

MONOGRAPHIE DE PRODUIT
INCLUANT LES RENSEIGNEMENTS POUR LE PATIENT SUR LE MÉDICAMENT

Annexe D

NovoMix® 30

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

Suspension injectable, 100 unités/mL

Injection sous-cutanée

Norme reconnue

Antidiabétiques

Code ATC : A10AD05

Action prolongée associée à une action rapide

Novo Nordisk Canada Inc.

101-2476, Argentia Road

Mississauga (Ontario)

L5N 6M1 Canada

Date d'approbation initiale :
11 JUILLET 2017

Date de révision :
12 AOÛT 2021

Numéro de contrôle de la présentation : 250686

RÉCENTES MODIFICATIONS IMPORTANTES DE L'ÉTIQUETTE

4.4 Administration	2021-03
7 Mises en garde et précautions	2021-03

TABLE DES MATIÈRES

Les sections ou sous-sections qui ne sont pas pertinentes au moment de l'autorisation ne sont pas énumérées.

RÉCENTES MODIFICATIONS IMPORTANTES DE L'ÉTIQUETTE	2
TABLE DES MATIÈRES	2
PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ	4
1 INDICATIONS	4
1.1 Enfants	4
1.2 Personnes âgées.....	4
2 CONTRE-INDICATIONS	4
3 ENCADRÉ « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES »	4
4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION	5
4.1 Considérations posologiques.....	5
4.2 Posologie recommandée et modification posologique.....	5
4.4 Administration	5
5 SURDOSAGE	6
6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE	7
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	7
7.1 Populations particulières.....	12
7.1.1 Femmes enceintes	12
7.1.2 Allaitement.....	12
7.1.3 Enfants.....	12
7.1.4 Personnes âgées.....	12
8 EFFETS INDÉSIRABLES	12
8.1 Aperçu des effets indésirables.....	12
8.2 Effets indésirables identifiés lors des essais cliniques.....	13

8.3	Effets indésirables moins courants	16
8.5	Effets indésirables identifiés après la mise en marché	17
9	INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	17
9.4	Interactions médicament-médicament	17
9.5	Interactions médicament-aliment	18
10	PHARMACOLOGIE CLINIQUE	18
10.1	Mode d'action	18
10.2	Pharmacodynamique	19
10.3	Pharmacocinétique	20
11	ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET MISE AU REBUT	24
12	INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION	24
PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES		26
13	RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES	26
14	ESSAIS CLINIQUES	26
14.1	Conception de l'essai et aspects démographiques de l'étude	26
14.2	Résultats de l'étude	27
15	TOXICOLOGIE NON CLINIQUE	29
RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT		32

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

1 INDICATIONS

NovoMix® 30 (30 % d'insuline aspartate soluble, 70 % de cristaux de protamine d'insuline aspartate) est indiqué pour :

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

1.1 Enfants

Enfants (< 16 ans) : on ne dispose pas de données adéquates pour établir l'efficacité du produit chez les enfants.

1.2 Personnes âgées

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

2 CONTRE-INDICATIONS

NovoMix® 30 est contre-indiqué :

- durant les épisodes d'hypoglycémie.

Chez les patients qui présentent une hypersensibilité à ce médicament ou à l'un des ingrédients de la formulation de ce dernier ou des composants du récipient. Pour obtenir une liste complète, veuillez consulter la section *FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE*.

3 ENCADRÉ « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES »

Mises en garde et précautions importantes

- L'hypoglycémie est l'effet indésirable le plus fréquent de l'insulinothérapie. Selon le type d'insuline utilisé, elle peut survenir à différents moments, comme c'est le cas avec tous les produits à base d'insuline. La surveillance de la glycémie sera effectuée pour tous les patients atteints de diabète sucré traités avec des insulines (voir la section *HYPOGLYCÉMIE ET SURDOSAGE*).
- Les réactions hypoglycémiques ou hyperglycémiques non corrigées peuvent entraîner un évanouissement, un coma, voire la mort (voir la section *HYPOGLYCÉMIE ET SURDOSAGE*).
- Tout changement d'insuline doit être effectué avec prudence et uniquement sous surveillance médicale (voir la section *MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Changement de l'insuline administrée*).
- NovoMix 30 est une suspension à double libération. En raison de sa rapidité d'action, NovoMix® 30 doit être administré juste avant ou immédiatement après le repas (le repas doit commencer dans les 5 à 10 minutes suivant l'injection) (voir le paragraphe *Posologie recommandée et modification posologique* de la section *POSOLOGIE ET ADMINISTRATION*).

- Les produits ou suspensions à base d'insuline à action prolongée NE DOIVENT PAS être administrés par voie intraveineuse (IV) ni être utilisés avec des pompes à perfusion d'insuline (voir la section *POSOLOGIE ET ADMINISTRATION*).
- Les produits à base d'insuline ne doivent pas être mélangés avec une autre insuline sauf indication contraire expresse et sous supervision médicale (voir la section *MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS*).
- NovoMix® 30 ne doit pas être utilisé si le liquide remis en suspension n'a pas un aspect blanc et trouble uniforme, ni si des particules solides se sont déposées sur la paroi de la cartouche après la remise en suspension (voir la section *POSOLOGIE ET ADMINISTRATION*).

4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

4.1 Considérations posologiques

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

4.2 Posologie recommandée et modification posologique

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

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

La posologie de NovoMix® 30 doit être modifiée régulièrement selon les mesures de la glycémie. Une modification de la posologie peut également être nécessaire si les patients augmentent leur niveau d'activité physique ou modifient leur régime alimentaire. Les activités physiques effectuées immédiatement après un repas peuvent accroître le risque d'hypoglycémie.

4.4 Administration

NovoMix® 30 est administré par voie sous-cutanée dans la paroi abdominale, la cuisse, le haut du bras, la région deltoïdienne ou la région fessière. Il faut veiller à ne pas faire pénétrer l'aiguille dans un vaisseau sanguin. Il faut assurer la rotation des points d'injection dans une même région afin de ne pas utiliser le même point plus d'une fois par mois environ pour réduire

le risque de lipodystrophie et d'amyloïdose cutanée (voir les sections MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS et EFFETS INDÉSIRABLES). Comme pour toutes les insulines, la durée de l'effet varie selon la dose, le point d'injection, le débit sanguin, la température et le niveau d'activité physique.

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

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

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

5 SURDOSAGE

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

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

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

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

6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE

Afin de permettre la traçabilité des produits biologiques, notamment les produits biosimilaires, les professionnels de santé devraient reconnaître l'importance de consigner le nom de marque et la dénomination non exclusive (substance active), ainsi que d'autres identifiants propres au produit, comme le numéro d'identification du médicament (DIN) et le numéro de lot du produit fourni.

Tableau – Formes posologiques, concentrations, composition et emballage

Voie d'administration	Forme posologique / concentration / composition	Ingrédients non médicinaux
Injection sous-cutanée	Suspension injectable, 100 unités/mL Cartouches Penfill® de 3 mL Un millilitre de solution contient 100 unités d'une suspension contenant 30 % d'insuline asparte soluble et 70 % de cristaux de protamine d'insuline asparte (l'équivalent de 3,5 mg). Taille de l'emballage : 5 x 3 mL.	Phosphate disodique dihydraté, glycérol, 3-méthylphénol, phénol, sulfate de protamine, chlorure de sodium, eau pour injection et zinc (sous forme de chlorure). *De l'hydroxyde de sodium ou de l'acide chlorhydrique peuvent être ajoutés pour ajuster le pH.

NovoMix® 30 est offert en cartouches Penfill® de 3 mL.

Les aiguilles et les cartouches NovoMix® 30 Penfill® dans le dispositif d'injection d'insuline Novo Nordisk ne doivent jamais être partagées, même si une nouvelle aiguille est utilisée. La cartouche ne doit pas être remplie une deuxième fois.

Description

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

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

7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Veuillez voir l'encadré « Mises en garde et précautions importantes » au début de la Partie I : Renseignements pour le professionnel de la santé.

L'administration de doses inadéquates ou l'interruption du traitement, en particulier chez les patients atteints de diabète de type 1, peuvent entraîner une hyperglycémie et une acidocétose diabétique. Habituellement, les premiers symptômes de l'hyperglycémie apparaissent

graduellement sur une période de quelques heures ou jours. Ces symptômes peuvent comprendre la soif, une fréquence accrue des mictions, des nausées, des vomissements, une somnolence, une peau rouge et sèche, une sécheresse de la bouche, une perte d'appétit, ainsi qu'une odeur d'acétone dans l'haleine. Le non-traitement des épisodes d'hyperglycémie chez une personne atteinte du diabète de type 1 finit par entraîner une acidocétose diabétique, qui peut être mortelle.

Le stress ou les maladies concomitantes, notamment les infections et les affections fébriles, peuvent modifier les besoins du patient en insuline. Dans de tels cas, les patients doivent communiquer avec leur médecin et surveiller leur glycémie de près pour en assurer la maîtrise.

Généralités

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

L'insuline asparte diffère de l'insuline humaine ordinaire par son début d'action rapide et sa durée d'action plus courte. En raison de son action rapide, NovoMix® 30 doit être injecté immédiatement avant le repas.

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

NovoMix® 30 Penfill® dans le dispositif d'injection d'insuline Novo Nordisk ne doit jamais être partagé entre patients. NovoMix® 30 Penfill® dans le dispositif d'injection d'insuline Novo Nordisk ne doit jamais être utilisé par plus d'un patient, même si une nouvelle aiguille est utilisée. Un tel partage entraîne un risque de transmission d'agents pathogènes par le sang.

