cette insuline

- **Injectez l'insuline sous la peau.** Utilisez la technique d'injection recommandée par votre médecin ou votre infirmière éducatrice en diabète, et décrite dans le manuel de votre dispositif d'injection d'insuline Novo Nordisk.

- ▶ **Laissez l'aiguille sous la peau** pendant au moins 6 secondes afin d'être certain d'avoir administré la totalité de la dose.
- ▶ **Après chaque injection**, assurez-vous d'enlever l'aiguille avant de ranger l'insuline Novolin[®]ge Toronto afin d'éviter que l'insuline ne s'écoule, ce qui pourrait provoquer des erreurs de dose.

Dose habituelle :

Suivez scrupuleusement les directives de votre médecin concernant le type d'insuline, la posologie et le moment d'injection. Tout changement d'insuline doit être effectué avec prudence et sous surveillance médicale. Plusieurs facteurs peuvent avoir une incidence sur vos besoins en insuline (maladie, stress, médicaments, changements dans votre alimentation ou dans votre programme d'exercice habituel, etc.). Suivez les directives de votre médecin afin de vous adapter à ces changements. Les renseignements qui suivent vous sont présentés à titre indicatif seulement. Consultez votre médecin pour toute information reliée spécifiquement à votre diabète.

À propos des voyages

En raison du décalage horaire, il est possible que vous deviez prendre votre insuline et vos repas à des heures différentes de celles auxquelles vous êtes habitué. Vous devriez donc consulter votre médecin lorsque vous comptez vous rendre à un endroit qui ne se trouve pas dans le même fuseau horaire que celui où vous vivez.

Surdose :

Facteurs pouvant provoquer une hypoglycémie (taux de glycémie trop bas)

Si vous prenez trop d'insuline, omettez un repas ou faites plus d'exercice que d'habitude, votre glycémie pourrait chuter de façon exagérée (hypoglycémie).

Les premiers **symptômes d'hypoglycémie** peuvent se manifester soudainement. Voici quelques-uns de ces symptômes : sueurs froides, peau pâle et froide au toucher, fatigue, somnolence, nervosité ou tremblements, sentiment d'angoisse, fatigue et épuisement inhabituels, confusion, difficulté de concentration, faim excessive, vision trouble, maux de tête, nausées et palpitations.

Que faire en cas d'hypoglycémie?

Si vous éprouvez l'un des symptômes mentionnés précédemment, vous devez immédiatement prendre du sucre ou un produit qui en contient. Par conséquent, ayez toujours avec vous quelques morceaux de sucre, des bonbons, des biscuits ou du jus de fruit.

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

Vous pouvez reprendre conscience plus rapidement si une personne à qui on a expliqué la façon de procéder vous fait une injection de glucagon. Si vous recevez une injection de glucagon, vous devez aussi prendre, par voie orale, du sucre, un produit qui en contient ou du glucose, et ce, dès que vous reprenez conscience.

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

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

Facteurs pouvant provoquer une hyperglycémie (taux de glycémie trop élevé)

Si vous êtes malade et faites de la fièvre, ou si vous mangez beaucoup plus que d'habitude et prenez à maintes reprises moins d'insuline que vous le devriez, votre glycémie pourrait s'élever de façon exagérée (hyperglycémie).

Les **symptômes d'un taux de glycémie particulièrement élevé** apparaissent graduellement. Voici quelques-uns de ces symptômes : fréquence accrue des mictions, soif, perte d'appétit, nausées, vomissements, somnolence (fatigue), peau rouge et sèche, sécheresse de la bouche et odeur d'acétone dans l'haleine.

Que faire en cas d'hyperglycémie?

Si vous éprouvez l'un des symptômes mentionnés précédemment, vérifiez dès que possible votre taux de glycémie et la présence de corps cétoniques dans votre urine. Vous pourriez souffrir d'une affection appelée acidocétose. Si une hyperglycémie n'est pas traitée, elle peut provoquer un coma diabétique ou la mort. Vous devez donc consulter un professionnel de la santé le plus tôt possible. Vous devrez probablement prendre davantage d'insuline.

PROCÉDURE À SUIVRE EN CE QUI CONCERNE LES EFFETS SECONDAIRES

Que faire en cas d'urgence

Si vous faites une hypo

Faire une hypo signifie que votre glycémie est trop faible.

Les symptômes avant-coureurs d'une hypo peuvent survenir soudainement et se présenter ainsi : sueurs froides, peau pâle et froide au toucher, maux de tête, rythme cardiaque accéléré, nausées, faim excessive, troubles temporaires de la vision, somnolence, fatigue et épuisement inhabituels, nervosité ou tremblements, sentiment d'angoisse, confusion et difficulté de concentration.

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

Ne prenez aucune insuline si les symptômes avant-coureurs d'une hypo se manifestent.

Par précaution, ayez toujours avec vous des comprimés de glucose, des bonbons, des biscuits ou du jus de fruit.

Informez votre famille, vos amis et vos collègues immédiats de ce qu'ils doivent faire si vous perdez conscience, c'est-à-dire vous tourner sur le côté et demander immédiatement une assistance médicale. Ils ne doivent pas vous donner à manger ni à boire; vous risqueriez de vous étouffer.

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

Utilisation de glucagon

Vous pouvez reprendre conscience plus rapidement si une personne à qui on a expliqué la façon de procéder vous fait une injection de glucagon. Si vous recevez une injection de glucagon, vous devez prendre du sucre ou une collation riche en glucides dès que vous reprenez conscience. Si vous ne réagissez pas au traitement de glucagon, vous devrez être traité à l'hôpital. Consultez votre médecin si vous avez dû recevoir une injection de glucagon afin de déterminer la cause de cette hypo et être en mesure d'éviter que cela ne se reproduise.

Causes d'une hypo

Vous êtes victime d'une hypo lorsque votre glycémie devient trop faible. Cela peut se produire :

- Si vous prenez trop d'insuline.
- Si vous ne mangez pas suffisamment ou si vous omettez un repas.
- Si vous faites plus d'exercice que d'habitude.

Si votre glycémie devient trop élevée

Il est possible que votre glycémie devienne trop élevée (ce phénomène est appelé hyperglycémie).

Les symptômes avant-coureurs apparaissent de façon graduelle. Voici quelques-uns de ces symptômes : fréquence accrue des mictions, sensation de soif, perte d'appétit, sensation de malaise (nausées ou vomissements), somnolence ou fatigue, peau rouge et sèche, bouche sèche et haleine fruitée (odeur d'acétone).

Si l'un de ces symptômes se manifeste, mesurez votre glycémie; vérifiez s'il y a des corps cétoniques dans votre urine, si vous le pouvez; puis demandez un avis médical immédiatement.

Ils peuvent indiquer la présence d'une affection très grave appelée acidocétose. Si celle-ci n'est pas traitée, elle pourrait provoquer un coma diabétique et la mort.

Causes d'une hyperglycémie

- Si vous oubliez de prendre votre insuline.
- Si, à maintes reprises, vous prenez moins d'insuline que vous en avez besoin.
- Si vous souffrez d'une infection ou faites de la fièvre.
- Si vous mangez plus que d'habitude.
- Si vous faites moins d'exercice que d'habitude.

Effets secondaires possibles

Comme tous les médicaments, Novolin[®]ge Toronto peut causer des effets secondaires; cependant, ceux-ci n'affectent pas toutes les personnes. La prise de Novolin[®]ge Toronto peut provoquer une hypoglycémie (glycémie trop basse). Consulter la section « Que faire en cas d'urgence » pour plus d'information.

Effets secondaires moins fréquents

(moins de 1 sur 100)

Troubles de la vision. Au début de votre insulinothérapie, vous pouvez éprouver des altérations de la vue, mais elles sont habituellement passagères.

Changements au site d'injection (lipodystrophie). Si vous injectez l'insuline trop souvent au même endroit, il peut y avoir perte de tissu adipeux sous-cutané (lipoatrophie) ou accumulation de tissu adipeux sous-cutané (lipohypertrophie). On peut éviter ce type de problèmes en changeant le site d'injection à chaque injection. Si vous remarquez que votre peau s'amincit ou s'épaissit au site d'injection, parlez-en à votre médecin ou à votre infirmière éducatrice en diabète. Ces réactions peuvent s'aggraver ou modifier l'absorption de l'insuline injectée à cet endroit.

Symptômes d'allergie. Des réactions (rougeur, enflure, démangeaisons) peuvent apparaître au site d'injection (réactions allergiques locales). Ces réactions disparaissent habituellement quelques semaines après le début de l'insulinothérapie. S'ils ne disparaissent pas, consultez votre médecin.

Demandez un avis médical immédiatement :

- Si les symptômes d'allergie se propagent à d'autres parties du corps, ou
- Si vous vous sentez soudainement mal et éprouvez les symptômes suivants : sueurs, malaise (vomissements), difficulté à respirer, rythme cardiaque accéléré, étourdissements, sensation d'évanouissement.

Vous pourriez être victime d'une réaction allergique très rare et très grave à Novolin[®]ge Toronto ou à l'un de ses ingrédients (appelée réaction allergique généralisée). Lisez également la mise en garde dans la section « Avant d'utiliser Novolin[®]ge Toronto ».

Neuropathie douloureuse (douleur au niveau des nerfs). Si vos taux de glucose sanguin s'améliorent très rapidement, vous pourriez éprouver une sensation de brûlure, de fourmillement ou de choc électrique. Cet état est appelé neuropathie douloureuse aiguë et est habituellement passager. S'il perdure, consultez votre médecin.

Enflure aux articulations. L'instauration de l'insulinothérapie peut entraîner une rétention d'eau qui se traduit par une enflure au niveau des chevilles et d'autres articulations. Ce problème disparaît rapidement.

