MONOGRAPHIE DE PRODUIT

INCLUANT LES RENSEIGNEMENTS POUR LE PATIENT SUR LE MÉDICAMENT

NovoRapid®

Insuline asparte

Solution injectable, 100 unités/mL, injection sous-cutanée

Norme reconnue

Agent antidiabétique

Code ATC : A10AB05

À action rapide

Novo Nordisk Canada Inc.

101-2476 Argentia Road

Mississauga (Ontario)

L5N 6M1 Canada

Date d'approbation initiale :
6 AVRIL 2018

Date de révision :
12 AOÛT 2021

Numéro de contrôle de la présentation : 251029

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.

TABLE DES MATIÈRES 2

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 CONDITIONNEMENT 7

7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS 8

7.1 Populations particulières 13

7.1.1 Femmes enceintes 13

7.1.2 Allaitement 14

7.1.3 Enfants 15

7.1.4 Personnes âgées 15

8 EFFETS INDÉSIRABLES 16

8.1 Aperçu des effets indésirables 16

8.2 Effets indésirables identifiés lors des essais cliniques 16

8.3 Effets indésirables peu courants observés au cours des essais cliniques. 18

8.5 Effets indésirables identifiés après la mise en marché 18

9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES 19

9.4 Interactions médicament-médicament 19
9.5 Interactions médicament-aliment 20
9.6 Interactions médicament-plante médicinale 20
9.7 Interactions médicament-épreuves de laboratoire 20
10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE 21
10.1 Mode d'action 21
10.2 Pharmacodynamique 21
10.3 Pharmacocinétique 22
11 ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET MISE AU REBUT 28
12 INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION 29
PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES 29
13 RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES 29
14 ESSAIS CLINIQUES 30
14.1 Conception de l'essai et aspects démographiques de l'étude 30
14.2 Résultats de l'étude 33
16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE 35
RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT 38

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

1 INDICATIONS

NovoRapid® (insuline asparte) est indiqué pour :

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

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

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

1.1 Enfants

Enfants (2 à 17 ans) : Les données tirées des études cliniques et de l'expérience laissent entendre que l'utilisation du produit au sein de la population pédiatrique ne présente aucune différence en matière d'innocuité ou d'efficacité. Veuillez consulter la section PHARMACOLOGIE CLINIQUE.

1.2 Personnes âgées

Personnes âgées (> 65 ans) : Aucune différence cliniquement pertinente n'a été notée entre les sujets âgés et les sujets plus jeunes en ce qui a trait à la pharmacocinétique et la pharmacodynamique de NovoRapid®. Veuillez consulter les sections MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS et PHARMACOLOGIE CLINIQUE.

2 CONTRE-INDICATIONS

NovoRapid® est contre-indiqué :

- durant les épisodes d'hypoglycémie.
- chez les patients ayant une hypersensibilité à ce médicament, à l'un des ingrédients de la préparation, y compris tout ingrédient non médicinal, ou à l'un des composants du récipient. Pour obtenir une liste complète, veuillez consulter la section FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT.

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. Elle peut survenir à différents moments, comme c'est le cas avec toutes les insulines. Tous les patients diabétiques traités avec de l'insuline doivent donc surveiller leur glycémie (voir les sections HYPOGLYCÉMIE, HYPERGLYCÉMIE et SURDOSAGE).
- Une réaction d'hypoglycémie ou d'hyperglycémie qui n'est pas prise en charge peut entraîner un évanouissement, un coma et même la mort (voir la section SYSTÈME ENDOCRINIEN ET MÉTABOLISME – HYPOGLYCÉMIE).
- Tout passage d'une insuline à une autre doit être effectué avec prudence et

uniquement sous surveillance médicale (voir la section MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).
- Certains produits à base d'insuline agissent rapidement et pendant une courte durée. L'injection de tels produits à base d'insuline doit immédiatement être suivie d'un repas (de 5 à 10 minutes après l'injection) ou avoir lieu tout de suite après le repas (voir la section POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).
- Les insulines à courte durée d'action doivent être associées à une insuline dont l'action dure plus longtemps ou à l'utilisation d'une pompe à perfusion d'insuline afin d'assurer une maîtrise adéquate de la glycémie (voir la section POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).
- Les produits à base d'insuline ne doivent pas être mélangés avec une autre insuline à moins d'une indication contraire claire et uniquement sous surveillance médicale (voir la section MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).
- Les produits à base d'insuline ne doivent pas être utilisés s'ils ne sont pas limpides et incolores ou s'il s'est formé un dépôt de particules solides sur la paroi de la fiole ou de la cartouche (voir la section POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

4.1 Considérations posologiques

- Les patients chez lesquels on instaure une insulinothérapie peuvent commencer à prendre NovoRapid® de la même façon que l'insuline humaine ou d'origine animale.
- Les changements posologiques liés au passage d'une autre insuline à NovoRapid® doivent être réalisés conformément aux directives d'un médecin.
- Au cours des essais cliniques, les patients sont passés de Novolin®ge Toronto au même nombre d'unités de NovoRapid®. Par la suite, les doses d'insuline basale et prandiale ont été changées selon les besoins des patients et la pratique locale.

4.2 Posologie recommandée et modification posologique

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

La posologie de NovoRapid® doit être individualisée et ajustée, selon les conseils du médecin, en fonction des besoins du patient. Les besoins individuels en insuline se situent généralement entre 0,5 et 1,0 unité/kg/jour. Dans le cadre d'un traitement à posologie prandiale, NovoRapid® peut répondre à 50 à 70 % de ces besoins et le reste peut provenir d'une insuline à action intermédiaire ou prolongée.

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

4.4 Administration

NovoRapid® (insuline asparte) doit être administré par injection sous-cutanée dans la paroi abdominale, la cuisse, le haut du bras, la région deltoïdienne ou la région fessière. 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 EFFETS INDÉSIRABLES et MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS). NovoRapid® conserve son début d'action plus rapide et sa durée d'action plus courte, quel que soit le point d'injection utilisé (abdomen, cuisse, haut du bras). Comme pour toutes les insulines, la durée de l'effet varie selon la dose, le point d'injection, le débit sanguin, la température et le niveau d'activité physique.

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

Mélange d'insulines
NovoRapid® peut uniquement être mélangé avec l'insuline NPH (Neutral Protamine Hagedorn) dans une seringue pour administration sous-cutanée. Lorsque NovoRapid® est mélangé avec l'insuline NPH, il doit être aspiré dans la seringue en premier, et l'injection doit être administrée immédiatement après le mélange. Les mélanges d'insulines ne doivent pas être administrés par voie intraveineuse ni par perfusion sous-cutanée au moyen d'une pompe à insuline. NovoRapid® ne doit pas être mélangé avec un analogue de l'insuline à action prolongée. Les effets découlant du mélange de NovoRapid® avec des préparations d'insuline d'origine animale ou humaine produites par d'autres fabricants n'ont pas été étudiés. Cette pratique n'est pas recommandée.

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

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

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

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

5 SURDOSAGE

L'administration d'une quantité excessive d'insuline peut provoquer une hypoglycémie et, particulièrement si elle est administrée par voie intraveineuse, une hypokaliémie. 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 l'accomplissement d'une activité physique intense et imprévue peut causer une hypoglycémie. Les symptômes de l'hypoglycémie peuvent apparaître de façon soudaine. Ils peuvent comprendre des sueurs froides, une peau pâle et froide, de la fatigue, de la nervosité et des tremblements, de l'anxiété, un épuisement 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 et/ou des convulsions, et se révéler fatale.

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

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

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

6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

Pour aider à assurer la traçabilité des produits biologiques, y compris les produits biosimilaires, les professionnels de la santé doivent comprendre l'importance de consigner à la fois le nom de marque et la dénomination commune (ingrédient actif) ainsi que les 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 conditionnement

Voie d'administration	Forme posologique / concentration / composition	Ingrédients non médicinaux
Injection sous-cutanée	Solution injectable, 100 unités/mL	chlorure de sodium, eau pour injection, glycérol, métacrésol, phénol, phosphate disodique dihydraté et solution de chlorure de zinc. De l'hydroxyde de sodium 2N et/ou de l'acide chlorhydrique peuvent être ajoutés pour ajuster le pH.

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

Les cartouches NovoRapid® Penfill® sont conçues pour être utilisées avec les dispositifs d'injection d'insuline Novo Nordisk ainsi que les aiguilles NovoFine®, NovoFine® Plus et NovoTwist®. Les stylos jetables préremplis NovoRapid® FlexTouch® sont conçus pour être utilisés avec les aiguilles NovoFine®, NovoFine® Plus et NovoTwist®.

Un mL de solution contient 100 unités d'insuline asparte (ce qui équivaut à 3,5 mg).
Le format offert pour les fioles est de 1 x 10 mL.
Toutes les autres présentations sont offertes en emballages de 1 x 3 mL et 5 x 3 mL.