Carcinogénèse et mutagénèse

Voir la PARTIE II : Renseignements scientifiques – Toxicologie.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Aucune étude concernant les effets sur la capacité de conduire et d'utiliser des machines n'a été réalisée. La prudence est requise lors de la conduite d'un véhicule motorisé ou lors de l'opération d'une machine dangereuse.

Système endocrinien/métabolisme

Hypoglycémie

Comme pour les autres insulines, l'hypoglycémie est l'effet indésirable le plus fréquent des insulinothérapies. La plupart des réactions survenant lors d'un traitement avec NovoMix® 30 sont légères et faciles à traiter.

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

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

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

Le stress ou les maladies concomitantes, notamment les infections et les affections fébriles, peuvent modifier les besoins du patient en insuline. Dans de tels cas, les patients doivent communiquer avec leur médecin et surveiller leur glycémie de près pour en assurer la maîtrise.

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

Il est possible que certaines personnes ne se rendent pas compte que leur glycémie est faible. La capacité à se concentrer et à réagir du patient peut être altérée à cause d'une hypoglycémie. Ceci peut constituer un risque dans des situations où ces capacités sont particulièrement importantes (p. ex., au volant d'une voiture ou aux commandes d'une machine).

Il faut conseiller aux patients de prendre des précautions de façon à éviter une hypoglycémie pendant qu'ils conduisent. Cette consigne est particulièrement importante dans le cas des patients qui sont peu conscients ou inconscients des signes précurseurs d'une hypoglycémie ou qui ont des épisodes d'hypoglycémie fréquents. Il y a lieu de se demander s'il est opportun que ces patients conduisent.

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

Hyperglycémie

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

Hypokaliémie

Tous les produits à base d'insuline, y compris NovoMix® 30, portent le potassium à passer du compartiment extracellulaire au compartiment intracellulaire, ce qui peut entraîner une hypokaliémie. Si cette dernière n'est pas traitée, elle peut causer une paralysie respiratoire, une arythmie ventriculaire et le décès. La prudence est de mise chez les patients risquant de

présenter une hypokaliémie, notamment chez ceux qui prennent des médicaments hypokaliémisants ou des médicaments sensibles aux taux de potassium sériques ou chez ceux ayant perdu du potassium pour une autre raison, par exemple une diarrhée (voir la section « Effets indésirables »).

Fonction hépatique/biliaire/pancréatique

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

Système immunitaire

Réaction allergique locale

Comme c'est le cas pour toute insulinothérapie, des réactions (douleur, rougeur, démangeaisons, urticaire, enflure, ecchymose et inflammation) peuvent survenir au point d'injection. La rotation continue des points d'injection dans une région donnée réduit le risque de survenue de ces réactions. Ces réactions disparaissent habituellement après quelques jours ou quelques semaines. Dans de rares cas, elles peuvent nécessiter l'interruption du traitement par NovoMix® 30. Des réactions locales et des cas de myalgie généralisée ont été signalés lors de l'injection du 3-méthylphénol, qui est l'un des excipients de NovoMix® 30 (voir la section Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés).

Réaction allergique systémique

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

Production d'anticorps

L'administration d'insuline peut entraîner la formation d'anticorps anti-insuline. Dans de rares cas, la présence de tels anticorps peut nécessiter la modification de la dose d'insuline afin de corriger une tendance à l'hyperglycémie ou à l'hypoglycémie.

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

Surveillance et épreuves de laboratoire

Comme pour toute insulinothérapie, il faut envisager la nécessité d'une autosurveillance régulière de la glycémie pour obtenir une régulation glycémique optimale pendant l'utilisation

de NovoMix® 30. Dans le cas de patientes enceintes, un suivi rigoureux est nécessaire tout au long de la grossesse. Durant la période périnatale, le nouveau-né d'une mère diabétique doit également être suivi de près.

Rénal

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

Changement de l'insuline administrée

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

Mélange de l'insuline

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

Prévention des mélanges accidentels et des erreurs de médicament

On doit aviser les patients de toujours vérifier l'étiquette de l'insuline avant chaque injection afin d'éviter tout mélange accidentel entre NovoMix® et d'autres produits à base d'insuline.

Santé sexuelle

Reproduction et fonction sexuelle

Aucune information sur la tératogénicité de NovoMix® 30 chez les humains n'est disponible. Au cours d'essais menés chez le lapin, l'insuline aspartate n'a pas eu d'effets indésirables directs sur la fertilité, les paramètres d'accouplement, la capacité reproductrice ou le développement embryonnaire et foetal, et ne différait pas de l'insuline humaine.

Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés

L'administration sous-cutanée de produits d'insuline, y compris Novomix®, peut entraîner une lipoatrophie (amincissement du tissu adipeux), une lipohypertrophie (épaississement du tissu adipeux) ou une amyloïdose cutanée localisée (bosses) pouvant modifier l'absorption de l'insuline.

Les patients doivent être informés qu'il faut assurer une rotation continue des points d'injection afin de réduire le risque de lipodystrophie et d'amyloïdose cutanée. Il faut conseiller aux patients de consulter leur professionnel de la santé s'ils remarquent l'un de ces symptômes et avant un changement de point d'injection. Il existe un risque potentiel de retard de l'absorption de l'insuline et de détérioration de la régulation glycémique à la suite d'injections d'insuline

dans les points présentant ces réactions. On a signalé qu'un changement soudain de point d'injection pour un point situé dans une région non touchée entraînait une hypoglycémie. La surveillance de la glycémie est recommandée après le changement du point d'injection d'une région touchée à une région non touchée, et la modification posologique des médicaments antidiabétiques peut être envisagée.

7.1 Populations particulières

7.1.1 Femmes enceintes

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

7.1.2 Allaitement

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

7.1.3 Enfants

(< 16 ans)

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

7.1.4 Personnes âgées

Aucune étude n'a été menée quant à l'effet de l'âge sur la pharmacocinétique et la pharmacodynamique de NovoMix® 30. Comme pour toutes les insulines, il est nécessaire d'intensifier la surveillance de la glycémie et d'individualiser la posologie chez les patients âgés.

Autre

La présence de maladies comme l'acromégalie, le syndrome de Cushing, l'hyperthyroïdie et le phéochromocytome peut compliquer la maîtrise du diabète.

8 EFFETS INDÉSIRABLES

8.1 Aperçu des effets indésirables

Les effets indésirables observés avec NovoMix® 30 sont principalement liés à la dose et à

l'effet pharmacologique de l'insuline. Comme pour les autres produits à base d'insuline, l'hypoglycémie est en général, l'effet indésirable le plus fréquent. Elle peut se produire si la dose d'insuline est trop élevée par rapport aux besoins en insuline. Une hypoglycémie grave peut entraîner un évanouissement ou des convulsions, ainsi qu'une altération temporaire ou permanente des fonctions cérébrales, voire la mort.

Une lipodystrophie (y compris la lipohypertrophie ou lipoatrophie) et une amyloïdose cutanée peuvent survenir au point d'injection et retarder l'absorption locale de l'insuline (voir la section **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**).

8.2 Effets indésirables identifiés lors des essais cliniques

Puisque les essais cliniques sont menés dans des conditions très particulières, les taux des effets indésirables qui sont observés peuvent ne pas refléter les taux observés en pratique et ne doivent pas être comparés aux taux observés dans le cadre des essais cliniques portant sur un autre médicament. Les renseignements sur les effets indésirables d'un médicament qui sont tirés d'essais cliniques s'avèrent utiles pour la détermination des événements indésirables liés aux médicaments et pour l'approximation des taux.

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

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

	NovoMix® 30		IHB 30	
	N	(%)	N	(%)
Nombre de sujets exposés	101		103	
Événements indésirables				
Troubles du système respiratoire				
Infection des voies respiratoires supérieures	46	46 %	35	34 %
Pharyngite	16	16 %	10	10 %
Toux	12	12 %	8	8 %
Rhinite	10	10 %	9	9 %
Sinusite	5	5 %	3	3 %
Bronchite	4	4 %	3	3 %
Dyspnée	2	2 %	3	3 %
Pneumonie			2	2 %
Œdème pulmonaire			2	2 %
Maladie pulmonaire obstructive chronique			2	2 %
Troubles du système nerveux central ou périphérique				
Mal de tête	29	29 %	17	17 %
Troubles sensoriels	10	10 %	12	12 %
Hyporéflexie	9	9 %	9	9 %
Neuropathie	8	8 %	8	8 %
Migraine	3	3 %	4	4 %
Crampes aux jambes	3	3 %	2	2 %
Étourdissements	2	2 %	3	3 %
vertiges	2	2 %	1	< 1 %
Néuralgie	1	< 1 %	3	3 %
Troubles généraux – Organisme entier				