Effets secondaires très rares

(moins de 1 sur 10 000)

Rétinopathie diabétique (affection de la rétine). Si vous êtes atteint de rétinopathie diabétique et que vos taux de glycémie s'améliorent très rapidement, la maladie pourrait s'aggraver. Discutez-en avec votre médecin.

Si l'un de ces effets secondaires s'aggrave ou si vous présentez d'autres effets secondaires que ceux énumérés dans le présent dépliant, veuillez en informer votre médecin, votre infirmière éducatrice en diabète ou votre pharmacien.

COMMENT CONSERVER CE PRODUIT

Conservation de Novolin[®]ge Toronto [Penfill[®]/ FlexPen[®]/ InnoLet[®]]

Gardez hors de portée et de vue des enfants.

Les produits **Novolin[®]ge Toronto (fioles, Penfill[®], FlexPen[®] ou InnoLet[®])** qui ne sont pas utilisés doivent être conservés dans un réfrigérateur entre 2 °C et 10 °C. Ils ne doivent pas être placés près du congélateur ni près de l'élément réfrigérant, et doivent demeurer dans leur emballage original. Ne pas congeler.

Les produits **Novolin[®]ge Toronto (fioles, Penfill[®], FlexPen[®] ou InnoLet[®])** qui sont en cours d'utilisation ou qui le seront sous peu ne doivent pas être conservés au réfrigérateur.

Novolin[®]ge Toronto :

Vous pouvez transporter les fioles avec vous et les conserver à la température ambiante (à moins de 25 °C) jusqu'à quatre semaines.

Novolin[®]ge Toronto Penfill[®]/FlexPen[®]/InnoLet[®] :

Vous pouvez transporter les cartouches et les dispositifs d'injection avec vous et les conserver à la température ambiante (à moins de 30 °C) jusqu'à quatre semaines.

Conservez toujours les cartouches Penfill[®] ainsi que les dispositifs FlexPen[®] et InnoLet[®] dans leur emballage lorsque vous ne les utilisez pas afin de protéger l'insuline de la lumière.

L'insuline **Novolin[®]ge Toronto (fioles, Penfill[®], FlexPen[®] ou InnoLet[®])** ne doit pas être exposée à la chaleur excessive ni à la lumière solaire.

Ne l'utilisez pas après la date de péremption indiquée sur l'étiquette et l'emballage. La date de péremption correspond au dernier jour du mois.

L'insuline **Novolin[®]ge Toronto (fioles, Penfill[®], FlexPen[®] ou InnoLet[®])** ne doit pas être jetée dans les égouts ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien la façon d'éliminer les médicaments afin de protéger l'environnement.

SIGNALEMENT DES EFFETS SECONDAIRES SOUPÇONNÉS

SIGNALEMENT DES EFFETS SECONDAIRES SOUPÇONNÉS

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

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

Par courrier :

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

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

POUR DE PLUS AMPLES RENSEIGNEMENTS

Ce à quoi ressemble de Novolin[®]ge Toronto et contenu de l'emballage

La solution injectable est limpide, incolore et aqueuse. Elle est offerte dans les formats suivants :

- 1 x 10 mL (fiolle)
- 5 x 3 mL (cartouches Penfill[®])
- 1 x 3 mL (dispositif d'injection d'insuline FlexPen[®])
- 1 x 3 mL (dispositif d'injection d'insuline InnoLet[®])

1 mL contient 100 UI (unités internationales) d'insuline humaine.

1 fiolle contient 10 mL, soit 1000 UI

1 cartouche Penfill[®], 1 dispositif FlexPen[®] ou 1 dispositif InnoLet[®] contient 3 mL, soit 300 UI.

Le présent résumé de contient pas tous les renseignements connus sur Novolin[®]ge Toronto. Pour toute question au sujet de ce médicament, communiquez avec votre médecin.

On peut trouver le présent document et la monographie complète du produit, rédigés pour les professionnels de la santé, en communiquant avec le commanditaire, Novo Nordisk Canada au 1-800-465-4334

Le présent dépliant a été rédigé par **Novo Nordisk Canada Inc.**

Dernière révision : 11 février 2008

Novo Nordisk[®], Novolin[®], Penfill[®], FlexPen[®], InnoLet[®], NovoFine[®], Le système intégré[®], Les dispositifs font la différence[®] et Novolin-Pen[®] sont des marques déposées appartenant à Novo Nordisk A/S et utilisées sous licence par Novo Nordisk Canada Inc.

Novolin[®] ge NPH
[Penfill[®]/ FlexPen[®]/ InnoLet[®]]

Insuline isophane
biosynthétique humaine 10 mL / 3 mL

Le présent feuillet constitue la troisième et dernière partie de la monographie publiée lorsque la mise en marché de l'insuline Novolin[®] ge NPH a été approuvée et s'adresse tout particulièrement aux consommateurs. Ce feuillet n'est qu'un résumé et ne contient pas tous les renseignements connus sur l'insuline Novolin[®] ge NPH. Pour toute question au sujet de ce médicament, communiquez avec votre médecin ou votre pharmacien.

Avant d'utiliser l'insuline, veuillez lire attentivement tout le dépliant. Conservez-le au cas où vous auriez besoin de le consulter de nouveau.
Pour toute autre question au sujet de ce médicament, communiquez avec votre médecin, votre infirmière éducatrice en diabète ou votre pharmacien.
Ce médicament n'a été prescrit que pour vous. Ne le donnez pas à d'autres personnes même si les symptômes qu'elles présentent sont les mêmes que les vôtres, parce que cela pourrait nuire à leur santé. Si les effets secondaires s'aggravent ou si vous présentez d'autres effets secondaires que ceux énumérés dans le présent dépliant, veuillez en informer votre médecin, votre infirmière éducatrice en diabète ou votre pharmacien.

AU SUJET DE CE MÉDICAMENT

Un dépliant destiné au patient est inclus dans chaque emballage.

Raisons d'utiliser ce médicament :

Novolin[®] ge NPH [Penfill[®]/ FlexPen[®]/ InnoLet[®]] est une insuline humaine utilisée dans le traitement du diabète. Elle est offerte en fioles de 10 mL servant à remplir les seringues, en cartouches de 3 mL (Penfill[®]) qu'on peut utiliser avec les dispositifs d'injection d'insuline Novo Nordisk, en dispositifs préremplis d'injection d'insuline Novolin[®] ge FlexPen de 3 mL et en dispositifs compacts d'injection d'insuline Novolin[®] ge InnoLet[®] de 3 mL.

L'utilisation de l'insuline Novolin[®] ge NPH est indiquée pour :

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

Effets de ce médicament :

Novolin[®] ge NPH est un agent antidiabétique utilisé pour le traitement du diabète. Il permet de réduire le taux de sucre dans le sang et l'urine. Votre médecin vous a prescrit des injections de ce médicament afin de prendre votre diabète en charge.

Novolin[®] ge NPH est une insuline à action intermédiaire. Elle commence à faire abaisser la glycémie environ 1,5 heure après l'injection et son effet dure approximativement 24 heures. Elle est souvent administrée en association avec des insulines à action rapide.

Situations où le produit ne devrait pas être employé :

N'utilisez pas Novolin[®] ge NPH dans les circonstances suivantes :

- ▶ **Si vous êtes allergique (hypersensible)** à cette insuline, au 3-méthylphénol ou à tout autre ingrédient que contient ce médicament (vous en trouverez la liste dans la section « Ingrédients médicinaux importants » ci-dessous). Vous trouverez l'énoncé des symptômes de réaction allergique dans la section « Effets secondaires possibles ».

- **Si vous sentez venir une hypo** (le terme « hypo » est une abréviation servant à désigner une crise hypoglycémique, c'est-à-dire l'apparition d'un symptôme associé à une chute de glycémie). Lisez la section « Que faire en cas d'urgence » pour obtenir plus de renseignements sur les hypos.

À considérer si vous êtes enceinte ou si vous allaitez

Si vous êtes enceinte ou planifier le devenir, vous devriez consulter votre médecin le plus tôt possible afin de discuter du type d'insuline à prendre pour équilibrer votre diabète et éviter l'hyperglycémie (glycémie trop élevée) et l'hypoglycémie (glycémie trop faible). En effet, un dérèglement de la glycémie peut nuire à la santé du bébé.

L'expérience clinique sur l'insuline asparte durant la grossesse est assez limitée.

Le fait de prendre de l'insuline lors de l'allaitement ne présente pas de risque pour l'enfant. Il se peut toutefois que l'on doive ajuster votre dose d'insuline et modifier votre alimentation.

Alcool

L'alcool, y compris la bière et le vin, peut entraîner une hypoglycémie (glycémie trop faible). Par conséquent, soyez prudent lorsque vous consommez de l'alcool, et ne le faites jamais si vous avez l'estomac vide. Suivez les conseils de votre médecin au sujet de votre alimentation et de votre consommation d'alcool.

Que faire si vous êtes malade?

Ne cessez jamais de prendre de l'insuline lorsque vous êtes malade. Vos besoins en insuline pourraient toutefois changer.

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

Si vous souffrez de diarrhée, si vous êtes pris de vomissements ou si vous mangez moins que d'habitude, vous pourriez avoir besoin de moins d'insuline qu'en temps normal.

Ingrédient médicinal :

L'insuline isophane, biosynthétique humaine, constitue l'ingrédient actif de Novolin[®]ge NPH. Il s'agit d'une suspension d'insuline humaine (la phase trouble) avec de la protamine et du zinc. La suspension pour injection d'insuline Novolin[®]ge NPH contient de l'insuline biosynthétique humaine fabriquée grâce à la technique de l'ADN recombinant à l'aide de *S. cerevisiæ* (levure de boulangerie), puis purifiée à l'aide de méthodes uniques. La structure de l'insuline biosynthétique humaine est identique à celle de l'insuline humaine naturelle.