Description

NovoRapid® (insuline asparte) est un analogue unique de l'insuline humaine qui est produit par recombinaison de l'ADN et qui abaisse rapidement la glycémie. Il est un homologue de l'insuline humaine ordinaire sauf que l'acide aminé proline est remplacé par l'acide aspartique à la position B28. En raison de la substitution de cet acide aminé à la position B28, NovoRapid® a moins tendance à former des hexamères que l'insuline humaine ordinaire. NovoRapid® est donc absorbé plus rapidement que celle-ci à partir des tissus sous-cutanés. L'insuline est issue de la fermentation de cellules de levure modifiées génétiquement (technologie de l'ADN recombiné, Saccharomyces cerevisiae). Les procédés de fermentation, d'isolement, de conversion et de purification de l'insuline asparte sont équivalents à ceux utilisés pour la production d'insuline humaine génétiquement modifiée.

7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Veuillez consulter l'ENCADRÉ « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES ».

Généralités

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

NovoRapid® diffère de l'insuline humaine ordinaire par son début d'action rapide et sa durée d'action plus courte. À cause de son début d'action rapide, l'injection de NovoRapid® doit être immédiatement suivie d'un repas. Par ailleurs, en raison de la courte durée d'action de NovoRapid®, il est possible que les patients atteints de diabète aient également besoin d'une insuline à action prolongée afin d'assurer une meilleure maîtrise de la glycémie.

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

Les produits NovoRapid® FlexTouch® et Penfill® ainsi que les dispositifs d'injection d'insuline Novo Nordisk ne doivent jamais être partagés.

Les produits NovoRapid® FlexTouch® et Penfill® ainsi que les dispositifs d'injection d'insuline Novo Nordisk ne doivent jamais être partagés, même si l'aiguille a été changée. Le partage présente un risque de transmission de pathogènes à diffusion hématogène.

Prévention des mélanges accidentels et des erreurs de médicaments
On doit aviser les patients de toujours vérifier l'étiquette de l'insuline avant chaque injection afin d'éviter tout mélange accidentel entre NovoRapid® et d'autres produits à base d'insuline.

Carcinogenèse et mutagenèse

Voir la section TOXICOLOGIE NON CLINIQUE.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Aucune étude sur les effets du médicament à l'égard de la capacité à conduire et à 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.

Endocrinien/métabolisme

Hypoglycémie

L'hypoglycémie est l'effet indésirable le plus fréquent lié à la prise de NovoRapid®, comme c'est le cas pour toute insulinothérapie. La plupart des réactions hypoglycémiques survenant avec NovoRapid® sont légères et faciles à traiter. La fréquence des réactions hypoglycémiques observées au cours des études cliniques sur l'insuline asparte était semblable à celle observée avec l'insuline humaine ordinaire, mais les études cliniques menées chez des patients atteints de diabète de type 1 ont démontré une réduction du risque d'hypoglycémie nocturne comparativement à l'insuline humaine soluble. Le risque d'hypoglycémie diurne n'a pas augmenté de manière significative.

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

Il faut informer les patients chez qui la maîtrise glycémique est grandement améliorée (notamment par une insulinothérapie plus intensive) que les symptômes précurseurs habituels de l'hypoglycémie peuvent changer. Par ailleurs, ces symptômes peuvent disparaître chez les patients qui sont atteints de diabète depuis longtemps. Une hypoglycémie peut survenir si la dose d'insuline est trop élevée par rapport aux besoins (voir les sections EFFETS INDÉSIRABLES, Hypoglycémie et SURDOSAGE).

L'omission d'un repas ou l'accomplissement d'une activité physique intense et imprévue peut causer une hypoglycémie. Il faut veiller à faire correspondre les doses d'insuline (surtout dans les schémas « basal-bolus ») avec la consommation d'aliments, l'activité physique et la glycémie actuelle, afin de minimiser le risque d'hypoglycémie. Cette précaution est particulièrement importante chez les enfants.

Le stress ou les maladies concomitantes, notamment les infections et la fièvre, accroissent

généralement les besoins du patient en insuline. Dans les cas décrits ici, les patients doivent contacter leur médecin et surveiller leur glycémie de près pour en assurer la maîtrise. Les maladies concomitantes associées aux reins et au foie, et celles qui touchent les glandes surrénales, la glande thyroïde ou l'hypophyse peuvent nécessiter une modification de la dose d'insuline.

L'hypoglycémie peut survenir quel que soit le type d'insuline utilisé et entraîner de la fatigue, des sueurs, des palpitations, une modification du comportement, la faim, des convulsions, 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.

Il arrive parfois que l'hypoglycémie entrave la capacité du patient de se concentrer et de réagir, Dans les situations où ces capacités sont de première importance, par exemple la conduite d'un véhicule ou l'utilisation de machines, un épisode d'hypoglycémie comporte des risques.

Il faut conseiller aux patients de prendre des précautions de façon à éviter une hypoglycémie pendant qu'ils conduisent. particulièrement s'il n'a pas, ou presque pas, conscience des signes précurseurs de l'hypoglycémie ou s'il présente fréquemment des épisodes d'hypoglycémie. 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 de l'insulinothérapie, en particulier chez les patients atteints de diabète de type 1, peut entraîner une hyperglycémie et une acidocétose diabétique. En général, les premiers symptômes de l'hyperglycémie apparaissent graduellement sur une période de quelques heures ou de quelques jours et comprennent la soif, une fréquence accrue des mictions, des nausées, des vomissements, de la somnolence, une peau rouge et sèche, une sécheresse de la bouche, une perte d'appétit ainsi qu'une odeur d'acétone dans l'haleine. Le non-traitement des épisodes d'hyperglycémie chez une personne atteinte du diabète de type 1 entraînera à la longue une acidocétose diabétique, qui peut mettre la vie du patient en danger.

Hypokaliémie
Tous les produits à base d'insuline, y compris NovoRapid®, portent le potassium à passer du compartiment extracellulaire au compartiment intracellulaire, ce qui peut mener à 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 hypokaliémiants ou des médicaments sensibles aux taux de potassium sériques, chez les patients recevant l'insuline par voie intraveineuse ou chez ceux ayant perdu du potassium pour une autre raison, par exemple une diarrhée (voir la section EFFETS INDÉSIRABLES).

Fonction hépatique/biliaire/pancréatique

La pharmacocinétique de NovoRapid® n'a pas changé chez les patients atteints d'insuffisance hépatique légère (score de Child-Pugh moyen : 5,7), modérée (score de Child-Pugh moyen : 7,3) ou grave (score de Child-Pugh moyen : 10,2) comparativement aux patients ayant une

fonction hépatique normale (score de Child-Pugh moyen : 0). Comme pour les autres insulines, il est possible que les doses de NovoRapid® doivent être ajustées chez les patients atteints d'insuffisance hépatique.

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

Système immunitaire

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

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

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

Au cours du programme de développement clinique, les anticorps spécifiques de l'insuline asparte, de l'insuline humaine ordinaire et ayant une activité croisée ont été étudiés. La production d'anticorps a été surveillée chez 665 patients durant 12 mois. Après une augmentation transitoire statistiquement significative des anticorps à activité croisée pendant les 3 premiers mois de traitement par NovoRapid® comparativement à l'insuline humaine, les taux d'anticorps à activité croisée sont revenus aux valeurs initiales dans le groupe recevant NovoRapid® et n'étaient pas différents de ceux du groupe recevant l'insuline humaine. Aucun effet indésirable n'a été observé chez les patients produisant des anticorps à activité croisée comparativement à ceux qui n'en produisaient pas. Après un traitement de 12 mois, le degré de formation d'anticorps ne présentait pas de corrélation avec la dose d'insuline nécessaire, la maîtrise glycémique atteinte et les effets indésirables signalés. Par ailleurs, aucune réaction allergique systémique n'a été observée.

De faibles taux moyens d'anticorps spécifiques de NovoRapid® (< 3 %) ont été observés lors d'une étude clinique auprès de patientes enceintes (n = 157) atteintes de diabète de type 1 et

utilisant NovoRapid®. La variabilité entre les patientes atteignait 14 % pour NovoRapid®. La majorité des anticorps étaient des anticorps croisés. Aucune augmentation des anticorps n'a été observée pendant le traitement avec NovoRapid®, du début de l'étude jusqu'à la fin du troisième trimestre.

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

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

Voir aussi les sections MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Santé sexuelle, Fonction/Reproduction et Populations particulières, Femmes enceintes; EFFETS INDÉSIRABLES, Effets indésirables identifiés lors des essais cliniques, Essais cliniques menés auprès de patientes enceintes; et PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES, ESSAIS CLINIQUES, Diabète de type 1.

Mélange d'insulines : Le mélange d'une préparation d'insuline avec une autre peut modifier de façon imprévisible leur profil pharmacocinétique et/ou pharmacodynamique (voir la section POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

Les essais pharmacodynamiques menés chez le porc ont montré la bioéquivalence d'injections séparées de NovoRapid®. Celles-ci comprenaient de l'insuline humaine ordinaire protamine neutre et un mélange de NovoRapid® et d'insuline humaine ordinaire protamine neutre injecté 5 minutes après le mélange.