	NovoMix® 30		IHB 30	
	N	(%)	N	(%)
Symptômes pseudogrippaux	21	21 %	20	19 %
Dorsalgie	11	11 %	5	5 %
Douleur aux jambes	5	5 %	4	4 %
Réaction allergique	4	4 %	3	3 %
Mal de tête	4	4 %	1	< 1 %
Fatigue	2	2 %	2	2 %
Allergie	2	2 %	1	< 1 %
Douleur	2	2 %	1	< 1 %
Malaise	2	2 %		
Polype nasal	2	2 %		
Douleur thoracique	1	< 1 %	5	5 %
Syndrome du canal carpien			2	2 %
Troubles du système gastro-intestinal				
Dyspepsie	13	13 %	9	9 %
Diarrhée	12	12 %	13	13 %
Douleur abdominale	8	8 %	5	5 %
Odontalgies	6	6 %	4	4 %
Nausées	5	5 %	7	7 %
Gastro-entérite	4	4 %	1	< 1 %
Vomissements	3	3 %	9	9 %
Constipation	3	3 %	4	4 %
Gingivite	2	2 %	2	2 %
Troubles dentaires	2	2 %	2	2 %
Œsophagite	2	2 %		
Gastrite			4	4 %
Troubles gastro-intestinaux sans autre précision			2	2 %
Troubles de l'appareil locomoteur				
Arthralgie	9	9 %	6	6 %
Douleurs osseuses	8	8 %	7	7 %
Dorsalgie	7	7 %	3	3 %
Myalgie	7	7 %	1	< 1 %
Arthropathie	3	3 %	3	3 %
Arthrite	2	2 %	3	3 %
Arthrose	2	2 %	2	2 %
Troubles osseux	2	2 %	1	< 1 %
Sciatique			3	3 %
Troubles du système immunitaire				
Infection	15	15 %	17	17 %
Infection fongique	4	4 %	4	4 %
Candidose	3	3 %	4	4 %
Infection virale	2	2 %	2	2 %
Abcès	2	2 %	1	< 1 %
Herpès	2	2 %		
Infection de plaie	1	< 1 %	3	3 %
Infection des voies respiratoires supérieures	1	< 1 %	2	2 %
Troubles de la peau et des annexes cutanées				
Affection cutanée	5	5 %	4	4 %
Éruption cutanée	4	4 %	4	4 %
Ulcération cutanée	3	3 %	4	4 %
Eczéma	3	3 %	3	3 %
Dermatite fongique	3	3 %		
Urticaire	3	3 %		
Hyperkératose	2	2 %	1	< 1 %
Séborrhée	2	2 %	1	< 1 %
Peau sèche	2	2 %	1	< 1 %
Prurit	1	< 1 %	2	2 %
Troubles du métabolisme et de la nutrition				
Hypercholestérolémie	7	7 %	2	2 %
Hyperlipidémie	4	4 %	5	5 %

	NovoMix® 30		IHB 30	
	N	(%)	N	(%)
Trouble du métabolisme lipidique sans autre précision	3	3 %		
Diabète sucré aggravé	2	2 %		
Goutte	2	2 %		
Perte de poids	2	2 %		
Hyperglycémie	1	< 1 %	3	3 %
Hypoglycémie	1	< 1 %	2	2 %
Œdème aux jambes				2 %
Troubles cardiovasculaires, généraux				
Hypertension	16	16 %	14	14 %
Insuffisance cardiaque	3	3 %	3	3 %
Souffle cardiaque	1	< 1 %	2	2 %
Œdème déclive			2	2 %
Termes secondaires				
Blessure accidentelle	12	12 %	15	15 %
Troubles de la vue				
Affection rétinienne	5	5 %	4	4 %
Conjonctivite	2	2 %	1	< 1 %
Hémorragie rétinienne	2	2 %	1	< 1 %
Vision anormale	2	2 %	1	< 1 %
Anomalie oculaire			3	3 %
Troubles de l'appareil urinaire				
Infections urinaires	5	5 %	9	9 %
Cystite	2	2 %	2	2 %
Albuminurie	2	2 %	1	< 1 %
Hématurie			3	3 %
Anomalie de la fonction rénale			2	2 %
Troubles hépatiques et biliaires				
Augmentation des enzymes hépatiques	4	4 %		
Cholécystite			2	2 %
Troubles psychiatriques				
Dépression	3	3 %	3	3 %
Anxiété	2	2 %	4	4 %
Impuissance	2	2 %		
Troubles vasculaires (extracardiaques)				
Ischémie périphérique	3	3 %	1	< 1 %
Affection vasculaire	1	< 1 %	3	3 %
Troubles myocardiques, endocardiques, péricardiques et valvulaires				
Ischémie myocardique	4	4 %		
Angine de poitrine	2	2 %	3	3 %
Insuffisance coronarienne	1	< 1 %	2	2 %
Infarctus du myocarde			2	2 %
Néoplasme				
Carcinome pulmonaire	2	2 %		
Troubles au site d'administration				
Nodule fibreux	2	2 %		
Troubles de l'appareil génital féminin				
Dysménorrhée	2	2 %	2	2 %
Troubles de la fréquence et du rythme cardiaques				
Arythmie	2	2 %	1	< 1 %
Troubles érythrocytaires				
Érythrocytes anormaux	2	2 %		

	NovoMix® 30		IHB 30	
	N	(%)	N	(%)
Anémie (termes secondaires) Blessure accidentelle			3	3 %
Troubles auditifs et vestibulaires Otalgie	2	2 %	2	2 %

N = nombre de sujets présentant l'effet indésirable

% = pourcentage de sujets exposés présentant l'effet indésirable

IHB 30 = insuline humaine biphasique 30

8.3 Effets indésirables moins courants

(< 1 %) identifiés lors des essais cliniques chez des patients atteints de diabète de type 1 ou de type 2

Troubles oculaires

Peu courant (> 1/1000, < 1/100) : trouble de la réfraction oculaire

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

Peu courant (> 1/1000, < 1/100) : rétinopathie diabétique

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

Troubles généraux

Peu courant (> 1/1000, < 1/100) : œdème

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

Troubles du système immunitaire

Peu courant (> 1/1000, < 1/100) : urticaire, éruptions cutanées

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

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

Troubles du système nerveux

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

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

Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés

Peu courant (> 1/1000, < 1/100) : hypersensibilité locale/réactions au point d'injection

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

Peu courant (> 1/1000, < 1/100) : lipodystrophie

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

8.5 Effets indésirables identifiés après la mise en marché

Voici une liste des effets indésirables graves qui ont été observés depuis la mise en marché de NovoMix® 30 :

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

9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

9.4 Interactions médicament-médicament

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

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

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

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

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

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

9.5 Interactions médicament-aliment

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

Interactions médicament-style de vie

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

Les patients doivent être informés des avantages et désavantages possibles d'un traitement avec NovoMix® 30, notamment des effets secondaires possibles. Il faut également leur offrir de façon continue de l'information et des conseils sur l'insulinothérapie, la gestion du mode de vie, l'autosurveillance, les complications associées à une insulinothérapie, le moment de l'administration du traitement, l'utilisation des dispositifs d'injection et la conservation de l'insuline.

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

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

10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE

10.1 Mode d'action

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

10.2 Pharmacodynamique

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

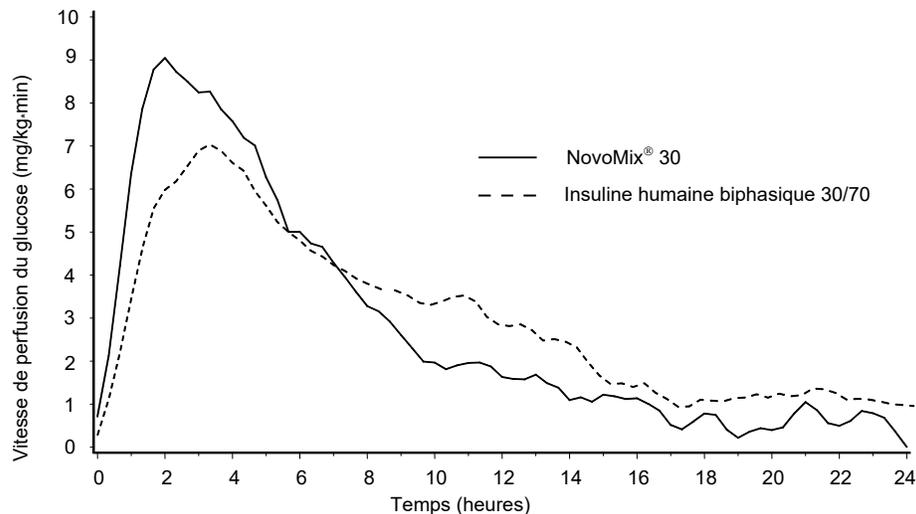


Figure 1 : Profil de l'activité pharmacodynamique de NovoMix® 30 et de l'insuline humaine biphase 30/70 chez des sujets en bonne santé (ANA-033)