Ingrédients médicinaux importants :

Chlorure de zinc, glycérol, 3-méthylphénol, phénol, phosphate disodique dihydraté, hydroxyde de sodium, acide chlorhydrique, sulfate de protamine et eau pour injection.

Novolin[®]ge NPH est offert sous quelles formes posologiques :

Novolin[®]ge NPH est offert par Novo Nordisk Canada dans les formats suivants :

- Novolin[®]ge NPH, fioles de 10 mL
- Novolin[®]ge NPH Penfill[®], cartouches de 3 mL
(conçues pour être utilisées avec les dispositifs d'injection d'insuline Novo Nordisk)
- Novolin[®]ge NPH FlexPen[®] 3,0 mL
- Novolin[®]ge NPH InnoLet[®] 3,0 mL

Les cartouches Novolin[®]ge NPH Penfill[®] sont conçues pour être utilisées avec les dispositifs d'injection d'insuline Novo Nordisk et les aiguilles NovoFine[®].

Les dispositifs FlexPen[®] et InnoLet[®] sont conçus pour être utilisés avec les aiguilles NovoFine[®].

Novo Nordisk ne peut être tenue responsable d'un mauvais fonctionnement dû à l'utilisation de Novolin[®] ge NPH (Penfill[®], FlexPen[®] ou InnoLet[®]) avec des produits qui ne répondent pas aux mêmes caractéristiques techniques ou aux mêmes normes de qualité.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Mises en garde et précautions importantes

- Les suspensions d'insuline ne doivent jamais être administrées par voie intraveineuse.
- Les suspensions d'insuline ne doivent pas être utilisées avec les pompes à insuline.

Consultez votre médecin ou votre pharmacien avant d'utiliser Novolin[®] ge NPH (Penfill[®], FlexPen[®] ou InnoLet[®]) si :

- ▶ **Vous éprouvez des problèmes** aux reins, au foie ou aux glandes surrénales, pituitaire ou thyroïde.
- ▶ **Vous consommez de l'alcool** : soyez attentif aux symptômes d'une hypo et ne consommez jamais d'alcool si vous avez l'estomac vide.
- ▶ **Vous faites de l'exercice à un rythme plus intense que d'habitude** ou voulez changer votre alimentation habituelle.
- ▶ **Vous êtes malade** : continuez à prendre votre insuline.
- ▶ **Vous partez à l'étranger** : les voyages vers des destinations qui ne se situent pas dans le même fuseau horaire peuvent avoir une incidence sur vos besoins en insuline et sur le moment où vous devez effectuer vos injections.

De plus, avant de partir, consultez votre médecin ou votre pharmacien sur la disponibilité de l'insuline Novolin[®] ge NPH dans les autres pays. Si vous le pouvez, apportez suffisamment d'insuline pour toute la durée du voyage.

Grossesse et allaitement

- ▶ Veuillez consulter votre médecin **si vous êtes enceinte ou prévoyez le devenir, ou si vous allaitez.**

Conduite de véhicules et utilisation de machines

- ▶ **Si vous conduisez un véhicule ou utilisez des outils ou de la machinerie**, faites attention aux symptômes d'hypo. Pendant une hypo, votre capacité de concentration et votre temps de réaction sont amoindris. Ne jamais conduire un véhicule ou utiliser de la machinerie si les symptômes avant-coureurs d'une hypo se manifestent. Discutez avec votre médecin de la question de savoir si vous devriez cesser complètement de conduire un véhicule ou d'utiliser de la machinerie, en particulier si vous souffrez fréquemment d'hypos ou avez de la difficulté à en reconnaître les symptômes.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Si vous prenez d'autres médicaments

De nombreux médicaments influent sur le métabolisme du glucose et peuvent avoir une incidence sur vos doses d'insuline. Vous trouverez ci-dessous la liste des médicaments les plus susceptibles d'avoir un effet sur votre insulinothérapie. Avisez votre médecin ou votre pharmacien des médicaments que vous prenez ou que vous avez pris récemment, même s'il s'agit de médicaments en vente libre.

Vos besoins en insuline pourraient changer si vous prenez en même temps un ou plusieurs de ces médicaments : Antidiabétiques oraux, inhibiteur de la monoamine-oxydase (IMAO), bêta-bloquants, inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (ECA), acide acétylsalicylique (aspirine), stéroïdes anabolisants, sulfamides, contraceptifs oraux, diurétiques thiazidiques, glucocorticoïdes, hormones thyroïdiennes, bêta-sympathomimétiques, hormone de croissance, danazol, octréotide et lanréotide.

UTILISATION APPROPRIÉE DE CE MÉDICAMENT

Mode d'emploi de Novolin[®]ge NPH [Penfill[®]/ FlexPen[®]/ InnoLet[®]]

Discutez de vos besoins en insuline avec votre médecin et votre infirmière éducatrice en diabète. Suivez attentivement leurs conseils. Le présent dépliant ne présente que des directives d'ordre général. Si votre médecin a changé le type ou la marque d'insuline que vous preniez, il devra peut-être ajuster votre dose.

Il est préférable de mesurer votre glycémie régulièrement.

Avant d'utiliser Novolin[®]ge NPH Penfill[®] :

- ▶ **Vérifiez l'étiquette** pour vous assurer qu'il s'agit du bon type d'insuline.
- ▶ **Désinfectez la membrane de caoutchouc** à l'aide d'un tampon d'alcool.
- ▶ **Vérifiez toujours la cartouche Penfill[®]**, notamment le bouchon en caoutchouc (piston). N'utilisez pas la cartouche si vous constatez qu'elle est endommagée ou s'il y a un espace entre le bouchon en caoutchouc et l'étiquette blanche du code à barres. Rapportez-la à votre fournisseur ou communiquez avec Novo Nordisk, au 1 800 465-4334, pour obtenir de l'aide. Consultez le manuel du dispositif d'injection d'insuline Novo Nordisk pour de plus amples renseignements.

Novolin[®]ge NPH Penfill[®] / FlexPen[®] / InnoLet[®] :

- ▶ **Utilisez une nouvelle aiguille** lors de chaque injection afin d'éviter toute contamination.

N'utilisez pas Novolin[®]ge NPH dans les circonstances suivantes :

- ▶ **Avec les pompes à insuline.**
- ▶ **Si l'insuline n'a pas été conservée de façon appropriée** ou a été congelée (consultez la section « Comment conserver ce médicament »).
- ▶ **Si l'insuline ne paraît pas uniformément blanche et trouble** après avoir été remise en suspension.
- ▶ **Si le bouchon de protection de la fiole est lâche ou absent.** Chaque fiole est munie d'un bouchon protecteur inviolable en plastique. Si vous constatez que le bouchon n'est pas en parfait état, retournez la fiole à votre fournisseur.
- ▶ **Si vous échappez, endommagez ou écrasez la cartouche Penfill[®], le dispositif d'injection d'insuline Novo Nordisk dans lequel est logé la cartouche Penfill[®], le dispositif FlexPen[®] ou le dispositif InnoLet[®]**, puisqu'il est possible que l'insuline s'écoule.

Ne remplissez pas de nouveau une cartouche d'insuline Novolin[®]ge NPH Penfill[®].

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

Si votre traitement prévoit la prise de l'insuline Novolin[®]ge NPH et d'une autre insuline, toutes deux dans des cartouches Penfill[®], utilisez deux dispositifs d'injection Novo Nordisk, soit un pour chaque type d'insuline.

Par mesure de précaution, vous devriez toujours avoir en votre possession une seringue et de l'insuline de rechange au cas où vous perdriez le dispositif d'injection ou l'endommagiez.

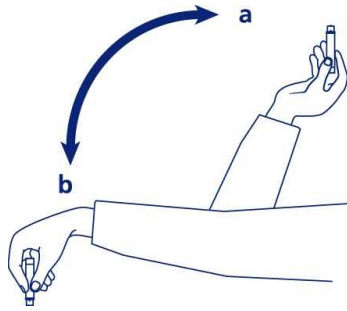
Remise en suspension de l'insuline

La remise en suspension s'effectue plus facilement lorsque l'insuline est à la température ambiante.

Avant d'insérer la cartouche Penfill[®] dans le dispositif d'injection d'insuline, faites-la basculer de haut en bas à au moins 20 reprises entre les positions **a** et **b** (voir la figure) de façon à ce que la bille de verre se déplace d'une extrémité à l'autre de la cartouche. Répétez le mouvement à au moins 10 reprises avant chaque injection.

Vous devez toujours répéter le mouvement jusqu'à ce que le liquide soit uniformément blanc et trouble.

Passez sans tarder aux étapes suivantes de l'injection.



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

Méthode d'injection de cette insuline

L'insuline Novolin®**ge** NPH doit être injectée sous la peau (injection sous-cutanée). N'injectez jamais l'insuline directement dans un vaisseau sanguin ou un muscle. Pour éviter les enflures, changez toujours de site d'injection (consultez la section « *Effets secondaires possibles* »). Les endroits du corps les plus appropriés pour les injections sont l'abdomen, les fesses, le dessus des cuisses et le haut des bras. L'insuline agira plus rapidement si vous l'injectez au niveau de la taille.

Les fioles de Novolin®**ge** NPH doivent être utilisées avec des seringues à insuline étalonnées pour 100 UI d'insuline. L'utilisation de seringues inadéquates peut entraîner des erreurs de dose.