Surveillance et épreuves de laboratoire

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

Système rénal

La pharmacocinétique de NovoRapid® n'a pas changé chez les patients atteints d'insuffisance rénale légère (Cl_{cr} moyenne : 60,0 mL min^{-1}), modérée (Cl_{cr} moyenne : 35,7 mL min^{-1}) et grave (Cl_{cr} moyenne : 23,5 mL min^{-1}) comparativement aux patients ayant une fonction rénale normale (Cl_{cr} : > 99,8 mL min^{-1}). Le degré d'insuffisance rénale n'a donc pas d'incidence sur la pharmacocinétique de NovoRapid®. Comme pour les autres insulines, il est possible que les doses de NovoRapid® doivent être réduites chez les patients atteints d'insuffisance rénale. Les doses de NovoRapid® peuvent également devoir être ajustées en présence d'une insuffisance rénale grave.

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

Santé reproductive : potentiel chez la femme et chez l'homme

- **Fonction sexuelle**

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

Changement de l'insuline administrée : Lorsqu'un patient passe d'une insuline à une autre, y compris les insulines animales, les symptômes avant-coureurs de l'hypoglycémie peuvent changer ou être moins prononcés que ceux connus avec l'insuline précédente. Le changement du type ou de la marque 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.

Troubles de la peau et du tissu sous-cutané

L'administration sous-cutanée de produits d'insuline, y compris NovoRapid®, 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 maîtrise glycémique à la suite d'injections d'insuline dans des 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 l'ajustement de la dose des médicaments antidiabétiques peut être envisagé.

7.1 Populations particulières

7.1.1 Femmes enceintes

Les anomalies congénitales sont de trois à quatre fois plus fréquentes lorsque la femme enceinte est atteinte de diabète, et le taux de mortalité due à une anomalie cardiovasculaire

majeure est deux fois plus élevé.

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

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

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

Voir aussi les sections MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Populations particulières, Femmes enceintes; EFFETS INDÉSIRABLES, Effets indésirables identifiés lors des essais cliniques, Essais cliniques menés auprès de patientes enceintes; et PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES, ESSAIS CLINIQUES, Diabète de type 1.

NovoRapid® peut être utilisé par les femmes enceintes atteintes de diabète de type 1 si le tableau clinique l'indique. Il est essentiel de maintenir une bonne régulation métabolique chez les patientes atteintes du diabète de type 1 avant qu'elles tombent enceintes et pendant leur grossesse. Les besoins en insuline diminuent habituellement durant le premier trimestre et s'accroissent au cours des deuxième et troisième trimestres. Les patients doivent aviser leur professionnel de la santé si elles sont enceintes ou songent à le devenir. Une surveillance étroite de la maîtrise glycémique est essentielle chez ces patients.

Une étude portant sur 157 femmes enceintes atteintes de diabète de type 1 et traitées avec NovoRapid® a été réalisée. Deux tiers de ces patientes (n = 113) étaient déjà enceintes au début de l'étude. Puisque seulement un tiers des patientes (n = 44) n'étaient pas enceintes au début de l'étude, la taille de l'échantillon n'était pas suffisante pour évaluer le risque de malformations congénitales. L'hémoglobine glyquée (A_{1c}) ainsi que l'incidence d'hypoglycémie ont été évaluées lors de cette étude (voir aussi les sections Effets indésirables du médicament observés au cours des essais cliniques, Essais cliniques menés pendant la grossesse et PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES, ESSAIS CLINIQUES, Diabète de type 1).

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

7.1.2 Allaitement

On ne sait pas si NovoRapid® est excrétée dans le lait maternel. La prudence est de mise, car de nombreux médicaments peuvent être excrétés dans le lait maternel. La dose d'insuline, l'alimentation ou les deux peuvent devoir être ajustées chez les patientes diabétiques qui allaitent.

7.1.3 Enfants

(de 2 à 17 ans)

Les propriétés pharmacocinétiques de NovoRapid® (insuline asparte injectable) et de l'insuline humaine ordinaire ont été examinées chez 18 enfants (6 à 12 ans, n = 9) et adolescents (13 à 17 ans, n = 9) atteints de diabète de type 1. Les différences relatives des propriétés pharmacocinétiques et pharmacodynamiques entre NovoRapid® et l'insuline humaine ordinaire chez ces enfants et adolescents présentaient une bonne corrélation avec celles de sujets adultes en santé et d'adultes atteints de diabète de type 1.

L'efficacité et l'innocuité de NovoRapid® ont été comparées à celles de l'insuline humaine ordinaire. Chacune de ces deux insulines a été combinée à l'insuline NPH dans le cadre d'une étude clinique croisée et à répartition aléatoire d'une durée de 24 semaines (deux traitements de 12 semaines) chez des enfants âgés de 2 à 6 ans (n = 25) et atteints du diabète de type 1. NovoRapid®, injecté juste avant le repas ou immédiatement après, a produit les mêmes effets que l'insuline humaine ordinaire injectée 30 minutes avant le repas en ce qui a trait à la maîtrise glycémique postprandiale (p = 0,5180) et à la maîtrise glycémique globale (mesurée par le taux d'A_{1c}, 7,7 ± 0,23 % comparativement à 7,56 ± 0,25 %, 0,111 [IC à 95 % : -0,113 à 0,336]). Le profil d'innocuité était comparable à celui de l'insuline humaine ordinaire et ne semblait pas être différent de celui observé chez les adultes atteints de diabète de type 1 et traités avec NovoRapid®. De plus, comparativement à l'insuline humaine ordinaire, NovoRapid® n'a pas augmenté le risque d'épisodes hypoglycémiques ni leur fréquence (RR de 1,06 [IC à 95 % : 0,96 à 1,17; p = 0,225]).

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

7.1.4 Personnes âgées

Une étude sur la pharmacocinétique et la pharmacodynamique visant à comparer l'insuline asparte à l'insuline humaine soluble a été menée chez 19 patients âgés atteints de diabète de type 2. Les différences relatives entre les propriétés pharmacodynamiques de l'insuline asparte et de l'insuline humaine chez les personnes âgées correspondaient à celles observées chez des patients diabétiques plus jeunes et des sujets en bonne santé. Toutefois, il peut être nécessaire d'effectuer une surveillance attentive de la glycémie et d'ajuster les doses d'insuline, y compris de l'insuline asparte, chez les patients âgés (voir la section PHARMACOLOGIE CLINIQUE).

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

8 EFFETS INDÉSIRABLES

8.1 Aperçu des effets indésirables

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

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.

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

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

Troubles du système immunitaire **:**
Peu fréquents (> 1/1 000, < 1/100) : urticaire, rash, éruptions

Très rares (> 1/10 000, < 1/1 000) : réactions anaphylactiques :
les symptômes d'une hypersensibilité généralisée peuvent inclure : éruptions cutanées généralisées, démangeaisons, sueurs, troubles gastro-intestinaux, œdème de Quincke, gêne respiratoire, palpitations et réduction de la tension artérielle. Les réactions d'hypersensibilité généralisée peuvent mettre en jeu la vie du patient.

Troubles du système nerveux **:**
Rare (> 1/10 000, < 1/1 000) : neuropathie périphérique
Une amélioration rapide de l'équilibre glycémique peut être accompagnée d'un état appelé « neuropathie douloureuse aiguë », habituellement réversible.

Troubles de la vue :
Peu fréquents (> 1/1 000, < 1/100) : trouble de la réfraction oculaire

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

Peu fréquents (> 1/1 000, < 1/100) : rétinopathie diabétique
Une amélioration de l'équilibre glycémique sur une longue période diminue le risque d'évolution de la rétinopathie diabétique. Cependant, l'intensification de l'insulinothérapie, accompagnée d'une amélioration soudaine de la maîtrise de la glycémie, peut entraîner une aggravation de la rétinopathie diabétique.

Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés :
Peu fréquents (> 1/1 000, < 1/100) : lipodystrophie
Une lipodystrophie (y compris une lipohypertrophie et une lipoatrophie) peut survenir au point d'injection si l'on néglige d'effectuer une rotation des points d'injection. En changeant de point d'injection d'une fois à l'autre dans une zone donnée, on peut réduire le risque de développer ces réactions.

Peu fréquents (> 1/1 000, < 1/100) : hypersensibilité locale
Des réactions d'hypersensibilité locale (rougeur, enflure et démangeaisons) peuvent survenir aux points d'injection en cours d'insulinothérapie. Ces réactions sont habituellement temporaires et disparaissent en cours de traitement dans la plupart des cas.

Troubles généraux et réactions au point d'injection :
Peu fréquents (> 1/1 000, < 1/100) : œdème
Un œdème peut apparaître lors de l'instauration de l'insulinothérapie. Ces symptômes sont habituellement temporaires.