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

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

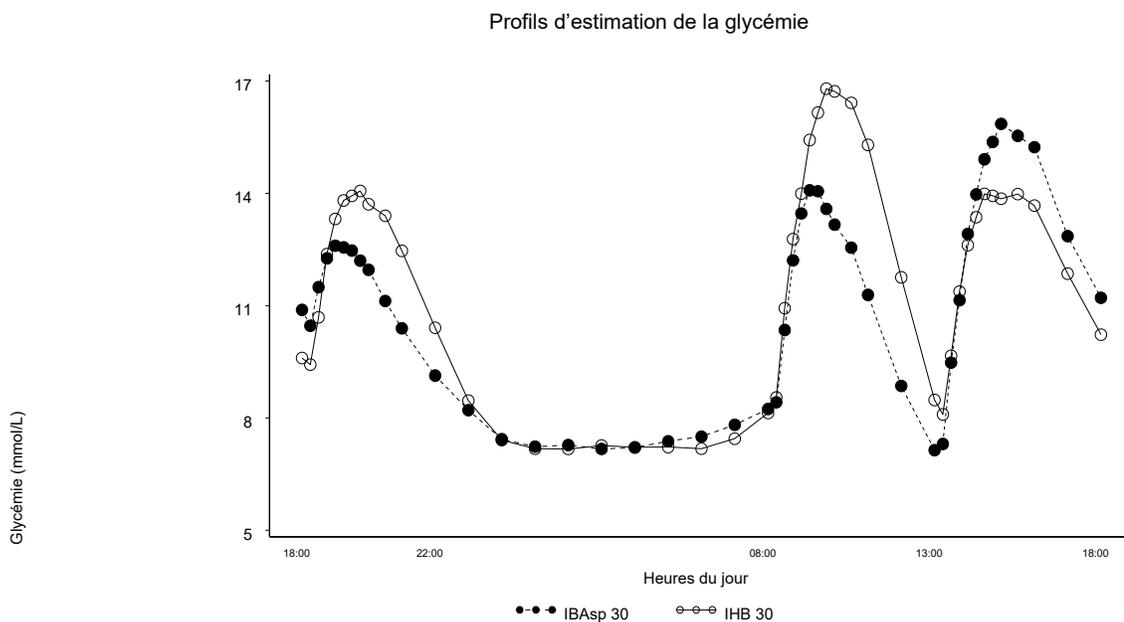


Figure 2 : Courbes de la glycémie estimée après l'injection de deux doses quotidiennes (immédiatement avant le déjeuner et le souper) de NovoMix® 30 (IBAsp 30) ou d'insuline humaine biphasique (IHB 30) chez 13 patients atteints de diabète de type 2 (ANA-046).

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

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

Lorsque NovoMix® 30 est administré par injection sous-cutanée, il commence à agir au bout de 10 à 20 minutes. Son effet atteint son maximum entre 1 et 4 heures après l'injection. La durée d'action maximale est de 24 heures.

10.3 Pharmacocinétique

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

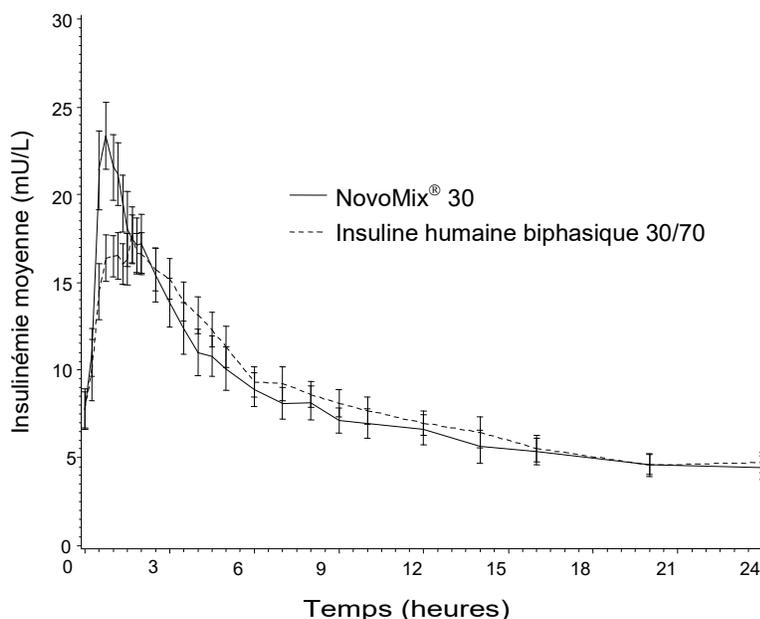
La biodisponibilité relative de NovoMix® 30 par rapport à l'insuline humaine prémélangée 30/70 indique que les deux insulines sont absorbées à un degré semblable.

Tableau 1 – Résumé des paramètres pharmacocinétiques de NovoMix® 30 chez les participants en bonne santé

	C_{max}	T_{max}	$t_{1/2}$ (h)
Dose unique moyenne	En moyenne, 50 % plus élevée que pour l'insuline humaine biphasique 30/70 (figure 3)	En moyenne, la moitié du temps nécessaire pour l'insuline humaine biphasique 30/70. Une C_{max} moyenne de $23,4 \pm 5,3$ mU/L était atteinte environ 60 minutes après une dose de 0,2 U/kg de poids corporel injectée par voie sous-cutanée comparativement à $15,5 \pm 3,7$ mU/L après environ 130 minutes pour l'insuline humaine biphasique 30/70.	La demi-vie ($t_{1/2}$) moyenne, qui reflète la vitesse d'absorption de la fraction liée à la protamine, était d'environ 8 à 9 heures. Les concentrations sériques d'insuline sont revenues aux valeurs initiales environ 15 à 18 heures après l'injection de la dose par voie sous-cutanée.

Chez les patients atteints de diabète de type 2, la concentration maximale a été atteinte environ 95 minutes après l'administration de la dose.

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



Les points représentent la moyenne \pm 2 erreurs types

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

Distribution :

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

Élimination :

Après l'administration par voie sous-cutanée, l'insuline asparte était éliminée plus rapidement que l'insuline humaine ordinaire, avec une demi-vie apparente moyenne de 81 minutes comparativement à 141 minutes pour l'insuline humaine ordinaire.

Populations particulières et états pathologiques

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

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

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

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

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

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

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

Pharmacologie détaillée

L'insuline asparte est un analogue de l'insuline humaine dans lequel l'acide aminé proline, situé à la position 28, a été remplacé par l'acide aspartique. Cette modification est conçue pour cibler la partie de la molécule responsable de l'auto-association. En raison de la répulsion de charge, l'insuline asparte présente une faible tendance à l'auto-association. Ceci entraîne une absorption plus rapide de l'insuline asparte, accélérant ainsi son action. L'insuline asparte est conçue pour être semblable à l'insuline humaine à tous les autres aspects.

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

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

L'activité molaire de l'insuline asparte a été comparée à celle d'un étalon d'insuline humaine à l'aide du dosage de la glycémie chez la souris selon la pharmacopée européenne et du dosage de la glycémie chez le lapin selon la pharmacopée des États-Unis. Dans le dosage de la glycémie chez la souris, l'activité de trois lots différents d'insuline asparte était de 104,4 %

(IC à 95 % : 96,1 à 113,4 %), de 105,4 % (93,8 à 118,3 %) et de 104,8 % (94,3 à 116,5 %) par rapport au premier étalon international d'insuline humaine. Ainsi, l'activité de l'insuline aspartate n'est pas significativement différente de celle de l'insuline humaine selon le dosage de la glycémie chez la souris. L'activité molaire de l'insuline aspartate est définie comme étant 1 U = 6 nmol. Les estimations de l'activité de l'insuline aspartate à l'aide du dosage de la glycémie chez le lapin étaient équivalentes à celles obtenues chez la souris.

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

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

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

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

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

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

Tableau 2

Test	Insuline aspartate/ insuline humaine (IH)	Résultats
Test d'observation Irwin chez la souris	1 ou 10 ou 100 U/kg IV, 100 UI/kg IV IH	Aucune différence n'a été observée par rapport à l'insuline humaine
Activité locomotrice chez le rat	1 ou 10 ou 100 U/kg IV, 100 UI/kg IV IH	Aucun effet constant
Performance au test de la tige tournante chez la souris	1 ou 10 ou 100 U/kg IV, 100 UI/kg IV IH	Aucun effet

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

11 ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET MISE AU REBUT

NovoMix® 30 doit être conservé à une température allant de 2 °C à 10 °C, et éloigné du compartiment congélateur. Ne pas congeler. Ne pas exposer à une chaleur excessive. NovoMix® 30 doit être conservé dans son emballage afin d'être à l'abri de la lumière.

Les cartouches NovoMix® 30 Penfill® en cours d'utilisation ou transportées à titre de rechange peuvent être conservées à une température inférieure à 30 °C pendant une période allant jusqu'à quatre semaines. NovoMix® 30 ne doit pas être conservé au réfrigérateur lorsqu'il est en cours d'utilisation.

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

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

12 INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION

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

dispositif d'injection doivent être suivies.

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

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

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

13 RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Substance pharmaceutique

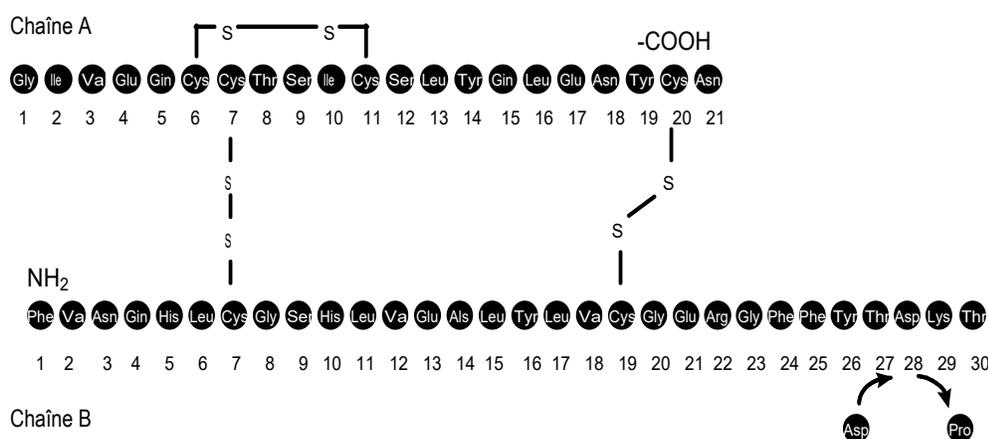
Nom propre : insuline asparte

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

Formule moléculaire et masse moléculaire : $C_{256}H_{381}N_{65}O_{79}S_6$ et 5825,8 g/mole

L'insuline asparte est un analogue de l'insuline humaine dans lequel l'acide aminé proline, situé à la position B28, a été remplacé par l'acide aspartique.