Auto-injection de Novolin®ge** NPH**

1. Juste avant l'injection, faites tourner la fiole entre vos mains jusqu'à ce que le liquide qu'elle contient soit uniformément blanc et trouble. La remise en suspension s'effectue plus facilement si l'insuline est à la température ambiante.
2. Aspirez dans la seringue une quantité d'air équivalant à la dose d'insuline requise.
3. Injectez l'air dans la fiole : faites pénétrer l'aiguille dans le bouchon en caoutchouc et appuyez sur le piston.
4. Inversez la fiole et la seringue.
5. Tirez sur le piston de la seringue pour faire pénétrer la dose requise d'insuline.
6. Retirez l'aiguille de la fiole.
7. Assurez-vous qu'il ne reste pas d'air dans la seringue : dirigez la pointe de l'aiguille vers le haut et expulsez l'air.
8. Vérifiez que la dose est exacte.
9. Effectuez l'injection immédiatement.

Mélange de Novolin®ge** NPH avec une insuline à action rapide**

1. Faites tourner la fiole de Novolin®**ge** NPH entre vos mains jusqu'à ce que le liquide qu'elle contient soit uniformément blanc et trouble. La remise en suspension s'effectue plus facilement si l'insuline est à la température ambiante.
2. Aspirez dans la seringue une quantité d'air équivalant à la dose requise de Novolin®**ge** NPH. Injectez l'air dans la fiole de Novolin®**ge** NPH, puis retirez l'aiguille.
3. Aspirez dans la seringue une quantité d'air équivalant à la dose requise d'insuline à action rapide. Injectez l'air dans la fiole d'insuline à action rapide, puis retournez la fiole et la seringue.
4. Aspirez dans la seringue la dose requise d'insuline à action rapide, puis retirez l'aiguille de la fiole. Assurez-vous qu'il ne reste pas d'air dans la seringue : dirigez la pointe de l'aiguille vers le haut et expulsez l'air. Vérifiez que la dose est exacte.
5. Insérez maintenant l'aiguille dans la fiole de Novolin®**ge** NPH, puis retournez la fiole et la seringue.
6. Tirez sur le piston de la seringue pour y faire pénétrer la dose requise de Novolin®**ge** NPH.
7. Retirez l'aiguille de la fiole.

8. Assurez-vous qu'il ne reste pas d'air dans la seringue et vérifiez la dose.
9. Injectez immédiatement le mélange.

Mélanguez toujours l'insuline à action rapide et l'insuline à action intermédiaire dans cet ordre.

Méthode d'injection de cette insuline

- ▶ **Injectez l'insuline sous la peau.** Utilisez la technique d'injection recommandée par votre médecin ou votre infirmière éducatrice en diabète, et décrite dans le manuel de votre dispositif d'injection d'insuline Novo Nordisk.
- ▶ **Laissez l'aiguille sous la peau** pendant au moins 6 secondes afin d'être certain d'avoir administré la totalité de la dose.
- ▶ **Après chaque injection**, assurez-vous d'enlever l'aiguille et de la jeter avant de ranger l'insuline Novolin[®]ge NPH.
- ▶ Sinon, l'insuline risquerait de s'écouler, ce qui pourrait provoquer des erreurs de dose.

Dose habituelle :

Suivez attentivement les directives de votre médecin concernant le type d'insuline, la posologie et le moment d'injection. Tout changement d'insuline doit être effectué avec prudence et sous surveillance médicale. Plusieurs facteurs peuvent avoir une incidence sur vos besoins en insuline (maladie, stress, médicaments, changements dans votre alimentation ou dans votre programme d'exercice habituel, etc.). Suivez les directives de votre médecin afin de vous adapter à ces changements. Les renseignements qui suivent vous sont présentés à titre indicatif seulement. Consultez votre médecin pour toute information reliée spécifiquement à votre diabète.

À propos des voyages

En raison du décalage horaire, il est possible que vous deviez prendre votre insuline et vos repas à des heures différentes de celles auxquelles vous êtes habitué. Vous devriez donc consulter votre médecin lorsque vous comptez vous rendre à un endroit qui ne se trouve pas dans le même fuseau horaire que celui où vous vivez.

Surdose :

Facteurs pouvant provoquer une hypoglycémie (taux de glycémie trop bas)

Si vous prenez trop d'insuline, si vous omettez un repas ou si vous faites plus d'exercice que d'habitude, votre glycémie pourrait chuter de façon exagérée (hypoglycémie).

Les premiers **symptômes d'hypoglycémie** peuvent se manifester soudainement. Voici quelques-uns de ces symptômes : sueurs froides, peau pâle et froide au toucher, fatigue, somnolence, nervosité ou tremblements, sentiment d'angoisse, fatigue et épuisement inhabituels, confusion, difficulté de concentration, faim excessive, troubles de la vision, maux de tête, nausée et palpitations.

Que faire en cas d'hypoglycémie?

Si vous éprouvez l'un des symptômes mentionnés précédemment, vous devez immédiatement prendre du sucre ou un produit qui en contient. Par conséquent, ayez toujours avec vous quelques morceaux de sucre, des bonbons, des biscuits ou du jus de fruit.

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

Vous pouvez reprendre conscience plus rapidement si une personne à qui on a expliqué la façon de procéder vous administre une injection de glucagon. Si vous recevez une injection de glucagon, vous devez aussi prendre, par voie orale, du sucre, un produit qui en contient ou du glucose dès que vous reprenez conscience.

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

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

Facteurs pouvant provoquer une hyperglycémie (taux de glycémie trop élevé)

Si vous êtes malade et faites de la fièvre, ou si vous mangez beaucoup plus que d'habitude et prenez à maintes reprises moins d'insuline que vous le devriez, votre glycémie pourrait s'élever de façon exagérée (hyperglycémie).

Les **symptômes d'un taux de glycémie particulièrement élevé** apparaissent graduellement. Voici quelques-uns de ces symptômes : fréquence accrue des mictions, soif, perte d'appétit, nausées, vomissements, somnolence (fatigue), peau rouge et sèche, sécheresse de la bouche et odeur d'acétone dans l'haleine.

Que faire en cas d'hyperglycémie?

Si vous éprouvez l'un des symptômes mentionnés précédemment, vérifiez dès que possible votre taux de glycémie et la présence de corps cétoniques dans votre urine. Vous pourriez souffrir d'une affection appelée acidocétose. Si une hyperglycémie n'est pas traitée, elle peut provoquer un coma diabétique ou la mort. Vous devez donc consulter un professionnel de la santé le plus tôt possible. Vous aurez probablement à prendre davantage d'insuline.

PROCÉDURE À SUIVRE EN CE QUI CONCERNE LES EFFETS SECONDAIRES

Que faire en cas d'urgence

Si vous faites une hypo

Faire une hypo signifie que votre glycémie est trop faible.

Les symptômes avant-coureurs d'une hypo peuvent survenir soudainement et se présenter ainsi : sueurs froides, peau pâle et froide au toucher, maux de tête, rythme cardiaque accéléré, nausées, faim excessive, troubles temporaires de la vision, somnolence, fatigue et épuisement inhabituels, nervosité ou tremblements, sentiment d'angoisse, confusion et difficulté de concentration.

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

Ne prenez aucune insuline si les symptômes avant-coureurs d'une hypo se manifestent.

Par précaution, ayez toujours avec vous des comprimés de glucose, des bonbons, des biscuits ou du jus de fruit.

Informez votre famille, vos amis et vos collègues immédiats de ce qu'ils doivent faire si vous perdez conscience, c'est-à-dire vous tourner sur le côté et demander immédiatement une assistance médicale. Ils ne doivent pas vous donner à manger ni à boire; vous risqueriez de vous étouffer.

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

Utilisation de glucagon

Vous pouvez reprendre conscience plus rapidement si une personne à qui on a expliqué la façon de procéder vous fait une injection de glucagon. Si vous recevez une injection de glucagon, vous devez prendre du sucre ou une collation riche en glucides dès que vous reprenez conscience. Si vous ne réagissez pas au traitement de glucagon, vous devrez être traité à l'hôpital. Consultez votre médecin si

vous avez dû recevoir une injection de glucagon afin de déterminer la cause de cette hypo et être en mesure d'éviter que cela ne se reproduise.

Causes d'une hypo

Vous êtes victime d'une hypo lorsque votre glycémie devient trop faible. Cela peut se produire :

- Si vous prenez trop d'insuline.
- Si vous ne mangez pas suffisamment ou si vous omettez un repas.
- Si vous faites plus d'exercice que d'habitude.

Si votre glycémie devient trop élevée

Il est possible que votre glycémie devienne trop élevée (ce phénomène est appelé hyperglycémie).

Les symptômes avant-coureurs apparaissent de façon graduelle. Voici quelques-uns de ces symptômes : fréquence accrue des mictions, sensation de soif, perte d'appétit, sensation de malaise (nausées ou vomissements), somnolence ou fatigue, peau rouge et sèche, bouche sèche et haleine fruitée (odeur d'acétone).

Si l'un de ces symptômes se manifeste, mesurez votre glycémie; vérifiez s'il y a des corps cétoniques dans votre urine, si vous le pouvez; puis demandez un avis médical immédiatement.

Ils peuvent indiquer la présence d'une affection très grave appelée acidocétose. Si celle-ci n'est pas traitée, elle pourrait provoquer un coma diabétique et la mort.

Causes d'une hyperglycémie

- Si vous oubliez de prendre votre insuline.
- Si, à maintes reprises, vous prenez moins d'insuline que vous en avez besoin.
- Si vous souffrez d'une infection ou faites de la fièvre.
- Si vous mangez plus que d'habitude.
- Si vous faites moins d'exercice que d'habitude.

Effets secondaires possibles

Comme tous les médicaments, Novolin[®]ge NPH peut causer des effets secondaires; cependant, ceux-ci n'affectent pas toutes les personnes. La prise de Novolin[®]ge NPH peut provoquer une hypoglycémie (glycémie trop basse). Consulter la section « Que faire en cas d'urgence » pour plus d'information.