Essais cliniques menés pendant la grossesse
Lors d'un essai clinique comparant l'innocuité et l'efficacité de NovoRapid® à celles de l'insuline humaine (ordinaire) dans le traitement de femmes enceintes atteintes de diabète de type 1 (n = 322, 157 sous insuline asparte et 165 sous insuline humaine), l'incidence et la gravité des effets indésirables étaient similaires dans les deux groupes. La gravité de la plupart des effets indésirables était légère ou modérée. À l'exception des complications obstétricales, le profil des effets indésirables était similaire, que les patientes soient enceintes ou non. Par ailleurs, aucune différence sur le plan de l'incidence des complications obstétricales n'a été observée entre les deux groupes.

Effets indésirables maternels graves ayant un lien possible ou probable avec le médicament à l'étude
Les effets indésirables graves ayant un lien possible ou probable avec NovoRapid® ou l'insuline humaine normale, qui ont été signalés chez plus de 1 % des patientes, sont les suivants : hypoglycémie, mauvaise maîtrise du diabète, coma hypoglycémique.

Les événements indésirables graves suivants chez les mères, ayant une relation possible ou probable avec le médicament à l'essai, ont été signalés avec une incidence de < 1 % dans le groupe NovoRapid®: avortement spontané, rétention fœtale et césarienne (voir aussi MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Fonctions/reproduction et Populations particulières; Femmes enceintes; et PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES, ESSAIS CLINIQUES, Diabète de type 1).

8.3 Effets indésirables peu courants observés au cours des essais cliniques

De plus, les effets indésirables observés chez moins de 1 % des sujets traités avec NovoRapid®, attribuables ou non au médicament, sont les suivants : présentation du siège, complication pendant l'accouchement, hyperemesis gravidarum, syndrome HELLP, accouchement prématuré, acidocétose, cétonurie, bronchite aiguë, hépatite C, amygdalite, trachéite, atonie utérine, asthénie, œdème généralisé, contusion, complications lors d'interventions obstétricales.

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

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

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

Au cours de cette étude, 71 % des femmes traitées avec l'insuline asparte et 69 % des femmes traitées avec l'insuline humaine ordinaire ont connu un épisode d'hypoglycémie symptomatique. Aucun épisode d'hypoglycémie majeure n'a été signalé dans cette étude.

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

8.5 Effets indésirables identifiés après la mise en marché

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

<u>Effets indésirables peu fréquents (< 1 %) dans une étude post-commercialisation sur la perfusion sous-cutanée continue d'insuline</u>
De plus, dans cette étude, les effets indésirables suivants ont été signalés à une incidence

inférieure à 1 % pour NovoRapid® ou l'insuline lispro (chez plus d'un patient dans chaque groupe de traitement), sans égard à leur relation avec le médicament.

Troubles gastro-intestinaux **:** vomissements et nausées
Infections et infestations **:** infection virale, infection urinaire, sinusite, onychomycose, rhinopharyngite, bronchite
Troubles du métabolisme et de la nutrition : hypoglycémie, hyperglycémie et acidocétose diabétique
Troubles musculo-squelettiques et des tissus conjonctifs **:** douleurs aux membres, dorsalgie, arthralgie

Troubles du système nerveux **:** neuropathie
Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux **:** congestion nasale

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

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

Hypoglycémie en tant qu'effet indésirable durant une étude post-commercialisation sur la perfusion sous-cutanée continue d'insuline
Le signalement de l'hypoglycémie ne constituait pas un critère particulier d'évaluation de l'innocuité dans cette étude. Les épisodes d'hypoglycémie n'étaient notés que s'ils étaient signalés spontanément par les sujets en tant qu'effets indésirables du médicament. Par conséquent, les données d'hypoglycémie tirées de cette étude sont limitées. Seulement 7 épisodes d'hypoglycémie ont été signalés durant les 4 mois de l'essai qui portait sur plus de 500 patients. À ce titre, l'incidence de l'hypoglycémie a été calculée comme étant inférieure à 1 %, tant chez les patients traités par NovoRapid® que chez ceux traités par l'insuline lispro, ce qui n'est pas représentatif de la fréquence de l'hypoglycémie observée chez les patients diabétiques dans la réalité.

9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Aperçu

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

9.4 Interactions médicament-médicament

Les médicaments cités ci-dessous sont déduits de rapports de cas ou d'études sur les interactions médicamenteuses, ou d'interactions possibles compte tenu de l'ampleur et de la gravité prévues de l'interaction (médicaments identifiés dans les contre-indications).

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

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

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

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

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

9.5 Interactions médicament-aliment

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

9.6 Interactions médicament-plante médicinale

Aucune interaction avec des produits à base de plantes médicinales n'a été établie.

9.7 Interactions médicament-épreuves de laboratoire

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

Interactions médicament-style de vie

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

L'influence de l'obésité et/ou de l'épaisseur de la graisse sous-cutanée sur la pharmacocinétique et la glucodynamique de NovoRapid® n'a pas été examinée. Des patients ayant un indice de masse corporelle (IMC) atteignant 40 kg/m^2 ont été traités avec NovoRapid®. Comparativement à des patients plus maigres, aucune différence d'efficacité et d'innocuité n'a été observée.

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

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

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

10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE

10.1 Mode d'action

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

L'insuline asparte est un analogue de l'insuline humaine, dans laquelle l'acide aminé proline situé à la position 28 a été remplacé par l'acide aspartique. Cette modification vise à cibler la partie de la molécule responsable de l'autoassociation. À cause de la répulsion électrique, l'insuline asparte a moins tendance à s'autoassocier, ce qui favorise une absorption plus rapide et donc une action plus rapide. L'insuline asparte est conçue pour être semblable à l'insuline humaine à tous les autres points de vue. NovoRapid® présente une efficacité équivalente à l'insuline humaine ordinaire sur une base molaire.

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

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

Chez les patients diabétiques, la glycémie postprandiale est reconnue comme un indice des taux d'A_{1c}. De plus, une mauvaise maîtrise de la glycémie postprandiale est un facteur de risque indépendant pour la morbidité et la mortalité chez les personnes diabétiques. Cela a été démontré pour la mortalité en général, les maladies cardiovasculaires ainsi que les décès associés à ces maladies. Étant donné que les maladies cardiovasculaires sont la cause de décès la plus fréquente chez les personnes diabétiques, la maîtrise de la glycémie postprandiale est maintenant reconnue comme un critère d'évaluation clinique important du succès d'un traitement du diabète.

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

10.2 Pharmacodynamique

NovoRapid® (insuline asparte) procure une action régulatrice plus rapide et plus prononcée que l'insuline humaine ordinaire en raison de son début d'action rapide.

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

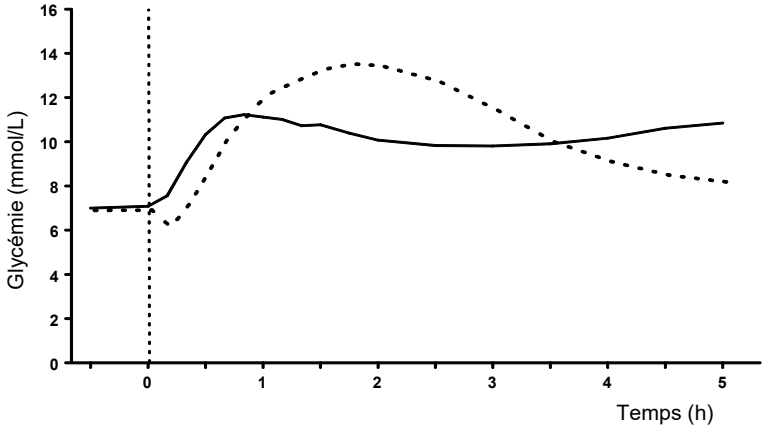


Figure 1 : Glycémie moyenne après une dose sous-cutanée unique préprandiale (0,15 U/kg) de NovoRapid® injectée immédiatement avant un repas (trait continu) ou d'insuline humaine ordinaire administrée 30 minutes avant un repas (trait hachuré) chez 22 patients atteints du diabète de type 1

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

Personnes âgées (> 65 ans) :
Une étude croisée, à double insu et à répartition aléatoire a été menée afin de comparer la pharmacodynamique et la pharmacocinétique d'une dose unique d'insuline asparte (IAsp) à celles d'une dose unique d'insuline humaine soluble (IH), toutes deux de 0,3 U/kg par voie sous-cutanée, chez des patients âgés atteints de diabète de type 2 (19 patients de 65 à 83 ans, âge moyen : 70 ans). Les différences relatives entre les propriétés pharmacodynamiques de l'insuline asparte et de l'insuline humaine chez les personnes âgées correspondaient à celles observées chez des sujets en bonne santé et chez des patients diabétiques moins âgés. Toutefois, même si aucun problème lié à l'innocuité n'a été observé, il peut être nécessaire d'effectuer une surveillance attentive de la glycémie et d'ajuster les doses d'insuline, y compris de l'insuline asparte, chez les patients âgés.

Enfants et adolescents (2 à 17 ans) :
La maîtrise glycémique à long terme dans cette population de patients était similaire pour NovoRapid® et l'insuline humaine soluble.