Formule de structure :



Propriétés physicochimiques :

Description :

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

pH : 7,20 à 7,44

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

Caractéristiques du produit :

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

14 ESSAIS CLINIQUES

14.1 Conception de l'essai et aspects démographiques de l'étude

Profils d'estimation de la glycémie moyenne sur 24 heures

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

thérapeutique a été évaluée après deux périodes de deux semaines de traitement au cours desquelles l'insuline était administrée deux fois par jour, immédiatement avant le déjeuner et le soir.

14.2 Résultats de l'étude

Profils d'estimation de la glycémie moyenne sur 24 heures

La forme des courbes de concentration de la glycémie totale en fonction du temps sur 24 heures était significativement différente sur le plan statistique d'un traitement à l'autre (voir la figure 4 ci-dessous). Bien qu'aucune différence n'ait été observée entre les traitements en ce qui a trait à la glycémie moyenne sur 24 heures, les courbes de l'effet moyen estimé en fonction du temps illustrées ci-après montrent que, comparativement à l'insuline humaine biphasique 30/70, la régulation de la glycémie postprandiale était supérieure avec NovoMix® 30 après le déjeuner et le dîner, mais plus élevée après le déjeuner.

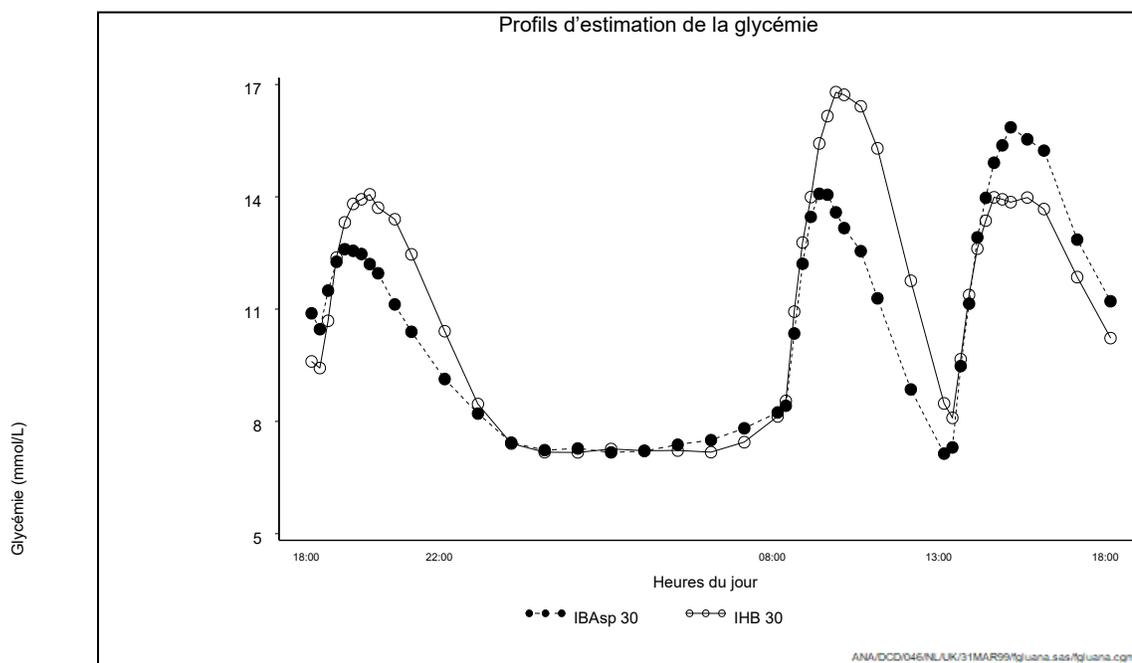


Figure 4 : Courbes de la glycémie estimée après l'injection de deux doses quotidiennes (immédiatement avant le déjeuner et le soir) de NovoMix® 30 (IBAsp 30) ou d'insuline humaine biphasique (IHB 30) chez 13 patients atteints de diabète de type 2.

Au cours d'une étude multicentrique ouverte et randomisée d'une durée de 3 mois, menée avec des groupes parallèles, NovoMix® 30 s'est révélé aussi efficace que l'insuline humaine biphasique 30/70 (Novolin®ge 30/70) quant à la régulation glycémique à long terme, selon les taux d'HbA_{1c}. L'élévation glycémique prandiale moyenne pour les trois principaux repas était significativement différente sur le plan statistique (29 % plus faible) dans le groupe NovoMix® 30 ($p < 0,02$); de même, des différences statistiquement significatives (valeurs inférieures d'environ 1 mmol/L) dans la glycémie moyenne ont été observées après le déjeuner, avant le dîner, après le soir et au coucher ($p < 0,02$ à $0,05$). Les améliorations de la régulation glycémique postprandiale n'ont pas fait augmenter le risque d'hypoglycémie. Les patients sous NovoMix® 30 ou Novolin®ge 30/70 désireux de participer à la période de

prolongation de cette étude ont été suivis pendant 21 mois additionnels. À la fin de la période de traitement de 24 mois, la régulation glycémique, mesurée par le taux d'HbA_{1c}, était similaire dans les deux groupes.

Pour les mêmes modes de régulation glycémique (mesurée par l'HbA_{1c}), le nombre et la fréquence des épisodes d'hypoglycémie étaient similaires chez les patients atteints de diabète de type 1. Toutefois, chez les patients atteints de diabète de type 2, la fréquence d'hypoglycémie majeure était plus faible dans le groupe sous NovoMix[®] 30 que dans le groupe sous Novolin[®]ge 30/70. Durant les six derniers mois de l'étude, aucun patient sous NovoMix[®] 30 n'a présenté d'hypoglycémie majeure.

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

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

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

association avec la metformine ($p = 0,033$). La diminution moyenne de l'HbA_{1c} durant l'étude a varié de 1,9 à 2,4 % dans tous les groupes.

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

Enfants :

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

15 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE

Toxicité aiguë

Tableau 3 : Résultats des études sur la toxicité aiguë de l'insuline asparte

Espèce, souche, voie d'administration	(M + F) Animaux par groupe	Doses U/kg	Résultats
Souris, NMRI, sous-cutané	5 + 5	0, 62,5, 250, 1000, 4000	Dose non mortelle la plus élevée : 4000 U/kg chez les mâles et 250 U/kg chez les femelles.
Souris, CD1, sous-cutané	5 + 5	0, 62,5, 250, 1000, 4000	Dose non mortelle la plus élevée : 4000 U/kg
Souris, NMRI, IV	5 + 5	0, 62,5, 250, 1000, 4000	Dose non mortelle la plus élevée : 4000 U/kg chez les mâles et 1000 U/kg chez les femelles.
Rat, S.D., sous-cutané	5 + 5	0, 62,5, 250, 1000, 4000	Dose non mortelle la plus élevée : 4000 U/kg
Rat, S.D.,	5 + 5	0, 62,5, 250, 1000, 2000	Dose non mortelle la plus élevée : 2000 U/kg

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

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

Toxicité à long terme

Tableau 4 : Résultats des études sur la toxicité à long terme de l'insuline asparte

Espèce	Souche	Nombre de groupes et d'animaux par groupe	Voie d'administration	Durée (semaines)	Niveau de la dose (U/kg/jour)	Résultats
Rat	Sprague-Dawley	5 groupes 10 M et 10 F/groupe, groupe principal 9 M et 9 F/groupe, groupes satellites 5 M et 5 F dans les groupes 1, 4 et 5 pour l'évaluation de la réversibilité	sous-cutané	4 semaines + 4 semaines de récupération dans les groupes 1, 4 et 5	0, 5, 25, 100 + 100	Hypoglycémie, augmentation de la consommation alimentaire et du gain pondéral. Aucune observation imprévue.
Rat	Sprague-Dawley	4 groupes 10 M et 10 F	sous-cutané	4 semaines	0, 12,5, 50, 200	Hypoglycémie. Aucune observation imprévue.
Rat	Mol : WIST	4 groupes 15 M et 15 F	sous-cutané	13 semaines	0, 12,5, 50, 200	Hypoglycémie, augmentation du gain pondéral. Aucune observation imprévue.
Rat	Sprague-Dawley	4 groupes 32 M et 32 F groupes satellites compris	sous-cutané	52 semaines	Doses les plus élevées 100, 2 fois par jour durant 24 semaines; 50, 2 fois par jour pour les semaines 25 et 26; 100, 1 fois par jour pour les semaines 27 à 37; 75, 1 fois par jour pour les semaines 38 à 52. Doses les plus faibles 5 et 25 U/kg, 2 fois par jour durant 26 semaines; 10 et 50, 1 fois par jour pour les semaines 27 à 52. Témoins.	Hypoglycémie, augmentation de la consommation d'aliments et d'eau, et du gain pondéral. Excès de tumeurs mammaires chez les femelles recevant des doses élevées.
Rat	Sprague-Dawley	4 groupes 20 F	sous-cutané	52 semaines	200 par substance pharmaceutique.	Incidence de tumeurs mammaires plus élevée

Espèce	Souche	Nombre de groupes et d'animaux par groupe	Voie d'administration	Durée (semaines)	Niveau de la dose (U/kg/jour)	Résultats
					Insuline asparte, insuline humaine, témoin.	dans le groupe sous insuline asparte, mais égale à celle du groupe sous insuline humaine; les deux groupes affichant un taux plus élevé que le témoin.
Chien	Beagle	4 groupes 3 M et 3 F par groupe, principal 1 M, 1 F dans les groupes 1 et 4 pour l'évaluation de la réversibilité	sous-cutané	4 semaines (+ 4 semaines de récupération dans les groupes 1 et 4)	0, 0,25, 0,5, 1,0 deux fois par jour	Hypoglycémie. Aucune observation imprévue.
Chien	Beagle	3 groupes 4 M et 4 F	sous-cutané	13 semaines	0, 1, 4	Hypoglycémie. Aucune observation imprévue.
Chien	Beagle	4 groupes 4 M et 4 F	sous-cutané	52 semaines	0, 0,25, 0,5, 1 deux fois par jour durant 28 semaines; mêmes doses une fois par jour pour les semaines 29 à 52. IH; 1 deux fois par jour durant 28 semaines; 2 une fois par jour pour les semaines 29 à 52	Hypoglycémie. Aucune observation imprévue.