Effets secondaires moins fréquents

(moins de 1 sur 100)

Changements au site d'injection (lipodystrophie). Si vous injectez l'insuline trop souvent au même endroit, il peut y avoir perte de tissu adipeux sous-cutané (lipoatrophie) ou accumulation de tissu adipeux sous-cutané (lipohypertrophie). On peut éviter ce type de problèmes en changeant le site d'injection pour chaque injection. Si vous remarquez que votre peau s'amincit ou s'épaissit au site d'injection, parlez-en à votre médecin ou à votre infirmière éducatrice en diabète. Ces réactions peuvent s'aggraver ou modifier l'absorption de l'insuline injectée à cet endroit.

Symptômes d'allergie. Des réactions (rougeur, enflure, démangeaisons) peuvent apparaître au site d'injection (réactions allergiques locales). Ces réactions disparaissent habituellement après quelques semaines suivant le début de l'insulinothérapie. S'ils ne disparaissent pas, consultez votre médecin.

Demandez un avis médical immédiatement :

- Si les symptômes d'allergie se propagent à d'autres parties du corps, ou
- Si vous vous sentez mal de façon soudaine et éprouvez les symptômes suivants : sueurs, malaise (vomissements), difficulté à respirer, rythme cardiaque accéléré, étourdissements, sensation d'évanouissement.

Vous pourriez être victime d'une réaction allergique très rare et très grave à Novolin[®]ge NPH ou à l'un de ses ingrédients (appelée réaction allergique généralisée). Lisez également la mise en garde dans la section « Avant d'utiliser Novolin[®]ge NPH ».

Rétinopathie diabétique (affection de la rétine). Si vous êtes atteint de rétinopathie diabétique et que vos taux de glycémie augmentent très rapidement, la maladie pourrait s'aggraver. Discutez-en avec votre médecin.

Enflure aux articulations. L'instauration de l'insulinothérapie peut entraîner une rétention d'eau qui se traduit par une enflure au niveau des chevilles et d'autres articulations. Ce problème disparaît rapidement.

Effets secondaires très rares

(moins de 1 sur 10 000)

Troubles de la vision. Au début de votre insulinothérapie, vous pouvez éprouver des altérations de la vue, mais elles sont habituellement passagères.

Neuropathie douloureuse (douleur au niveau des nerfs). Si vos taux de glucose sanguin s'améliorent très rapidement, vous pourriez éprouver une sensation de brûlure, de fourmillement ou de choc électrique. Cet état est appelé neuropathie douloureuse aiguë et est habituellement passager. S'il perdure, consultez votre médecin.

Si l'un de ces effets secondaires s'aggrave ou si vous présentez d'autres effets secondaires que ceux énumérés dans le présent dépliant, veuillez en informer votre médecin, votre infirmière éducatrice en diabète ou votre pharmacien.

COMMENT CONSERVER CE PRODUIT

Conservation de Novolin[®]ge NPH [Penfill[®] / FlexPen[®] / InnoLet[®]]

Gardez hors de portée et de vue des enfants.

Les produits **Novolin[®]ge NPH (fioles, Penfill[®], FlexPen[®] ou InnoLet[®])** qui ne sont pas utilisés doivent être conservés dans un réfrigérateur entre 2 °C et 10 °C. Ils ne doivent pas être placés près du congélateur ni près de l'élément réfrigérant et doivent demeurer dans leur emballage original. Ne pas congeler.

Les produits **Novolin[®]ge NPH (fioles, Penfill[®], FlexPen[®] et InnoLet[®])** qui sont en cours d'utilisation ou qui le seront sous peu ne doivent pas être conservés au réfrigérateur. Après avoir retiré l'insuline Novolin[®]ge NPH (fioles, Penfill[®], FlexPen[®] ou InnoLet[®]) du réfrigérateur, il est recommandé de la laisser atteindre la température ambiante avant de la remettre en suspension conformément aux directives portant sur la première utilisation. Consultez la section *Mode d'emploi de Novolin[®]ge NPH*

Novolin[®]ge NPH :

Vous pouvez transporter les fioles avec vous et les conserver à la température ambiante (à moins de 25 °C) jusqu'à quatre semaines.

Novolin[®]ge NPH Penfill[®] / FlexPen[®] / InnoLet[®] :

Vous pouvez transporter les cartouches et les dispositifs d'injection d'insuline avec vous et les conserver à la température ambiante (à moins de 30 °C) jusqu'à quatre semaines.

Conservez toujours les cartouches Penfill[®] ainsi que les dispositifs FlexPen[®] et InnoLet[®] dans leur emballage lorsque vous ne les utilisez pas afin de protéger l'insuline de la lumière.

L'insuline Novolin[®]ge NPH (fioles, Penfill[®], FlexPen[®] et InnoLet[®]) ne doit pas être exposée à la chaleur excessive ni à la lumière solaire.

Ne l'utilisez pas après la date de péremption indiquée sur l'étiquette et l'emballage. La date de péremption correspond au dernier jour du mois.

L'insuline Novolin[®]ge NPH (fioles, Penfill[®], FlexPen[®] et InnoLet[®]) ne doit pas être jetée dans les égouts ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien la façon d'éliminer les médicaments afin de protéger l'environnement.

SIGNALEMENT DES EFFETS SECONDAIRES SOUPÇONNÉS

SIGNALEMENT DES EFFETS SECONDAIRES SOUPÇONNÉS

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

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

Par courrier :

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

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

POUR DE PLUS AMPLES RENSEIGNEMENTS

Ce à quoi ressemble de Novolin[®]ge NPH (Penfill[®], FlexPen[®] et InnoLet[®]) et contenu de l'emballage

La suspension injectable est limpide, incolore et aqueuse. Elle est offerte dans les formats suivants :

- 1 x 10 mL (fiolle)
- 5 x 3 mL (cartouches Penfill[®])
- 1 x 3 mL (dispositif d'injection d'insuline FlexPen[®])
- 1 x 3 mL (dispositif d'injection d'insuline InnoLet[®])

1 mL contient 100 UI (unités internationales) d'insuline humaine.

1 fiolle contient 10 mL, soit 1000 UI

1 cartouche Penfill[®], 1 dispositif FlexPen[®] ou 1 dispositif InnoLet[®] contient 3 mL, soit 300 UI.

Le présent résumé de contient pas tous les renseignements connus sur Novolin[®]ge NPH Pour toute question au sujet de ce médicament, communiquez avec votre médecin.

On peut trouver le présent document et la monographie complète du produit, rédigés pour les professionnels de la santé, en communiquant avec le promoteur, Novo Nordisk Canada, au : 1-800-465-4334

Le présent dépliant a été rédigé par **Novo Nordisk Canada Inc.**

Dernière révision : 11^{er} février 2008

Novo Nordisk[®], Novolin[®], Penfill[®], FlexPen[®], InnoLet[®], NovoFine[®], Le système intégré[®], Les dispositifs font la différence[®] et Novolin-Pen[®] sont des marques de commerce appartenant à Novo Nordisk A/S et utilisées sous licence par Novo Nordisk Canada Inc.

Novolin[®]ge [Penfill[®]/ FlexPen[®]/ InnoLet[®]]
Préparations d'insuline prémélangée

Insuline injectable 30 % et insuline isophane 70 %
Insuline injectable 40 % et insuline isophane 60 %
Insuline injectable 50 % et insuline isophane 50 %

biosynthétique humaine 10 mL / 3 mL

Le présent feuillet constitue la troisième et dernière partie de la monographie publiée lorsque la mise en marché de l'insuline prémélangée Novolin[®]ge a été approuvée et s'adresse tout particulièrement aux consommateurs. Ce feuillet n'est qu'un résumé et ne contient pas tous les renseignements connus sur l'insuline prémélangée Novolin[®]ge. Pour toute question au sujet de ce médicament, communiquez avec votre médecin ou votre pharmacien.

Avant d'utiliser l'insuline, veuillez lire attentivement tout le dépliant. Conservez-le au cas où vous auriez besoin de le consulter de nouveau.
Pour toute autre question au sujet de ce médicament, communiquez avec votre médecin, votre infirmière éducatrice en diabète ou votre pharmacien.
Ce médicament n'a été prescrit que pour vous. Ne le donnez pas à d'autres personnes même si les symptômes qu'elles présentent sont les mêmes que les vôtres, cela pourrait nuire à leur santé.
Si les effets secondaires s'aggravent ou si vous présentez d'autres effets secondaires que ceux énumérés dans le présent dépliant, veuillez en informer votre médecin, votre infirmière éducatrice en diabète ou votre pharmacien.

AU SUJET DE CE MÉDICAMENT

Un dépliant destiné au patient est inclus dans chaque emballage.

Raisons d'utiliser ce médicament :

L'insuline prémélangée Novolin[®]ge [Penfill[®]/ FlexPen[®]/ InnoLet[®]] est une insuline humaine utilisée dans le traitement du diabète. Elle est offerte en fioles de 10 mL servant à remplir les seringues, en cartouches de 3 mL (Penfill[®]) qu'on peut utiliser avec les dispositifs d'injection d'insuline Novo Nordisk, en dispositifs préremplis d'injection d'insuline Novolin[®]ge FlexPen de 3 mL et en dispositifs compacts d'injection d'insuline Novolin[®]ge InnoLet[®] de 3 mL.

L'insuline prémélangée Novolin[®]ge est indiquée pour :

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

Effets de ce médicament :

L'insuline prémélangée Novolin[®]ge est un agent antidiabétique utilisé pour le traitement du diabète. Il permet de réduire le taux de sucre dans le sang et l'urine. Votre médecin vous a prescrit des injections de ce médicament afin d'équilibrer votre diabète.