10.3 Pharmacocinétique

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

Par conséquent, NovoRapid® est absorbé plus rapidement que l'insuline humaine soluble à partir des tissus sous-cutanés.

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

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

Absorption

NovoRapid® (insuline asparte) est caractérisé par une absorption plus rapide, un début d'action plus rapide et une durée d'action plus courte que l'insuline humaine ordinaire (voir les figures 1 et 2). La biodisponibilité relative de NovoRapid® par rapport à l'insuline humaine ordinaire indique que les deux insulines sont absorbées à un degré semblable.

Au cours d'études cliniques menées chez des volontaires en santé et des diabétiques de type 1, NovoRapid® a invariablement atteint sa concentration sérique maximale au moins deux fois plus rapidement que l'insuline humaine ordinaire. En moyenne, le délai médian pour atteindre la concentration sérique maximale était de 40 à 50 minutes pour NovoRapid® et de 80 à 120 minutes pour l'insuline humaine ordinaire. La variabilité intra-individuelle du délai de la concentration maximale était nettement moindre avec NovoRapid® qu'avec l'insuline humaine ordinaire.

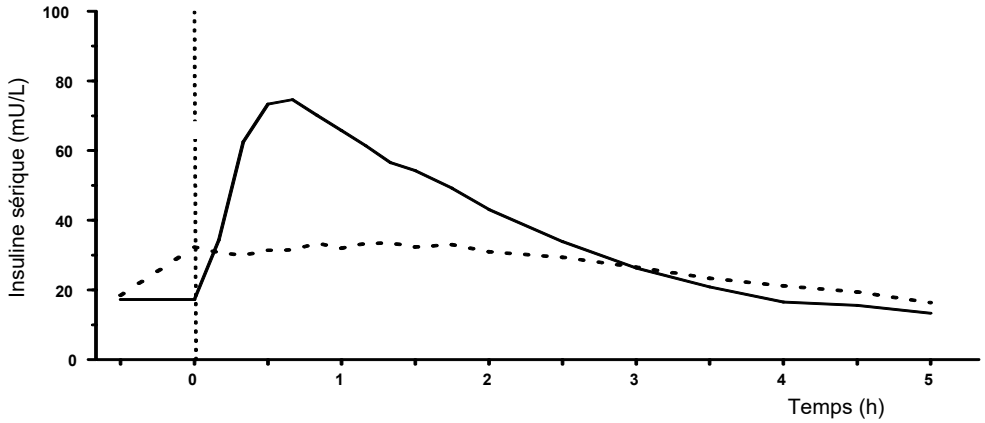


Figure 2 : Concentration moyenne d'insuline sérique après une dose unique sous-cutanée préprandiale (0,15 U/kg de poids corporel) de NovoRapid® injectée immédiatement avant un repas (trait continu) ou d'insuline humaine ordinaire administrée par voie sous-cutanée 30 minutes avant un repas (trait hachuré)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

La pharmacocinétique observée après une dose unique de 0,15 U/kg de NovoRapid® injectée immédiatement avant un repas standard et celle de l'insuline humaine ordinaire administrée 30 minutes avant un repas standard ont été comparées chez des patients atteints de diabète de type 1 (figure 2 ci-dessus). NovoRapid® était rapidement absorbé après une administration

sous-cutanée. Il y avait une différence significative entre les C_{max} de NovoRapid® et de l'insuline humaine ordinaire (concentrations maximales moyennes de 82,1 mU/L et de 35,9 mU/L respectivement).

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

Chez les sujets en santé, les différences pharmacocinétiques entre NovoRapid® et l'insuline humaine ordinaire étaient maintenues indépendamment du point d'injection (abdomen, cuisse ou région deltoïdienne).
Lorsqu'on le compare à l'insuline humaine ordinaire sur une base équimolaire, NovoRapid® produit une meilleure maîtrise de la glycémie postprandiale, comme le montre l'évolution de la glycémie durant les 4 premières heures suivant un repas (figure 1). Lorsque l'insuline asparte est administrée par injection dans l'abdomen, elle commence à agir 10 minutes plus tard. Son effet atteint un maximum entre 1 et 3 heures après une injection sous-cutanée. Sa durée d'action est de 3 à 5 heures par comparaison avec 5 à 8 heures pour l'insuline humaine ordinaire. Au cours de cette étude, les patients ont été maintenus sous perfusion à partir du soir précédant l'administration du produit à l'étude pour obtenir une glycémie de 5 à 8 mmol/L.

L'effet de NovoRapid® administré selon une posologie prandiale et avec contrôle glycémique 23 heures sur 24 a été évalué chez 104 patients atteints du diabète de type 1. Après un traitement de 4 semaines, les cas de glycémie à l'extérieur de l'intervalle normal (4 à 7 mmol/L ou 72 à 126 mg/dL) étaient significativement moins nombreux avec NovoRapid® qu'avec l'insuline humaine ordinaire.

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

Distribution :

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

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

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

Métabolisme :

La régulation métabolique à long terme, mesurée par l'A_{1c}, a été évaluée chez 882 et 1 065 patients atteints du diabète de type 1 dans le cadre de deux études différentes avec posologie prandiale. La régulation métabolique à long terme était significativement meilleure avec NovoRapid® qu'avec l'insuline humaine ordinaire après un traitement de 6 mois, les valeurs de l'A_{1c} étant de 7,78 ± 0,03 % avec NovoRapid® et de 7,93 ± 0,05 % ($p < 0,01$) avec l'insuline humaine ordinaire dans une étude et de 7,88 ± 0,03 % et 8,00 ± 0,04 % ($p < 0,02$) dans l'autre étude. De plus, cette amélioration a été obtenue sans augmentation du risque d'épisodes hypoglycémiques.

Chez 182 patients atteints du diabète de type 2 et traités avec NovoRapid® durant 6 mois selon une posologie prandiale, il a été démontré que les propriétés pharmacodynamiques de NovoRapid® n'étaient pas différentes de celles de l'insuline humaine ordinaire quant à la régulation métabolique, évaluée par la dose d'insuline (injectée à l'heure des repas et NPH).

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

Élimination

Après l'administration sous-cutanée, l'insuline asparte était éliminée plus rapidement que l'insuline humaine ordinaire, avec une demi-vie apparente moyenne de 81 minutes comparativement à 141 minutes pour l'insuline humaine ordinaire. L'élimination rapide de NovoRapid® se traduit par un retour à ses concentrations initiales 4 heures après l'injection, tout au plus.

Populations particulières et états pathologiques

- **Enfants :**Les propriétés pharmacocinétiques de NovoRapid® (insuline asparte) et de l'insuline humaine ordinaire ont été étudiées chez 9 enfants âgés de 6 à 12 ans et 9 adolescents âgés de 13 à 17 ans, tous atteints du diabète de type 1. Les différences relatives des propriétés pharmacocinétiques et pharmacodynamiques entre NovoRapid® et l'insuline humaine ordinaire chez ces enfants et adolescents présentaient une bonne corrélation avec celles de sujets adultes en santé et d'adultes atteints de diabète de type 1.

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

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

patients âgés, mais il demeure néanmoins significativement plus court que celui de l'insuline humaine.

- **Sexe :**Aucune différence significative n'a été relevée lors d'une étude sur la pharmacocinétique chez des patients atteints du diabète de type 2. De plus, aucune différence significative sur le plan de l'efficacité, mesurée par l'A_{1c}, n'a été constatée entre les sexes au cours d'une étude portant sur des patients atteints du diabète de type 1.
- **Tabagisme :** L'effet du tabagisme sur la pharmacocinétique et la pharmacodynamique de NovoRapid® n'a fait l'objet d'aucune étude. Néanmoins, la régulation métabolique était semblable chez les fumeurs et les non-fumeurs après un traitement de 6 mois par NovoRapid® dans le cadre du programme de développement clinique.
- **Origine ethnique :**Aucune différence d'efficacité en ce qui a trait à la maîtrise de la glycémie, mesurée par l'A_{1c}, ou d'innocuité en ce qui a trait aux effets indésirables n'a été relevée entre les patients afro-américains, hispaniques et de race blanche.
- **Insuffisance hépatique :**Certaines études sur l'insuline humaine ont montré des taux sanguins d'insuline accrus chez les patients présentant une insuffisance hépatique. Dans une étude ouverte portant sur l'administration d'une seule dose d'insuline à 24 patients dont les scores sur l'échelle de Child-Pugh allaient de 0 (volontaire en bonne santé) à 12 (insuffisance grave), aucune corrélation n'a été établie entre le degré d'insuffisance hépatique et la pharmacocinétique de NovoRapid®. Toutefois, il peut être nécessaire d'effectuer une surveillance attentive de la glycémie et d'ajuster les doses d'insuline, y compris de NovoRapid®, chez les patients présentant une insuffisance hépatique (voir la section MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Fonction hépatique/biliaire/pancréatique).
- **Insuffisance rénale :**Certaines études sur l'insuline humaine ont montré des taux sanguins d'insuline accrus chez les patients présentant une insuffisance rénale. Dans le cadre d'une étude, une dose unique de NovoRapid® a été administrée par voie sous-cutanée à 18 patients ne nécessitant pas d'hémodialyse et dont les valeurs de clairance de la créatinine allaient de « normales » à moins de 30 mL/min. Aucun effet manifeste de la clairance de la créatinine sur l'ASC et la C_{max} n'a été observé pour NovoRapid®. Toutefois, l'étude ne comptait que deux patients atteints d'une insuffisance rénale grave (< 30 mL/min). Il peut être nécessaire d'effectuer une surveillance attentive de la glycémie et d'ajuster les doses d'insuline, y compris de NovoRapid® sur l'ASC et la C_{max} n'a été observé pour NovoRapid®. Toutefois, l'étude ne comptait que deux patients atteints d'une insuffisance rénale grave (< 30 mL/min). Il peut être nécessaire d'effectuer une surveillance attentive de la glycémie et d'ajuster les doses d'insuline, y compris de NovoRapid®, chez les patients présentant une insuffisance rénale (voir la section MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Fonction rénale).
- **Obésité :**L'influence de l'obésité et/ou de l'épaisseur de la graisse sous-cutanée sur la pharmacocinétique et la glucodynamique de NovoRapid® n'a pas été examinée. Des patients ayant un indice de masse corporelle (IMC) atteignant 40 kg/m^2 ont été traités avec NovoRapid®. Comparativement à des patients plus maigres, aucune différence d'efficacité et d'innocuité n'a été observée.
- **Autres :** Les maladies comme l'acromégalie, le syndrome de Cushing, l'hyperthyroïdie et le phéochromocytome peuvent compliquer la maîtrise du diabète.