Carcinogénèse

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

Mutagenèse

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

RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT

LISEZ CE DOCUMENT POUR ASSURER UNE UTILISATION SÉCURITAIRE ET EFFICACE DE VOTRE MÉDICAMENT

NovoMix® 30

30 % d'insuline asparte soluble et

70 % de cristaux de protamine d'insuline asparte

Suspension injectable

Penfill®

Lisez attentivement ce qui suit avant de commencer à prendre **NovoMix® 30** et lors de chaque renouvellement de prescription. L'information présentée ici est un résumé et ne couvre pas tout ce qui a trait à ce médicament. Parlez de votre état médical et de votre traitement à votre professionnel de la santé et demandez-lui s'il possède de nouveaux renseignements au sujet de **NovoMix® 30**.

Mises en garde et précautions importantes

- L'hypoglycémie est l'effet indésirable le plus fréquent des insulines, y compris de NovoMix® 30.
- Une réaction d'hypoglycémie ou d'hyperglycémie qui n'est pas prise en charge peut entraîner un évanouissement, un coma, voire la mort.
- Il est recommandé à tous les patients diabétiques de surveiller leur glycémie.
- Tout changement d'insuline doit être effectué avec prudence et uniquement sous surveillance médicale. La posologie devra peut-être être modifiée.
- NovoMix® 30 doit être administré juste avant les repas en raison de sa rapidité d'action (le repas doit commencer dans les 5 à 10 minutes suivant l'injection) ou devrait être donné juste après le repas (voir « *Comment prendre NovoMix® 30* »).
- N'injectez jamais l'insuline directement dans une veine.
- Ne prenez pas NovoMix® 30 avec une pompe à insuline.
- Ne prenez pas NovoMix® 30 s'il n'est pas uniformément blanc et trouble après la remise en suspension.

Pourquoi NovoMix® 30 est-il utilisé?

Le traitement des patients adultes atteints de diabète sucré qui ont besoin d'insuline pour maîtriser l'hyperglycémie.

Comment NovoMix® 30 fonctionne-t-il?

NovoMix® 30 (30 % d'insuline asparte soluble et 70 % de cristaux de protamine d'insuline asparte) est un analogue de l'insuline utilisé dans le traitement du diabète.

NovoMix® 30 est un analogue de l'insuline à action prolongée (70 %) combiné à un analogue de l'insuline à action rapide (30 %). Cela signifie que ce mélange commencera à faire baisser votre glycémie 10 à 20 minutes après son administration. Son effet maximal survient 1 à 4 heures après la dose et le produit fait effet pendant une période allant jusqu'à 24 heures.

Quels sont les ingrédients de NovoMix® 30?

Ingrédient médicamenteux : la substance active de NovoMix® 30 est un mélange d'insuline (30 %

d'insuline asparte dans une fraction soluble et 70 % d'insuline asparte cristallisée avec de la protamine).

Ingrédients non médicinaux : glycérol, phénol, 3-méthylphénol, zinc (sous forme de chlorure), chlorure de sodium, phosphate disodique dihydraté, sulfate de protamine, hydroxyde de sodium, acide chlorhydrique et eau pour injection.

NovoMix® 30 est offert sous les formes posologiques qui suivent :

NovoMix® 30 est offert par Novo Nordisk Canada sous les formes suivantes :

- Cartouche NovoMix® 30 Penfill® de 3 mL (conçue pour être utilisée avec les dispositifs d'injection d'insuline Novo Nordisk).

NovoMix® 30 Penfill® est conçu pour être utilisé avec les dispositifs d'injection d'insuline Novo Nordisk et avec les aiguilles NovoFine®, NovoFine® Plus ou NovoTwist®. Novo Nordisk ne peut être tenue responsable du mauvais fonctionnement dû à l'utilisation de NovoMix® 30 avec des produits qui ne répondent pas aux mêmes caractéristiques ou normes de qualité que les aiguilles NovoFine®, NovoFine® Plus et NovoTwist®.

Ne prenez pas NovoMix® 30 si :

- Vous ressentez les symptômes avant-coureurs d'une réaction hypoglycémique (faible taux de sucre) (voir « *Quels sont les effets secondaires qui pourraient être associés à NovoMix® 30?* » pour obtenir plus d'informations au sujet de l'hypoglycémie).
- Vous êtes allergique (hypersensible) à l'insuline asparte soluble, aux cristaux de protamine d'insuline asparte, au 3-méthylphénol ou à tout autre ingrédient de cette insuline. Guettez l'apparition de signes d'une réaction allergique (voir la section « *Quels sont les effets secondaires qui pourraient être associés à NovoMix® 30?* »).
- Vous utilisez toute pompe à perfusion d'insuline.
- La cartouche Penfill® du dispositif d'injection d'insuline Novo Nordisk (qui contient l'insuline) est tombée, a été endommagée ou a été écrasée, car il y a un risque de fuite d'insuline.
- L'insuline n'a pas été entreposée correctement ou a été congelée (voir la section « *Comment conserver NovoMix® 30* »).
- L'insuline ne paraît pas uniformément blanche et trouble après avoir été mélangée.
- Des grumeaux sont présents ou si des particules blanches solides collent au fond de la cartouche ou sur sa paroi, donnant à l'insuline une apparence givrée.

Ne remplissez pas de nouveau une cartouche NovoMix® 30 Penfill®.

Les cartouches NovoMix® 30 Penfill® sont conçues pour être utilisées avec les dispositifs d'injection d'insuline Novo Nordisk et les aiguilles NovoFine®, NovoFine® Plus et NovoTwist® qui font partie du **Système intégré®**.

Si vous utilisez NovoMix® 30 Penfill® et une autre insuline contenue dans une cartouche Penfill®, utilisez deux dispositifs d'injection d'insuline Novo Nordisk, un pour chaque type d'insuline.

Par mesure de précaution, emportez toujours une cartouche ou un dispositif d'injection d'insuline de rechange au cas où vous perdriez ou endommageriez votre cartouche Penfill®.

Consultez votre professionnel de la santé avant de prendre NovoMix® 30, afin de réduire la possibilité d'effets secondaires et pour assurer la bonne utilisation du médicament.

Mentionnez à votre professionnel de la santé tous vos problèmes de santé, notamment :

- Si vous éprouvez des problèmes aux reins, au foie, aux glandes surrénales, à la glande thyroïde ou à l'hypophyse, car il est possible que votre médecin modifie votre dose d'insuline.
- Si vous consommez de l'alcool (y compris du vin et de la bière), car vos besoins en insuline peuvent changer en raison de la hausse ou de la baisse de votre glycémie.
- Si vous êtes atteint d'une infection, avez de la fièvre ou avez subi une intervention chirurgicale, car vous pourriez avoir besoin d'une dose d'insuline plus élevée que d'habitude.
- Si vous présentez de la diarrhée, êtes pris de vomissements ou mangez moins que d'habitude, car vous pourriez avoir besoin d'une dose d'insuline moins élevée que d'habitude.
- Si vous faites de l'exercice plus que d'habitude ou voulez changer votre alimentation habituelle.
- Si vous êtes malade, continuez à prendre votre insuline, Vos besoins en insuline pourraient toutefois changer.
- Si 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. Consultez votre médecin si vous prévoyez un tel voyage.
- Si vous êtes enceinte ou prévoyez le devenir, ou si vous allaitez, consultez votre médecin.
- Si vous conduisez un véhicule ou utilisez des outils ou des machines, car il faut faire attention aux signes d'une hypoglycémie. Pendant une réaction hypoglycémique, votre capacité à vous concentrer et à réagir est réduite. N'oubliez pas cette mise en garde dans toutes les situations qui pourraient représenter un risque pour vous ou les autres, par exemple la conduite d'un véhicule ou l'utilisation de machines. Ne conduisez jamais un véhicule et n'utilisez jamais des machines si vous ressentez les symptômes avant-coureurs d'une réaction hypoglycémique se manifester.

Discutez avec votre médecin pour savoir si vous devriez cesser complètement de conduire un véhicule ou d'utiliser de la machinerie, en particulier si vous présentez fréquemment des réactions hypoglycémiques ou avez de la difficulté à en reconnaître les symptômes.