L'insuline prémélangée Novolin[®]ge est composée d'un mélange d'insuline à action rapide et d'insuline à action intermédiaire. Son effet hypoglycémiant commence environ 30 minutes après l'injection et dure approximativement 24 heures.

Situations où le produit ne devrait pas être employé :

N'utilisez pas l'insuline prémélangée Novolin[®]ge dans les circonstances suivantes :

- ▶ **Si vous êtes allergique (hypersensible)** à cette insuline, au 3-méthylphénol ou à tout autre ingrédient que contient ce médicament (vous en trouverez la liste dans la section « Ingrédients médicinaux importants » ci-dessous). Vous trouverez l'énoncé des symptômes de réaction allergique dans la section *Effets secondaires possibles*.
- ▶ **Si vous sentez venir une hypo** (le terme « hypo » est une abréviation servant à désigner une crise hypoglycémique, c'est-à-dire l'apparition d'un symptôme associé à une chute de glycémie). Lisez la section *Que faire en cas d'urgence* pour obtenir plus de renseignements sur les hypos.

À considérer si vous êtes enceinte ou si vous allaitez

Si vous êtes enceinte ou planifier le devenir, vous devriez consulter votre médecin le plus tôt possible afin de discuter du type d'insuline à prendre pour équilibrer votre diabète et éviter l'hyperglycémie (teneur du sang en glucose trop élevée) et l'hypoglycémie (teneur du sang en glucose trop faible). En effet, un dérèglement de la glycémie peut nuire à la santé du bébé.

L'expérience clinique sur l'insuline asparte durant la grossesse est assez limitée.

Le fait de prendre de l'insuline lors de l'allaitement ne présente pas de risque pour l'enfant. Il se peut toutefois que l'on doive ajuster votre dose d'insuline et modifier votre alimentation.

Alcool

L'alcool, y compris la bière et le vin, peut entraîner une hypoglycémie (teneur du sang en glucose trop faible). Par conséquent, soyez prudent lorsque vous buvez de l'alcool, et n'en buvez jamais si vous avez l'estomac vide. Suivez les conseils de votre médecin au sujet de votre alimentation et de votre consommation d'alcool.

Que faire si vous êtes malade?

Ne cessez jamais de prendre de l'insuline lorsque vous êtes malade. Vos besoins en insuline pourraient toutefois changer.

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

Si vous souffrez de diarrhée, si vous êtes pris de vomissements ou si vous mangez moins que d'habitude, vous pourriez avoir besoin de moins d'insuline qu'en temps normal.

Ingrédient médicinal :

Les ingrédients actifs dans les préparations d'insuline prémélangée Novolin[®]ge sont l'insuline isophane, biosynthétique humaine avec une proportion croissante d'insuline injectable, biosynthétique humaine (Novolin[®]ge 30/70, Novolin[®]ge 40/60 et Novolin[®]ge 50/50).

L'insuline prémélangée Novolin[®]ge est une suspension injectable qui contient de l'insuline biosynthétique humaine fabriquée grâce à la technique de l'ADN recombinant à l'aide de *S. cerevisiae* (levure de boulangerie) et ensuite purifiée à l'aide de méthodes uniques. La structure de l'insuline biosynthétique humaine est identique à celle de l'insuline humaine naturelle.

Ingrédients non médicinaux importants :

Chlorure de zinc, glycérol, 3-méthylphénol, phénol, phosphate disodique dihydraté, hydroxyde de sodium, acide chlorhydrique, sulfate de protamine et eau pour injection.

Formes pharmaceutiques :

L'insulin prémélangée Novolin[®]ge est offerte par Novo Nordisk Canada dans les formats suivants :

- Novolin[®]ge 30/70, fioles de 10 mL
- Novolin[®]ge 30/70 Penfill[®], cartouches de 3 mL
- Novolin[®]ge 40/60 Penfill[®], cartouches de 3 mL

Novolin[®] **ge** 50/50 Penfill[®], cartouches de 3 mL
(conçues pour les dispositifs d'injection d'insuline Novo Nordisk)
Novolin[®] **ge** 30/70 FlexPen[®] 3 mL
Novolin[®] **ge** 40/60 FlexPen[®] 3 mL
Novolin[®] **ge** 50/50 FlexPen[®] 3 mL
Novolin[®] **ge** 30/70 InnoLet[®] de 3 mL
Novolin[®] **ge** 40/60 InnoLet[®] de 3 mL
Novolin[®] **ge** 50/50 InnoLet[®] de 3 mL

Les cartouches d'insuline prémélangée Novolin[®] **ge** sont conçues pour les dispositifs d'injection d'insuline Novo Nordisk et les aiguilles NovoFine[®].

Les dispositifs d'insuline prémélangée FlexPen[®] et InnoLet[®] sont conçus pour être utilisés avec les aiguilles NovoFine[®].

Novo Nordisk ne peut être tenue responsable d'un mauvais fonctionnement dû à l'utilisation d'insuline prémélangée Novolin[®] **ge** (Penfill[®], FlexPen[®] et InnoLet[®]) avec des produits qui ne répondent pas aux mêmes caractéristiques techniques ou normes de qualité.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Mises en garde et précautions importantes

- Les suspensions d'insuline ne doivent jamais être administrées par voie intraveineuse.
- Les suspensions d'insuline ne doivent pas être utilisées avec les pompes à perfusion d'insuline.

Consultez votre médecin ou votre pharmacien avant d'utiliser l'insuline prémélangée Novolin[®] **ge** (Penfill[®], FlexPen[®] ou InnoLet[®]) si :

- ▶ **Vous éprouvez des problèmes** aux reins, au foie ou aux glandes surrénales, pituitaire ou thyroïde.
- ▶ **Vous consommez de l'alcool** : soyez attentif aux symptômes d'une hypo et ne buvez jamais d'alcool si vous avez l'estomac vide.
- ▶ **Vous faites de l'exercice à un rythme plus intense que d'habitude** ou voulez changer votre alimentation habituelle.
- ▶ **Vous êtes malade** : continuez à prendre votre insuline.
- ▶ **Vous partez à l'étranger** : les voyages vers des destinations qui se situent dans un autre fuseau horaire peuvent avoir une incidence sur vos besoins en insuline et sur le moment où vous devez effectuer vos injections.

De plus, avant de partir, consultez votre médecin ou votre pharmacien sur la disponibilité de l'insuline prémélangée Novolin[®] **ge** dans les autres pays. Si vous le pouvez, apportez suffisamment d'insuline prémélangée pour toute la durée du voyage.

Grossesse et allaitement

- ▶ Veuillez consulter votre médecin **si vous êtes enceinte ou prévoyez le devenir, et si vous allaitez.**

Conduite de véhicules et utilisation de machines

- ▶ **Si vous conduisez un véhicule ou utilisez des outils ou de la machinerie**, faites attention aux symptômes d'une hypo. Pendant une hypo, votre capacité de concentration et votre temps de réaction sont amoindris. Ne jamais conduire un véhicule ou utiliser de la machinerie si les symptômes précurseurs d'une hypo se manifestent. Discutez avec votre médecin de la question de savoir si vous

devriez cesser complètement de conduire un véhicule ou d'utiliser de la machinerie, en particulier si vous souffrez fréquemment d'hypos ou avez de la difficulté à en reconnaître les symptômes.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Si vous prenez d'autres médicaments

De nombreux médicaments influencent le métabolisme du glucose et peuvent avoir une incidence sur vos doses d'insuline. Vous trouverez ci-dessous la liste des médicaments les plus susceptibles d'avoir un effet sur votre insulinothérapie. Avisez votre médecin ou votre pharmacien des médicaments que vous prenez ou que vous avez pris récemment même s'il s'agit de médicaments en vente libre.

Vos besoins en insuline pourraient changer si vous prenez en même temps un ou plusieurs de ces médicaments : Antidiabétiques oraux, inhibiteur de la monoamine-oxydase (IMAO), bêta-bloquants, inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (ECA), acide acétylsalicylique (aspirine), stéroïdes anabolisants, sulfamides, contraceptifs oraux, diurétiques thiazidiques, glucocorticoïdes, hormones thyroïdiennes, bêta-sympathomimétiques, hormone de croissance, danazol, octréotide et lanréotide.

UTILISATION APPROPRIÉE DE CE MÉDICAMENT

Mode d'emploi de l'insuline prémélangée Novolin[®] ge [Penfill[®] / FlexPen[®] / InnoLet[®]]

Discutez de vos besoins en insuline avec votre médecin et votre infirmière éducatrice en diabète. Suivez attentivement leurs conseils. Le présent dépliant ne présente que des directives d'ordre général.

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

Prenez un repas ou un goûter contenant des glucides dans un délai de 30 minutes après l'injection.

Il est recommandé de mesurer votre glycémie régulièrement.

Avant d'utiliser l'insuline prémélangée Novolin[®] ge :

- ▶ **Vérifiez l'étiquette** pour vous assurer qu'il s'agit du bon type d'insuline.
- ▶ **Désinfectez la membrane de caoutchouc** à l'aide d'un tampon d'alcool.
- ▶ **Vérifiez toujours la cartouche Penfill[®]**, notamment le bouchon en caoutchouc (piston). N'utilisez pas la cartouche si vous constatez qu'elle est endommagée ou s'il y a un espace entre le bouchon en caoutchouc et l'étiquette blanche du code à barre. Rapportez-la à votre fournisseur ou communiquez avec Novo Nordisk, au 1 800 465-4334, pour obtenir de l'aide. Consultez le manuel du dispositif d'injection d'insuline Novo Nordisk pour de plus amples renseignements.