Pharmacologie détaillée

Données animales

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

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

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

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

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

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

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

Test	**Insuline asparte/ insuline humaine (IH)**	**Résultats**
Test d'observation Irwin chez la souris	1,10 ou 100 U/kg i.v., IH 100 UI/kg i.v.	Aucune différence n'a été observée par rapport à l'insuline humaine
Activité locomotrice chez les rats	1,10 ou 100 U/kg i.v., IH 100 UI/kg i.v.	Aucun effet constant
Performance au test de la tige tournante chez la souris	1,10 ou 100 U/kg i.v., IH 100 UI/kg i.v.	Aucun effet
Temps de sommeil provoqué par l'hexobarbital	1,10 ou 100 U/kg	Aucune différence n'a été observée par

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

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

Aucune différence d'efficacité en ce qui a trait à la maîtrise de la glycémie, mesurée par l'A_{1c}, ou d'innocuité en ce qui a trait aux effets indésirables n'a été relevée entre les patients afro-américains, hispaniques et de race blanche.

11 ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET MISE AU REBUT

NovoRapid® (insuline asparte) doit être conservé entre 2 et 8 °C (au réfrigérateur), loin du congélateur. Ne congelez pas. Ne pas exposer à une chaleur excessive. NovoRapid® doit être conservé dans son emballage afin de protéger l'insuline de la lumière.

Afin de protéger l'insuline de la lumière, laisser le capuchon en place lorsque NovoRapid® FlexTouch® n'est pas utilisé.

Fioles NovoRapid® ou cartouches Penfill® après une première ouverture du produit ou transporté à titre de rechange : ne pas réfrigérer. Conserver à une température inférieure à 30 °C. Utiliser dans un délai de quatre semaines.

NovoRapid® FlexTouch® : après une première ouverture du produit ou transporté à titre de rechange : conserver à une température en dessous de 30 °C. Peut être conservé au réfrigérateur (entre 2 et 8 °C). Ne congelez pas. Utiliser dans les 4 semaines.

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

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

12 INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION

Penfill®/FlexTouch® : les aiguilles et NovoRapid® Penfill®/FlexTouch® ne doivent jamais être partagés, même si l'aiguille a été changée. La cartouche ne doit pas être remplie de nouveau.

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

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

Penfill®/FlexTouch® : le patient doit être informé qu'il doit jeter l'aiguille après chaque injection.

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

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

13 RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Substance pharmaceutique

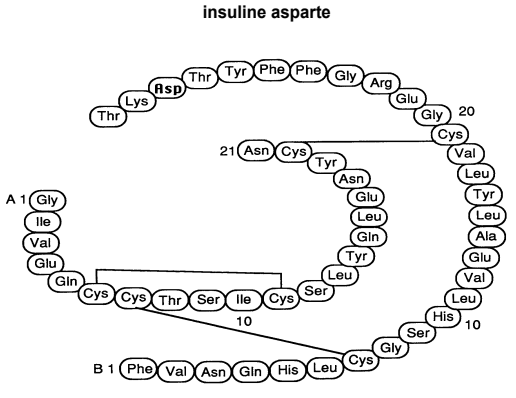
Nom propre : Insuline asparte

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 5 825,8 g/mole

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

Formule de structure :



Propriétés physicochimiques :

Description : Poudre amorphe blanche ou presque blanche

Solubilités :
– pratiquement insoluble dans les solvants organiques comme l'éthanol et le méthanol
– pratiquement insoluble dans les solutions aqueuses dont le pH est près du point isoélectrique de 5,1
– solubilité de 25 mg/mL ou plus dans les solutions aqueuses dont le pH est inférieur à 3,5 ou supérieur à 6,5

Absorption :
– substance hygroscopique; elle absorbe rapidement une grande quantité d'eau dans un milieu humide

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

Norme pharmaceutique : Norme reconnue

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

Maîtrise de la glycémie générale et postprandiale : Chez les patients diabétiques, NovoRapid® diminue la glycémie postprandiale et améliore l'équilibre glycémique global en réduisant de façon significative le taux d'A_{1c}, comme le montrent les résultats de deux études multicentriques, ouvertes, à répartition aléatoire et avec groupes parallèles, d'une durée de six mois. La régulation métabolique, mesurée par l'A_{1c}, a été évaluée chez 882 et 1 065 patients atteints du diabète de type 1 dans le cadre de deux études différentes avec posologie prandiale.

Diabète de type 1 :

Perfusion sous-cutanée continue d'insuline – Pompe
Une étude ouverte, à répartition aléatoire, avec groupes parallèles et d'une durée de 16 semaines (n = 118)[4] a été menée chez des patients atteints de diabète de type 1 dans le but de comparer l'utilisation de NovoRapid® et de Humalog® (insuline lispro) au cours d'une perfusion sous-cutanée continue d'insuline à l'aide d'une pompe externe. La maîtrise de la glycémie (mesurée par l'A_{1c}) et les taux d'hypoglycémie étaient comparables. Les patients atteints de diabète de type 2 ont également été étudiés dans le cadre d'une étude clinique ouverte, à répartition aléatoire, avec groupes parallèles et d'une durée de 24 semaines (n = 127). Lors de cette étude, l'administration de NovoRapid® par perfusion sous-cutanée continue d'insuline a été comparée à un traitement suivant un schéma « basal-bolus » composé d'injections préprandiales de NovoRapid® et d'injections « basales » de Novolin®**ge** NPH. La réduction de l'A_{1c} et les taux d'hypoglycémie étaient comparables. Dans cette étude où l'on comparait NovoRapid® à Humalog®, les taux d'événements liés à une obturation ou un blocage étaient similaires.

Grossesse
L'innocuité et l'efficacité d'un traitement insulinique intensif par NovoRapid® ont été évaluées dans le cadre d'une étude sans insu mené auprès de 157 femmes enceintes atteintes de diabète de type 1. Quelque 72 % (113) des patientes étaient enceintes avant leur admission dans l'étude, tandis que 28 % (44) ont intégré l'étude avant la conception de leur enfant. Le critère d'inclusion pour l'A_{1c} était différent pour ces deux groupes de femmes ($\leq$ 8 % contre $\leq$ 12 %, respectivement). Par conséquent, dans ce sous-groupe, les paramètres d'efficacité et d'innocuité n'ont été évalués que chez les femmes qui sont devenues enceintes et qui avaient alors un taux d'A_{1c} inférieur à 8 %. Les proportions de patientes qui ont atteint différentes valeurs cibles d'A_{1c} avec NovoRapid® sont indiquées dans le tableau 1.

Tableau 1 : Résumé des taux d'A_{1c} (%) selon l'état de grossesse au moment de la sélection – Population (ITT enceinte)

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

$A_{1c} \leq 6,0$ %	104	35	33,7	36	8	22,2	140	43	30,7
$A_{1c} \leq 6,5$ %	104	58	55,8	36	20	55,6	140	78	55,7
$A_{1c} \leq 7,0$ %	104	80	76,9	36	26	72,2	140	106	75,7

P : Nombre de patientes pour lesquelles une mesure de l'A_{1c} a été prise lors de la visite
N : Nombre de patientes ayant la valeur d'A_{1c} donnée lors de la visite
% : Proportion de patientes ayant la valeur d'A_{1c} donnée lors de la visite

Les taux d'hypoglycémie majeure et mineure par trimestre pour les femmes enceintes lors de la sélection et celles qui ne l'étaient pas sont présentés dans le tableau 2.