Avant de partir en voyage, consultez votre médecin ou votre pharmacien pour savoir si NovoMix® 30 est disponible dans le ou les pays que vous visiterez. Si vous le pouvez, apportez suffisamment de NovoMix® 30 pour toute la durée de votre séjour.

Les thiazolidinédiones (classe d'antidiabétiques oraux) prises en association avec de l'insuline peuvent augmenter le risque d'œdème et d'insuffisance cardiaque. Avisez votre médecin dès que vous présentez une enflure localisée (œdème) ou les signes d'une insuffisance cardiaque, comme un essoufflement inhabituel.

Autres mises en garde à connaître :**Changements cutanés au point d'injection**

Il faut assurer la rotation des points d'injection pour contribuer à prévenir les changements au tissu adipeux sous-cutané, comme l'épaississement de la peau, l'amincissement de la peau ou les bosses sous la peau. L'insuline pourrait ne pas être très efficace si vous l'injectez dans une région où la peau présente des bosses, des dépressions, ou est épaissie (voir la section

« Comment prendre NovoMix® »). Informez votre professionnel de la santé si vous remarquez des changements cutanés au point d'injection. Avisez votre professionnel de la santé si vous faites actuellement des injections dans ces régions touchées avant de commencer à faire des injections dans une région différente. Un changement soudain de point d'injection peut entraîner une hypoglycémie. Votre professionnel de la santé pourrait vous dire de surveiller plus étroitement votre glycémie et d'ajuster votre dose d'insuline ou de vos autres médicaments antidiabétiques.

Les produits qui suivent pourraient être associés à des interactions médicamenteuses avec NovoMix® 30 :

Certains médicaments ont un effet sur votre glycémie, ce qui pourrait vouloir dire qu'il faut modifier votre dose d'insuline. Vous trouverez ci-dessous la liste des médicaments les plus susceptibles d'avoir un effet sur votre insulinothérapie. Avisez votre médecin, votre infirmière éducatrice en diabète ou votre pharmacien des médicaments que vous prenez ou si vous avez pris récemment d'autres médicaments, y compris des médicaments en vente libre. En particulier, vous devez avertir votre médecin si vous prenez l'un des médicaments mentionnés ci-dessous qui ont un effet sur votre glycémie.

Si vous prenez l'un des médicaments suivants, votre glycémie pourrait chuter (hypoglycémie) :

- Autres médicaments pour le traitement du diabète;
- Inhibiteurs de la monoamine oxydase (IMAO) (utilisés pour le traitement de la dépression);
- Bêta-bloquants (utilisés pour traiter l'hypertension);
- Inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (ECA) (utilisés pour traiter certains problèmes cardiaques ou l'hypertension);
- Salicylés (utilisés pour soulager la douleur et faire baisser la fièvre);
- Stéroïdes anabolisants (comme la testostérone); Sulfamides (utilisés pour traiter les infections).

Si vous prenez l'un des médicaments suivants, votre glycémie pourrait augmenter (hyperglycémie) :

- Contraceptifs oraux (la pilule);
- Diurétiques thiazidiques (utilisés pour traiter l'hypertension ou la rétention d'eau excessive);
- Glucocorticoïdes (notamment la « cortisone » utilisée pour traiter une inflammation);
- Hormones thyroïdiennes (utilisées pour traiter les troubles de la thyroïde);
- Substances sympathomimétiques (notamment l'épinéphrine [adrénaline], le salbutamol ou la terbutaline utilisés pour traiter l'asthme);
- Hormone de croissance (médicament stimulant la croissance squelettique et somatique, et exerçant une grande influence sur les processus métaboliques de l'organisme);
- Danazol (médicament agissant sur l'ovulation).

L'octréotide et le lanréotide (utilisés pour le traitement de l'acromégalie, un trouble hormonal rare qui se manifeste généralement chez les adultes d'âge moyen et qui est causé par la production excessive de l'hormone de croissance par l'hypophyse) peuvent faire augmenter ou diminuer votre glycémie.

Les bêta-bloquants (utilisés pour traiter l'hypertension) peuvent affaiblir ou supprimer les

symptômes qui vous aident à reconnaître une hypoglycémie.

Informez votre professionnel de la santé de tous les produits de santé que vous prenez, y compris les médicaments, les vitamines, les minéraux, les suppléments naturels ou les produits de médecine alternative.

Comment prendre NovoMix® 30 :

NovoMix® 30 est conçu pour être injecté sous la peau (par voie sous-cutanée). N'injectez jamais l'insuline directement dans une veine ou un muscle.

Alternez toujours les points d'injection dans une même région afin d'éviter la formation de bosses (voir la section « *Quels sont les effets secondaires qui pourraient être associés à NovoMix® 30?* »). Les endroits du corps les plus appropriés pour les injections sont l'avant des cuisses, la partie avant de la taille (abdomen) ou le haut des bras. L'insuline agira plus rapidement si vous l'injectez dans la partie avant de votre taille.

Vous devez mesurer régulièrement votre glycémie.

Discutez de vos besoins en insuline avec votre médecin et votre infirmière éducatrice en diabète. Ne changez pas d'insuline à moins que votre médecin vous dise de le faire. Suivez leurs conseils à la lettre. Le présent dépliant ne présente que des directives d'ordre général. Si votre médecin vous a fait changer de type ou de marque d'insuline, il devra peut-être aussi modifier votre dose.

NovoMix® 30 doit être administré juste avant le repas. Si nécessaire, NovoMix® 30 peut également être administré peu de temps après le repas.

Avant de prendre NovoMix® 30 :

- Vérifiez l'étiquette pour vous assurer qu'il s'agit du bon type d'insuline.
- 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 de l'espace entre le bouchon en caoutchouc et l'étiquette blanche du code à barres. Rapportez-la à votre fournisseur ou communiquez avec Novo Nordisk Canada, au 1 800 465-4334, pour obtenir de l'aide. Consultez le guide du dispositif d'injection d'insuline Novo Nordisk pour de plus amples renseignements.
- Utilisez toujours une aiguille neuve pour chaque injection afin d'éviter toute contamination.
- Ne prêtez à personne la cartouche NovoMix® 30 Penfill® de votre dispositif d'injection d'insuline Novo Nordisk, même si une nouvelle aiguille est utilisée. Ne réutilisez pas les aiguilles et ne les partagez pas avec une autre personne (y compris un membre de votre famille). Vous éviterez ainsi la transmission d'infections.

Remise en suspension de l'insuline

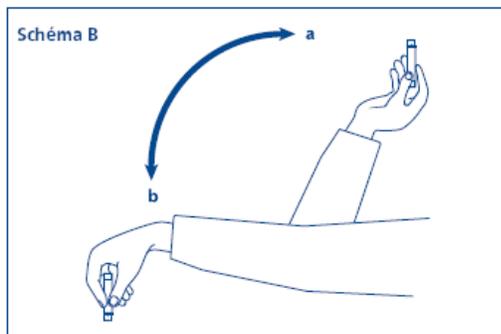
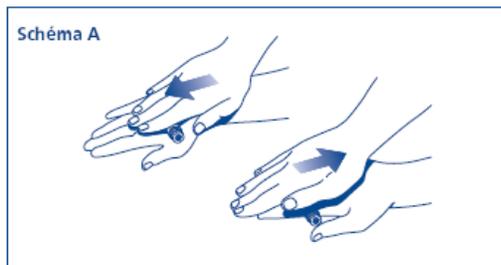
Vérifiez qu'il reste au moins 12 unités d'insuline dans la cartouche afin que la remise en suspension soit uniforme. S'il reste moins de 12 unités, utilisez une nouvelle cartouche Penfill®.

Chaque fois que vous utilisez une nouvelle cartouche NovoMix® 30 Penfill® (avant d'insérer la cartouche dans le dispositif d'injection d'insuline) :

- Laissez l'insuline atteindre la température ambiante avant de l'utiliser. Ceci facilite la remise en suspension. Faites rouler 10 fois la cartouche dans la paume de vos mains. Il est important de garder la cartouche en position horizontale (voir le schéma **A**).
- Ensuite, faites lentement basculer la cartouche 10 fois de haut en bas entre les positions **a** et **b** (voir le schéma **B**), de façon à ce que la bille de verre se déplace d'une extrémité à l'autre de la cartouche.
- Répétez les procédures (rouler et faire basculer) présentées sur les schémas **A** et **B**, jusqu'à ce que le liquide apparaisse uniformément blanc et trouble. N'utilisez pas la cartouche si l'insuline ne paraît pas uniformément blanche et trouble après avoir été remise en suspension.
- Passez immédiatement aux étapes suivantes de l'injection.

Lors de toute injection subséquente :

- Faites lentement basculer au moins 10 fois de haut en bas, entre les positions **a** et **b** (voir schéma **B**), le dispositif d'injection d'insuline dans lequel est insérée la cartouche jusqu'à ce que le liquide apparaisse uniformément blanc et trouble.
- Passez immédiatement aux étapes suivantes de l'injection.



Comment injecter l'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 guide de votre dispositif d'injection d'insuline Novo Nordisk.
- Laissez l'aiguille sous la peau pendant au moins 6 secondes. Maintenez le bouton-poussoir complètement enfoncé jusqu'à ce que l'aiguille ait été retirée. Ceci assurera une injection d'insuline adéquate et limitera un éventuel écoulement de sang dans l'aiguille ou dans le réservoir de l'insuline.
- Après chaque injection, assurez-vous d'enlever et de jeter l'aiguille et de ranger

NovoMix® 30, sans aiguille. Sinon, il y a un risque de fuite d'insuline, ce qui peut entraîner un dosage inexact.