Novolin[®] ge 30/70, Novolin[®] ge 40/60, Novolin[®] ge 50/50 Penfill[®] / FlexPen[®] / InnoLet[®] :

- ▶ **Utilisez une nouvelle aiguille** lors de chaque injection afin d'éviter toute contamination.

N'utilisez pas l'insuline prémélangée Novolin[®] ge dans les circonstances suivantes :

- ▶ **Avec les pompes à perfusion d'insuline.**
- ▶ **Si l'insuline n'a pas été conservée de façon appropriée** ou a été congelée (consultez la section *Comment conserver ce médicament*).
- ▶ **Si l'insuline ne paraît pas uniformément blanche et trouble** après avoir été remise en suspension.
- ▶ **Si le bouchon de protection de la fiole est lâche ou absent.** Chaque fiole est munie d'un bouchon protecteur inviolable en plastique. Si vous constatez que le bouchon n'est pas en parfait état, retournez la fiole à votre fournisseur.
- ▶ **Si vous échappez, endommagez ou écrasez la cartouche Penfill[®], le dispositif d'injection d'insuline Novo Nordisk dans lequel est logé la cartouche Penfill[®], le dispositif FlexPen[®] ou le dispositif InnoLet[®],** puisqu'il est possible que l'insuline s'écoule.

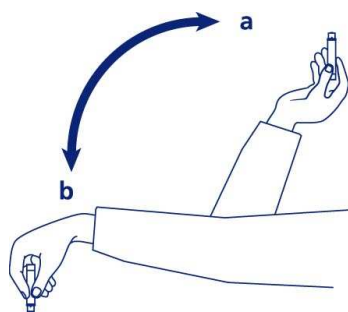
Ne remplissez pas à nouveau une cartouche d'insuline prémélangée Novolin[®]ge Penfill[®].
Les cartouches d'insuline prémélangée Novolin[®]ge Penfill[®] sont conçues pour les dispositifs d'injection d'insuline Novo Nordisk et les aiguilles NovoFine[®] dans le cadre du Système intégré[®].
Si votre traitement prévoit la prise d'insuline prémélangée Novolin[®]ge Penfill[®] et d'une autre insuline contenue dans une cartouche Penfill[®], utilisez deux dispositifs d'injection Novo Nordisk, un pour chaque sorte d'insuline.

Par mesure de précaution, vous devriez toujours avoir en votre possession une seringue et de l'insuline de rechange au cas où vous perdiez le dispositif d'injection ou l'endommagiez.

Remise en suspension de l'insuline

La remise en suspension s'effectue plus facilement lorsque l'insuline est à la température ambiante. Avant d'insérer la cartouche Penfill[®] dans le dispositif d'injection d'insuline, faites-la basculer de haut en bas à au moins 20 reprises entre les positions **a** et **b** (voir la figure) de façon à ce que la bille de verre se déplace d'une extrémité à l'autre de la cartouche. Répétez le mouvement à au moins 10 reprises avant chaque injection.

Vous devez toujours répéter le mouvement jusqu'à ce que le liquide soit uniformément blanc et trouble. Passez sans tarder aux étapes suivantes de l'injection.



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

Méthode d'injection de cette insuline

L'insuline prémélangée Novolin[®]ge doit être injectée sous la peau (injection sous-cutanée). N'injectez jamais l'insuline directement dans un vaisseau sanguin ou un muscle. Pour éviter les enflures, changez toujours de point d'injection (consultez la section *Effets secondaires possibles*). Les endroits du corps les plus appropriés pour les injections sont l'abdomen, les fesses, le dessus des cuisses et le haut des bras. L'insuline agit plus rapidement si vous l'injectez au niveau de la taille.

Les fioles d'insuline prémélangée Novolin[®]ge doivent être utilisées avec des seringues à insuline étalonnées pour 100 UI d'insuline. L'utilisation de seringues inadéquates peut entraîner des erreurs de dose.

Avant d'utiliser Novolin[®]ge 30/70

1. Juste avant l'injection, faites tourner la fiole entre vos mains jusqu'à ce que le liquide qu'elle contient soit uniformément blanc et trouble. La remise en suspension s'effectue plus facilement si l'insuline est à la température ambiante.
2. Aspirez dans la seringue une quantité d'air équivalente à la dose d'insuline requise.
3. Injectez l'air dans la fiole : faites pénétrer l'aiguille dans le bouchon en caoutchouc et appuyez sur le piston.
4. Inversez la fiole et la seringue.
5. Tirez sur le piston de la seringue pour faire pénétrer la dose requise d'insuline.
6. Retirez l'aiguille de la fiole.

7. Assurez-vous qu'il ne reste pas d'air dans la seringue : dirigez la pointe de l'aiguille vers le haut et expulsez l'air.
8. Vérifiez que la dose est exacte.
9. Effectuez l'injection immédiatement.

Méthode d'injection de cette insuline

- ▶ **Injectez l'insuline sous la peau.** Utilisez la technique d'injection recommandée par votre médecin ou votre infirmière éducatrice en diabète, et décrite dans le manuel de votre dispositif d'injection d'insuline Novo Nordisk.
- ▶ **Laissez l'aiguille sous la peau** pendant au moins 6 secondes afin d'être certain d'avoir administré la totalité de la dose.
- ▶ **Après chaque injection**, assurez-vous d'enlever l'aiguille et de la jeter avant de ranger l'insuline prémélangée **Novolin[®]ge Penfill[®]**. Sinon, l'insuline risquerait de s'écouler, ce qui pourrait provoquer des erreurs de dose.

Dose habituelle :

Suivez attentivement les directives de votre médecin concernant le type d'insuline, la posologie et le moment d'injection. Tout changement d'insuline doit être effectué avec prudence et sous surveillance médicale. Plusieurs facteurs peuvent avoir une incidence sur vos besoins en insuline (maladie, stress, médicaments, changements dans votre alimentation ou dans votre programme d'exercice habituel, etc.). Suivez les directives de votre médecin afin de vous adapter à ces événements. Les renseignements qui suivent vous sont présentés à titre indicatif seulement. Consultez votre médecin pour toute information reliée spécifiquement à votre diabète.

À propos des voyages

En raison du décalage horaire, il est possible que vous deviez prendre votre insuline et vos repas à des heures différentes de celles auxquelles vous êtes habitué. Vous devriez donc consulter votre médecin lorsque vous comptez vous rendre à un endroit qui se trouve dans un autre fuseau horaire que celui où vous vivez.

Surdose :

Facteurs pouvant provoquer une hypoglycémie (taux de glycémie trop bas)

Si vous prenez trop d'insuline, si vous manquez un repas ou si vous faites plus d'exercice que d'habitude, votre glycémie pourrait chuter de façon exagérée (hypoglycémie).

Les premiers **symptômes d'hypoglycémie** peuvent se manifester soudainement. Voici quelques-uns de ces symptômes : sueurs froides, peau pâle et froide au toucher, fatigue, somnolence, nervosité ou tremblements, sentiment d'angoisse, fatigue et épuisement inhabituels, confusion, difficulté de concentration, faim excessive, vision trouble, maux de tête, nausée et palpitations.

Que faire en cas d'hypoglycémie?

Si vous éprouvez l'un des symptômes mentionnés précédemment, vous devez immédiatement prendre du sucre ou un produit qui en contient. Par conséquent, ayez toujours avec vous quelques morceaux de sucre, des bonbons, des biscuits ou du jus de fruit.

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

Vous pouvez reprendre conscience plus rapidement si une personne, à qui on a expliqué la façon de procéder, vous administre une injection de glucagon. Si vous recevez une injection de glucagon, vous devez aussi prendre, par voie orale, du sucre, un produit qui en contient ou du glucose dès que vous reprenez conscience.

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

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

Facteurs pouvant provoquer une hyperglycémie (taux de glycémie trop élevé)

Si vous êtes malade et faites de la fièvre, ou si vous mangez beaucoup plus que d'habitude et prenez à maintes reprises moins d'insuline que vous le devriez, votre glycémie pourrait s'élever de façon exagérée (hyperglycémie).

Les **symptômes d'un taux de glycémie particulièrement élevé** apparaissent graduellement. Voici quelques-uns de ces symptômes : miction plus fréquente, soif, perte d'appétit, nausées, vomissements, somnolence (fatigue), peau rouge et sèche, sécheresse de la bouche et odeur d'acétone dans l'haleine.

Que faire en cas d'hyperglycémie?

Si vous éprouvez l'un des symptômes mentionnés précédemment, vérifiez dès que possible votre taux de glycémie et la présence de corps cétoniques dans votre urine. Vous pourriez souffrir d'une affection appelée acidocétose. Si une hyperglycémie n'est pas traitée, elle peut provoquer un coma diabétique ou la mort. Vous devez donc consulter un professionnel de la santé le plus tôt possible. Vous aurez probablement à prendre davantage d'insuline.

PROCÉDURE À SUIVRE EN CE QUI CONCERNE LES EFFETS SECONDAIRES

Que faire en cas d'urgence

Si vous faites une hypo

Faire une hypo signifie que votre glycémie est trop faible.

Les symptômes avant-coureurs d'une hypo peuvent survenir soudainement et se présenter ainsi : sueurs froides, peau pâle et froide au toucher, maux de tête, rythme cardiaque accéléré, nausées, faim excessive, troubles temporaires de la vision, somnolence, fatigue et épuisement inhabituels, nervosité ou tremblements, sentiment d'angoisse, confusion et difficulté de concentration.

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

Ne prenez aucune insuline si les symptômes précurseurs d'une hypo se manifestent.

Par précaution, ayez toujours avec vous des comprimés de glucose, des bonbons, des biscuits ou du jus de fruit.

Informez votre famille, vos amis et vos collègues immédiats de ce qu'ils doivent faire si vous perdez conscience : c'est-à-dire vous tourner sur le côté et demander immédiatement une assistance médicale. Ils ne doivent pas vous donner à manger ni à boire; vous risqueriez de vous étouffer.