Tableau 2 : Tous les épisodes d'hypoglycémie survenus en cours de traitement durant la grossesse, selon le traitement, l'état de grossesse au moment de la sélection et le trimestre – Population ITT enceinte

		IAsp + NPH				
		P	N	%	É	Taux
Majeure	Enceintes à la sélection					
	1. trimestre	113	19	(16,80)	34	5,2
	2. trimestre	113	22	(19,50)	44	1,3
	3. trimestre	113	9	(8,00)	20	1
	Enceintes après la sélection					
	1. trimestre	44	5.	(11,40)	7	0,8
	2. trimestre	44	5.	(11,40)	7	0,7
	3. trimestre	44	1	(2,30)	1	0,2
	Toutes les femmes					
	1. trimestre	157	24	(15,30)	41	2,7
	2. trimestre	157	27	(17,20)	51	1,2
	3. trimestre	157	10	(6,40)	21	0,8
Mineure	Enceintes à la sélection					
	1. trimestre	113	97	(85,80)	907	139,4
	2. trimestre	113	98	(86,70)	2 992	90,9
	3. trimestre	113	85	(75,20)	1 639	83,7
	Enceintes après la sélection					
	1. trimestre	44	40	(90,90)	607	69,3
	2. trimestre	44	33	(75,00)	672	68,1
	3. trimestre	44	27	(61,40)	380	67,4
	Toutes les femmes					
	1. trimestre	157	137	(87,30)	1 514	98,9
	2. trimestre	157	131	(83,40)	3 664	85,7
	3. trimestre	157	112	(71,30)	2 019	80,1

Symptômes seulement	Enceintes à la sélection					
	1. trimestre	113	32	(28,30)	154	23,5
	2. trimestre	113	40	(35,40)	407	12,4
	3. trimestre	113	34	(30,10)	256	13,1
	Enceintes après la sélection					
	1. trimestre	44	24	(54,50)	85	9,7
	2. trimestre	44	15	(34,10)	118	12
	3. trimestre	44	11	(25,00)	35	6,2
	Toutes les femmes					
	1. trimestre	157	56	(35,70)	39	15,6
	2. trimestre	157	55	(35,00)	525	12,3
	3. trimestre	157	45	(28,70)	291	11,5
Inclassable	Enceintes à la sélection					
	1. trimestre	113	4	(3,50)	11	1,7
	2. trimestre	113	9	(8,00)	58	1,8
	3. trimestre	113	6	(5,30)	34	1,7
	Enceintes après la sélection					
	1. trimestre	44	4	(9,10)	6	0,7
	2. trimestre	44	4	(9,10)	6	0,6
	3. trimestre	44	3	(6,80)	27	4,8

P : Nombre de patientes dans la population
N : Nombre de patientes présentant des épisodes d'hypoglycémie
% : Proportion de patientes dans la population présentant des épisodes d'hypoglycémie
É : Nombre d'épisodes d'hypoglycémie
Taux : Nombre d'épisodes d'hypoglycémie divisé par le nombre d'années d'exposition des patientes de la population dans le trimestre donné

Les résultats observés dans le groupe témoin sous insuline humaine de l'étude clinique sur NovoRapid® sont conformes à ceux des études publiées sur le traitement du diabète de type 1 par l'insuline humaine dans un contexte clinique similaire.

Personnes âgées
Une étude croisée, à double insu et à répartition aléatoire a été menée afin de comparer la pharmacodynamique et la pharmacocinétique d'une dose unique d'insuline asparte (IAsp) et d'une dose unique d'insuline humaine soluble (IH), toutes deux de 0,3 U/kg et administrées par voie sous-cutanée, chez 19 patients âgés de 65 à 83 ans (âge moyen : 70 ans).

14.2 Résultats de l'étude

Maîtrise de la glycémie générale et postprandiale :
La régulation métabolique à long terme était significativement meilleure avec NovoRapid®

qu'avec l'insuline humaine ordinaire après un traitement de 6 mois, les valeurs de l'A_{1c} étant de 7,78 ± 0,03 % avec NovoRapid® et de 7,93 ± 0,05 % (p < 0,01) avec l'insuline humaine ordinaire dans une étude et de 7,88 ± 0,03 % et 8,00 ± 0,04 % (p < 0,02) dans l'autre étude. L'amélioration de la maîtrise de la glycémie avec NovoRapid® était accompagnée d'une baisse significative de la glycémie postprandiale après chaque repas, comparativement à l'insuline humaine ordinaire, sans augmentation du risque de réactions hypoglycémiques.

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

Les données recueillies lors de la prolongation de l'une de ces études (n = 598) ont montré un maintien de l'effet de NovoRapid® sur l'A_{1c} pendant 3 ans (taux de 7,97 ± 0,11 %) sans augmentation du risque de réactions hypoglycémiques.

Diabète de type 2

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

Chez 182 patients atteints du diabète de type 2 et traités avec NovoRapid® durant 6 mois selon une posologie prandiale, il a été démontré que les propriétés pharmacodynamiques de NovoRapid® n'étaient pas différentes de celles de l'insuline humaine ordinaire quant à la régulation métabolique, évaluée par la dose d'insuline (injectée à l'heure des repas et NPH).

Personnes âgées

L'IAsp a été absorbée rapidement et le t_{max} a eu lieu 90 minutes plus tôt que dans le cas de l'IH (p = 0,0089). La C_{max} était en moyenne 132 % plus élevée avec l'IAsp qu'avec l'IH (p < 0,0001). De plus, l'ampleur de l'exposition avec l'IAsp était plus importante que pour l'IH jusqu'à environ 300 minutes après l'injection, mais elle avait tendance à être plus faible qu'avec l'IH de 300 à 600 minutes après l'injection. La réponse pharmacodynamique à une dose unique d'IAsp et à une dose unique d'IH, toutes deux de 0,3 UI/kg, a été évaluée durant un clamp euglycémique lors d'une étude croisée. Conformément aux résultats pharmacocinétiques, le maximum de l'activité pharmacodynamique, déterminé par la valeur maximale sur le profil de la vitesse de perfusion du glucose (VPG), a été significativement plus élevé (p = 0,0039) et a eu lieu environ 83 minutes plus tôt avec l'IAsp qu'avec l'IH (p < 0,0001). L'aire sous les profils de VPG au cours des 120 premières minutes était en moyenne deux fois plus importante avec l'IAsp qu'avec l'IH, et cette différence était significative sur le plan statistique (p < 0,0001). Dans l'ensemble, les propriétés pharmacocinétiques et pharmacodynamiques de l'IAsp demeurent les mêmes chez les patients âgés atteints du diabète de type 2, même si un temps légèrement plus long pour atteindre la concentration maximale d'insuline a été observé comparativement aux patients plus jeunes atteints

également du diabète de type 2.

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

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

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

16 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, SC	5 + 5	0; 62,5; 250; 1 000; 4 000	Dose non mortelle la plus élevée : 4 000 U/kg chez les mâles et 250 U/kg chez les femelles
Souris, CD1, SC	5 + 5	0; 62,5; 250; 1 000; 4 000	Dose non mortelle la plus élevée : 4 000 U/kg

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

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

Toxicité à long terme :

Tableau 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)	Dose (U/kg/jour)	Résultats
Rat	Sprague -Dawley	5 groupes 10 M et 10 F/groupe, groupe principal 9 M et 9 F/groupe, groupes satellites 5 M et 5 F dans les groupes 1, 4 et 5 pour l'évaluation de la réversibilité	SC	4 semaines + 4 semaines de récupération dans les groupes 1, 4 et 5	0, 5, 25, 100 + 100	Hypoglycémie, augmentation de la consommation alimentaire et du gain pondéral Aucune observation imprévue
Rat	Sprague -Dawley	4 groupes 10 M + 10 F	SC	4 semaines	0; 12,5; 50; 200	Hypoglycémie Aucune observation imprévue
Rat	Mol : WIST	4 groupes 15 M et 15 F	SC	13 semaines	0; 12,5; 50; 200	Hypoglycémie, augmentation du gain pondéral Aucune observation imprévue
Rat	Sprague	4 groupes	SC	52 semaines	**Doses élevées**	Hypoglycémie,