Surdosage :

Vous êtes en état d'hypoglycémie 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.

Les signes avant-coureurs d'une hypoglycémie 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 faiblesse inhabituelles, nervosité ou tremblements, sentiment d'anxiété, confusion et difficulté à se concentrer.

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

Ne prenez pas d'insuline si vous ressentez les symptômes avant-coureurs d'une hypoglycémie.

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

Informez votre famille, vos amis et vos collègues immédiats de ce qu'ils doivent faire si vous perdez connaissance, soit 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 du cerveau (temporaires ou permanentes) et même la mort.
- Si une hypoglycémie vous fait perdre connaissance, ou si vous faites souvent des crises d'hypoglycémie, parlez-en à votre médecin. Vous devrez peut-être modifier vos doses d'insuline et les heures auxquelles vous les prenez, la quantité de nourriture que vous mangez ou la quantité d'exercices que vous faites.

Utilisation de glucagon

Vous pouvez reprendre connaissance 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 devrez prendre du glucose ou une collation riche en sucre dès que vous reprendrez connaissance. Si vous ne réagissez pas à l'administration de glucagon, vous devrez être traité à l'hôpital. Communiquez avec votre médecin ou le service d'urgence d'un hôpital après avoir reçu une injection de glucagon afin de déterminer la cause de cette hypoglycémie et d'éviter que cela ne se reproduise.

Causes d'une hyperglycémie :

Vous êtes en état d'hyperglycémie lorsque votre glycémie devient trop élevée.

Cela peut se produire :

- si vous oubliez de prendre votre insuline;
- si, à maintes reprises, vous prenez des doses insuffisantes d'insuline;
- si vous mangez plus que d'habitude;
- si vous faites moins d'exercice que d'habitude.

Les signes avant-coureurs apparaissent graduellement. En voici quelques-uns : envie plus fréquente d'uriner, 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).

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

Si vous croyez que vous, ou une personne dont vous vous occupez, avez pris trop de NovoMix® 30, communiquez immédiatement avec un professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou un centre antipoison régional, même si vous ne présentez pas de symptômes.

Quels sont les effets secondaires qui pourraient être associés à NovoMix® 30?

En prenant NovoMix® 30, vous pourriez ressentir des effets secondaires autres que ceux qui figurent dans cette liste. Si c'est le cas, communiquez avec votre professionnel de la santé

L'effet secondaire le plus courant de l'insuline est une faible glycémie (hypoglycémie). Lisez les conseils dans la section « *Comment prendre NovoMix® 30* ».

Moins courant (1 à 10 utilisateurs sur 1000) :

Signes d'allergie

De l'urticaire et des éruptions cutanées peuvent apparaître.

Consultez immédiatement un professionnel de la santé :

- si les signes d'allergie ci-dessus apparaissent ou
- si vous vous sentez soudainement mal et éprouvez les symptômes suivants : sueurs, malaise (vomissements), difficulté à respirer, rythme cardiaque accéléré, étourdissements.

Vous pourriez être victime d'une réaction allergique très rare et très grave à NovoMix® 30 ou à l'un de ses ingrédients (appelée réaction allergique généralisée). Consultez également la mise en garde dans la section « *Ne prenez pas NovoMix® 30 si* ».

Problèmes de vision

Au début de votre insulinothérapie, il est possible que vous éprouviez des troubles de la vue; ceux-ci sont habituellement passagers.

Changements au point d'injection (lipodystrophie)

Si vous injectez l'insuline trop souvent au même endroit, il peut se produire une perte de tissu adipeux sous-cutané (lipoatrophie) ou un épaissement du tissu adipeux sous-cutané (lipohypertrophie). Pour éviter ce type de problèmes cutanés, il faut changer d'endroit à 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.

Enflure des articulations

Au début de votre insulinothérapie, une rétention d'eau peut causer de l'enflure au niveau des chevilles et d'autres articulations. Ce problème disparaît rapidement.

Rétinopathie diabétique

Si vous êtes atteint de rétinopathie diabétique et que votre glycémie s'améliore très rapidement, la rétinopathie pourrait s'aggraver. Discutez-en avec votre médecin.

Rare (moins de 1 utilisateur sur 10 000)

Neuropathie douloureuse (douleur liée à des lésions nerveuses)

Si votre glycémie s'améliore très rapidement, vous pourriez éprouver une douleur au niveau des nerfs, appelée neuropathie douloureuse aiguë, qui est généralement passagère.

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.

Fréquence inconnue

Les bosses sous la peau pourraient également être causées par l'accumulation d'une protéine appelée amyloïde (amyloïdose cutanée). Voir la section « *Autres mises en garde à connaître* ».

Effets secondaires graves et mesure à prendre			
Symptôme ou effet	Communiquez avec votre professionnel de la santé		Cessez de prendre le médicament et consultez un médecin immédiatement
	Uniquement si l'effet est sévère	Dans tous les cas	
MOINS COURANT (1 à 10 utilisateurs sur 1000)			
Signes d'allergie : urticaire et éruption cutanée		√	√
Problèmes de vision	√		√
Changements cutanés au point d'injection de l'insuline (lipodystrophie)		√	√
Enflure au niveau des articulations	√		√
Glycémie s'améliorant très rapidement et aggravation de la rétinopathie diabétique		√	√
RAREMENT SIGNALÉS (moins de 1 utilisateur sur 10 000)			

Glycémie s'améliorant très rapidement et apparition d'une douleur au niveau des nerfs (neuropathie douloureuse)		√	√
FRÉQUENCE INCONNUE			
Amyloïdose cutanée : bosses sous la peau		√	

En cas de symptôme ou d'effet secondaire gênant non mentionné dans le présent document ou d'aggravation d'un symptôme ou d'un effet secondaire vous empêchant de vaquer à vos occupations quotidiennes, parlez-en à votre professionnel de la santé.

Déclaration des effets secondaires

Vous pouvez déclarer les effets secondaires soupçonnés d'être associés avec l'utilisation d'un produit de santé à Santé Canada :

- En visitant le site Web des déclarations des effets indésirables (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada.html>) pour vous informer sur comment faire une déclaration en ligne, par courrier, ou par télécopieur;
- En téléphonant sans frais au 1-866-234-2345.

REMARQUE : Consultez votre professionnel de la santé si vous avez besoin de renseignements sur le traitement des effets secondaires. Le Programme Canada Vigilance ne donne pas de conseils médicaux.

Entreposage :

Les cartouches NovoMix® 30 Penfill® qui ne sont pas utilisées doivent être conservées au réfrigérateur, à une température entre 2 °C et 10 °C, dans leur emballage d'origine. Elles ne doivent pas être placées dans le congélateur ni près de celui-ci ou de l'élément réfrigérant. Ne pas congeler.

Toutes les cartouches de NovoMix® 30 qui sont en cours d'utilisation ou qui seront utilisées sous peu ne devraient pas être conservées au réfrigérateur. Vous pouvez les avoir avec vous et les conserver à la température ambiante (à moins de 30 °C) pendant une période allant jusqu'à 4 semaines.

Conservez toujours les cartouches Penfill® dans leur emballage lorsque vous ne les utilisez pas, afin de garder l'insuline à l'abri de la lumière.

NovoMix® 30 ne doit pas être exposé à une chaleur excessive ni à la lumière du soleil.

Ne prenez pas NovoMix® 30 après la date de péremption indiquée sur l'étiquette et l'emballage.

Ne jetez pas NovoMix® 30 dans les eaux usées ou avec les ordures ménagères. Demandez à

votre pharmacien quelle est la façon adéquate d'éliminer les médicaments dont vous n'avez plus besoin. Ainsi, vous participerez à la protection de l'environnement.

Gardez hors de la portée et de la vue des enfants

Apparence de NovoMix® 30 et contenu de l'emballage

NovoMix® 30 Penfill® se présente sous la forme d'une suspension blanche, fournie dans des cartouches de 3 mL et conditionnée en emballages de 5 cartouches.

Une cartouche Penfill® contient 3 mL d'insuline asparte, soit 300 U.

Pour en savoir davantage au sujet de NovoMix® 30 :

- Communiquez avec votre professionnel de la santé
- Obtenez la monographie de produit rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme ces renseignements pour les patients sur le médicament, en visitant le site Web de Santé Canada (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/base-donnees-produits-pharmaceutiques.html>); le site Web du fabricant (caf.novonordisk.ca), ou en téléphonant au 1 800 465-4334.

Le présent dépliant a été rédigé par Novo Nordisk Canada Inc.
Dernière révision : 12 AOÛT 2021

Dernière approbation de ce dépliant : juillet 2017

© 2021

Novo Nordisk A/S

Fabriqué par :

Pour obtenir de plus amples renseignements, communiquez avec :

Novo Nordisk Canada Inc.

Mississauga (Ontario) L5N 6M1, Canada

1 800 465-4334

www.novonordisk.ca

Novo Nordisk®, NovoMix® 30, Penfill®, NovoFine®, NovoTwist®, NovoPen®, NovoPen Echo® et Système intégré® sont des marques déposées appartenant à Novo Nordisk A/S et sont utilisées sous licence par Novo Nordisk Canada Inc.