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

Utilisation de glucagon

Vous pouvez reprendre conscience plus rapidement si une personne, à qui on a expliqué la façon de procéder, vous administre une injection de glucagon. Si vous recevez une injection de glucagon, vous devez prendre du sucre ou une collation riche en glucides dès que vous reprenez conscience. Si vous ne réagissez pas au traitement de glucagon, vous devrez être traité à l'hôpital. Consultez votre médecin si

vous avez dû recevoir une injection de glucagon afin de déterminer la cause de cette hypo et être en mesure d'éviter que cela ne se reproduise.

Causes d'une hypo

Vous êtes victime d'une hypo lorsque votre glycémie devient trop faible. Cela peut se produire :

- Si vous prenez trop d'insuline.
- Si vous ne mangez pas suffisamment ou si vous sautez un repas.
- Si vous faites plus d'exercice que d'habitude.

Si votre glycémie devient trop élevée

Il est possible que votre glycémie devienne trop élevée (ce phénomène est appelé hyperglycémie).

Les symptômes avant-coureurs apparaissent de façon graduelle. Voici quelques-uns de ces symptômes : augmentation de la fréquence des mictions, sensation de soif, perte d'appétit, sensation de malaise (nausées ou vomissements), somnolence ou fatigue, peau rouge et sèche, bouche sèche et haleine fruitée (odeur d'acétone).

Si l'un de ces symptômes se manifeste, mesurez votre glycémie; vérifiez s'il y a des corps cétoniques dans votre urine, si vous le pouvez; puis demandez un avis médical immédiatement.

Ils peuvent indiquer la présence d'une affection très grave appelée acidocétose. Si celle-ci n'est pas traitée, elle pourrait provoquer un coma diabétique et la mort.

Causes d'une hyperglycémie

- Si vous oubliez de prendre votre insuline.
- Si, à maintes reprises, vous prenez moins d'insuline que vous en avez besoin.
- Si vous souffrez d'une infection ou faites de la fièvre.
- Si vous mangez plus que d'habitude.
- Si vous faites moins d'exercice que d'habitude.

Effets secondaires possibles

Comme tous les médicaments, l'insuline prémélangée Novolin[®] **ge** peut causer des effets secondaires; cependant, ceux-ci n'affectent pas toutes les personnes. La prise d'insuline prémélangée Novolin[®] **ge** peut provoquer une hypoglycémie (glycémie trop basse). Consulter la section *Que faire en cas d'urgence* pour plus d'information.

Effets secondaires moins fréquents

(moins de 1 sur 100)

Changements au point d'injection (lipodystrophie). Si vous injectez l'insuline trop souvent au même endroit, il peut y avoir perte de tissu adipeux sous-cutané (lipoatrophie) ou accumulation de tissu adipeux sous-cutané (lipohypertrophie). On peut éviter ce type de problèmes en changeant le point d'injection pour chaque injection. Si vous remarquez que votre peau s'amincit ou s'épaissit au point d'injection, parlez-en à votre médecin ou à votre infirmière éducatrice en diabète. Ces réactions peuvent s'aggraver ou modifier l'absorption de l'insuline injectée à cet endroit.

Symptômes d'allergie. Des réactions (rougeur, enflure, démangeaisons) peuvent apparaître au point d'injection (réactions allergiques locales). Ces réactions disparaissent habituellement après quelques semaines suivant le début de l'insulinothérapie. S'ils ne disparaissent pas, consultez votre médecin.

Demandez un avis médical immédiatement :

- Si les symptômes d'allergie se propagent à d'autres parties du corps, ou
- Si vous vous sentez mal de façon soudaine et éprouvez les symptômes suivants : sueurs, malaise (vomissements), difficulté à respirer, rythme cardiaque accéléré, étourdissements, sensation d'évanouissement.

Vous pourriez être victime d'une réaction allergique très rare et très grave à l'insuline prémélangée Novolin[®] **ge** ou à l'un de ses ingrédients (appelée réaction allergique généralisée). Lisez également la mise en garde dans la section *Avant d'utiliser l'insuline prémélangée Novolin[®] **ge***.

Rétinopathie diabétique (affection de la rétine). Si vous êtes atteint de rétinopathie diabétique et que vos taux de glycémie augmentent très rapidement, la maladie pourrait s'aggraver. Discutez-en avec votre médecin.

Enflure aux articulations. L'instauration de l'insulinothérapie peut entraîner une rétention d'eau qui se traduit par une enflure des chevilles et d'autres articulations. Ce problème disparaît rapidement.

Neuropathie douloureuse (douleur liée aux nerfs). Si vos taux de glucose sanguin s'élèvent très rapidement, vous pourriez éprouver une sensation de brûlure, de fourmillement ou de choc électrique. Cet état est appelé neuropathie douloureuse aiguë et est habituellement passager. S'il perdure, consultez votre médecin.

Effets secondaires très rares

(moins de 1 sur 10 000)

Troubles de la vision. Au début de votre insulinothérapie, il est possible que vous éprouviez des altérations de la vue, mais elles sont habituellement passagères.

Si l'un de ces effets secondaires s'aggrave ou si vous présentez d'autres effets secondaires que ceux énumérés dans le présent dépliant, veuillez en informer votre médecin, votre infirmière éducatrice en diabète ou votre pharmacien.

COMMENT CONSERVER CE PRODUIT

Conservation

Insuline prémélangée Novolin[®] ge [Penfill[®] / FlexPen[®] / InnoLet[®]]

Gardez hors de portée et de vue des enfants.

Les préparations d'insuline prémélangée **Novolin[®] ge (fioles, Penfill[®], FlexPen[®] et InnoLet[®])** qui ne sont pas utilisées doivent être conservées dans un réfrigérateur entre 2 °C et 10 °C. Elles doivent pas être placées près du congélateur ni près de l'élément réfrigérant et doivent demeurer dans leur emballage original. Ne pas congeler.

Les préparations d'insuline prémélangée **Novolin[®] ge (fioles, Penfill[®], FlexPen[®] et InnoLet[®])** qui sont en cours d'utilisation ou qui le seront sous peu ne doivent pas être conservées au réfrigérateur. Après avoir retiré l'insuline prémélangée **Novolin[®] ge (fioles, Penfill[®], FlexPen[®] ou InnoLet[®])** du réfrigérateur, il est recommandé de la laisser atteindre la température ambiante avant de la remettre en suspension conformément aux directives portant sur la première utilisation. Consultez la section « Mode d'emploi de l'insuline prémélangée **Novolin[®] ge** ».

Novolin[®] ge 30/70 :

Vous pouvez transporter les fioles avec vous et les conserver à la température ambiante (à moins de 25 °C) jusqu'à quatre semaines.

Novolin[®] ge 30/70, Novolin[®] ge 40/60, Novolin[®] ge 50/50 Penfill[®] / FlexPen[®] / InnoLet[®] :

Vous pouvez transporter les cartouches et les dispositifs d'injection d'insuline avec vous et les conserver à la température ambiante (à moins de 30 °C) jusqu'à quatre semaines.

Conservez toujours les cartouches Penfill[®] ainsi que les dispositifs FlexPen[®] et InnoLet[®] dans leur emballage lorsque vous ne les utilisez pas afin de protéger l'insuline de la lumière.

L'insuline prémélangée **Novolin[®] ge (fioles, Penfill[®], FlexPen[®] et InnoLet[®])** ne doit pas être exposée à la chaleur excessive ni à la lumière solaire.

Ne l'utilisez pas après la date de péremption indiquée sur l'étiquette et l'emballage. La date de péremption correspond au dernier jour du mois.

L'insuline prémélangée Novolin[®]ge (fioles, Penfill[®], FlexPen[®] et InnoLet[®]) ne doit pas être jetée dans les égouts ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien la façon d'éliminer les médicaments afin de protéger l'environnement.

SIGNALEMENT DES EFFETS SECONDAIRES SOUPÇONNÉS

SIGNALEMENT DES EFFETS SECONDAIRES SOUPÇONNÉS

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

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

Par courrier :

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

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

PLUS D'INFORMATION

Ce à quoi ressemble de l'insuline prémélangée Novolin[®]ge et contenu de l'emballage

La suspension injectable est limpide, incolore et aqueuse. Elle est offerte dans les formats suivants :

- 1 x 10 mL (fiole)
- 5 x 3 mL (cartouches Penfill[®])
- 1 x 3 mL (dispositif d'injection d'insuline FlexPen[®])
- 1 x 3 mL (dispositif d'injection d'insuline InnoLet[®])

1 mL contient 100 UI (unités internationales) d'insuline humaine.

1 fiole contient 10 mL, soit 1000 UI

1 cartouche Penfill[®], 1 dispositif FlexPen[®] ou 1 dispositif InnoLet[®] contient 3 mL, soit 300 UI.

Le présent résumé de contient pas tous les renseignements connus sur l'insuline prémélangée Novolin[®]ge. Pour toute question au sujet de ce médicament, communiquez avec votre médecin.

On peut trouver le présent document et la monographie complète du produit, rédigés pour les professionnels de la santé, en communiquant avec le promoteur, Novo Nordisk Canada Inc., au : 1-800-465-4334

Le présent dépliant a été rédigé par **Novo Nordisk Canada Inc.**

Dernière révision : 11^{er} février 2008

Novo Nordisk[®], Novolin[®], Penfill[®], FlexPen[®], InnoLet[®], NovoFine[®], Le système intégré[®], Les dispositifs font la différence[®] et Novolin-Pen[®] sont des marques déposées appartenant à Novo Nordisk A/S et utilisées sous licence par Novo Nordisk Canada Inc.