Espèce	Souche	Nombre de groupes et d'animaux par groupe	Voie d'administration	Durée (semaines)	Dose (U/kg/jour)	Résultats
	-Dawley	32 M et 32 F groupes satellites compris			100, 2 fois par jour durant 24 semaines; 50, 2 fois par jour pour les semaines 25 à et 26; 100, une fois par jour pour les semaines 27 à 37; 75, une fois par jour pour les semaines 38 à 52 **Faibles doses** 5 et 25 U/kg, 2 fois par jour durant 26 semaines; 10 et 50, une fois par jour pour les semaines 27 à 52. Témoins.	augmentation de la consommation d'aliments et d'eau, et du gain pondéral Excès de tumeurs mammaires chez les femelles recevant des doses élevées
Rat	Sprague -Dawley	4 groupes 20 F	SC	52 semaines	200 pour chaque substance médicamenteuse. Insuline asparte, insuline humaine, témoin	Incidence de tumeurs mammaires plus élevée dans le groupe sous insuline asparte que dans le groupe témoin, mais égale à celle du groupe sous insuline humaine
Chien	Beagle	4 groupes 3 M et 3 F par groupe, principal 1 M, 1 F dans les groupes 1 et 4 pour l'évaluation de la réversibilité	SC	4 semaines (+ 4 semaines de récupération dans les groupes 1 et 4)	0, 0,25, 0,5, 1,0 deux fois par jour	Hypoglycémie Aucune observation imprévue
Chien	Beagle	3 groupes 4 M + 4 F	SC	13 semaines	0, 1, 4	Hypoglycémie Aucune observation imprévue
Chien	Beagle	4 groupes 4 M + 4 F	SC	52 semaines	0, 0,25, 0,5, 1,0 deux fois par jour durant 28 semaines; mêmes doses une fois par jour pour les semaines 29 à 52. IH : 1,0 deux fois par jour durant 28 semaines; 2,0 une fois par jour pour les semaines 29 à	Hypoglycémie Aucune observation imprévue

Espèce	Souche	Nombre de groupes et d'animaux par groupe	Voie d'administration	Durée (semaines)	Dose (U/kg/jour)	Résultats
					52	

Cancérogénicité : Aucune étude sur la cancérogénicité de NovoRapid® (insuline asparte) n'a été effectuée. Une série d'études animales de longue durée (notamment un traitement de 52 semaines chez le rat et le chien) a démontré qu'aucun des effets observés avec NovoRapid® ne différait de ceux observés avec l'insuline humaine ordinaire. Des études *in vitro* ont démontré que l'activité mitogène de NovoRapid® ne diffère pas de celle observée avec l'insuline humaine ordinaire. Par ailleurs, des études animales sur le potentiel mutagène de NovoRapid® et de l'insuline humaine ordinaire n'ont pas révélé de différence entre les deux produits.

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

RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT

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

NovoRapid®

FlexTouch®/Penfill®/fiole

Insuline asparte

Solution injectable

Lisez attentivement ce qui suit avant de commencer à prendre **NovoRapid®** 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 **NovoRapid®**.

Mises en garde et précautions importantes

- L'hypoglycémie est l'effet indésirable le plus fréquent de l'insulinothérapie, y compris de NovoRapid®.
- Une réaction hypoglycémique ou hyperglycémique qui n'est pas prise en charge peut entraîner un évanouissement, un coma et même 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. Il est possible que la dose doive être modifiée.
- NovoRapid® doit être administré juste avant les repas en raison de sa rapidité d'action (le début du repas ne doit pas avoir lieu plus de 5 à 10 minutes après l'injection) (voir la section « *Comment prendre NovoRapid®* »).
- N'injectez jamais l'insuline directement dans une veine.
- NovoRapid® ne doit être utilisé que s'il est limpide et incolore.

Pourquoi NovoRapid® est-il utilisé?

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

Comment NovoRapid® agit-il?

NovoRapid® est un analogue de l'insuline utilisé pour traiter le diabète.
NovoRapid® commence à faire baisser votre glycémie 10 à 20 minutes après son administration. Son effet maximal se situe entre 1 et 3 heures, et la durée de son effet est de 3 à 5 heures. En raison de sa courte durée d'action, NovoRapid® devrait normalement être utilisé avec des préparations d'insuline à action intermédiaire ou à action prolongée.

Quels sont les ingrédients de NovoRapid®?

Ingrédients médicinaux : l'ingrédient actif de NovoRapid® est l'insuline asparte.

Ingrédients non médicinaux : acide chlorhydrique, chlorure de sodium, chlorure de zinc, eau pour injection, glycérol, hydroxyde de sodium, métacrésol, phénol et phosphate disodique dihydraté.

NovoRapid® est offert sous les formes posologiques suivantes :

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

- NovoRapid®, fiole de 10 mL
- NovoRapid® FlexTouch®, stylo prérempli de 3 mL
- Cartouche NovoRapid® Penfill® de 3 mL (conçue pour être utilisée avec les dispositifs d'injection d'insuline Novo Nordisk)

Les cartouches NovoRapid® Penfill® (employées avec les dispositifs d'injection d'insuline Novo Nordisk) et les stylos NovoRapid® FlexTouch® sont conçus pour être utilisés avec les aiguilles NovoFine®, NovoFine® Plus et/ou NovoTwist®. Novo Nordisk ne peut être tenue responsable d'un mauvais fonctionnement attribuable à l'utilisation de NovoRapid® avec des produits qui ne répondent pas aux mêmes caractéristiques techniques ou aux mêmes normes de qualité que les aiguilles NovoFine®, NovoFine® Plus et/ou NovoTwist®.

N'utilisez pas NovoRapid® si :

- Vous ressentez les symptômes avant-coureurs d'une réaction hypoglycémique (faible taux de sucre) (voir « *Quels sont les effets secondaires possibles de NovoRapid®?* » pour obtenir plus d'informations au sujet de l'hypoglycémie).
- Vous êtes allergique (hypersensible) à l'insuline asparte, au métacrésol ou à tout autre ingrédient que contient cette insuline. Guettez l'apparition de signes d'une réaction allergique (voir la section « *Quels sont les effets secondaires possibles de NovoRapid®?* »).
- Le stylo FlexTouch®, la cartouche Penfill® ou le dispositif d'injection d'insuline Novo Nordisk qui la contient est tombé, a été endommagé ou a été écrasé, car il existe un risque de fuite d'insuline.
- Le bouchon de protection est lâche ou absent. Chaque fiole est munie d'un bouchon protecteur inviolable en plastique. Si vous constatez que le bouchon n'est pas en parfait état, retournez la fiole à votre fournisseur.

- L’insuline n’a pas été entreposée correctement ou a été congelée (voir la section « *Comment conserver NovoRapid®* »).
- L’insuline n’a pas une apparence limpide et incolore.

Ne remplissez pas de nouveau une cartouche NovoRapid® Penfill®.

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

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

NovoRapid® FlexTouch® est conçu pour être utilisé avec les aiguilles NovoFine®, NovoFine® Plus et NovoTwist®, qui font partie du **Système intégré®**.

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

Consultez votre professionnel de la santé avant de prendre NovoRapid®, 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 votre médecin pourrait décider de modifier votre dose d’insuline.
- 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.
- Vous avez une infection, faites de la fièvre ou avez subi une intervention chirurgicale, car vous pourriez avoir besoin de plus d’insuline que d’habitude.
- Vous avez la diarrhée, êtes pris de vomissements ou mangez moins que d’habitude, car vous pourriez avoir besoin de moins d’insuline que d’habitude.
- Vous faites plus d’exercice que d’habitude ou voulez changer votre alimentation.
- Vous êtes malade, auquel cas vous devez continuer à prendre votre insuline. Vos besoins en insuline pourraient toutefois changer.
- 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.
- Vous êtes enceinte ou prévoyez le devenir, ou vous allaitez. Consultez votre médecin si tel est votre cas pour obtenir des conseils.
- Vous conduisez un véhicule ou utilisez des outils ou des machines – faites attention aux symptômes 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 de la machinerie si les symptômes précurseurs d’une hypoglycémie se manifestent.

Discutez avec votre médecin pour savoir si vous devriez cesser 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 sur la disponibilité de NovoRapid® dans le ou les pays que vous visiterez. Si vous le pouvez, apportez suffisamment de NovoRapid® pour toute la durée du séjour.

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

L'hypokaliémie (faible taux sanguin de potassium) est l'un des effets secondaires possibles de toute insulinothérapie. Il se peut que vous couriez un risque plus élevé d'hypokaliémie si vous prenez un médicament pour abaisser le taux de potassium dans votre sang ou si vous perdez du potassium (par exemple, lors d'une diarrhée).

NovoRapid® a un début d'action rapide. Par conséquent, une hypoglycémie peut survenir plus rapidement après une injection de cette insuline qu'avec l'insuline humaine soluble.

Autres mises en garde à connaître :

- Vous pourriez être victime d'une réaction allergique très rare et très grave à NovoRapid® ou à l'un de ses ingrédients (appelée réaction allergique systémique). Voir également la mise en garde dans la section « *N'utilisez pas NovoRapid® si ».*
- **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. 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.

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.

Les médicaments suivants pourraient interagir avec NovoRapid® :

Certains médicaments ont un effet sur la façon dont le glucose agit dans votre organisme et peuvent influencer vos besoins en 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 que vous avez pris récemment, y compris les 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 réduire l'inflammation)
- Hormones thyroïdiennes (utilisées pour traiter les troubles de la thyroïde)
- Substances sympathomimétiques (notamment l'épinéphrine [adrénaline] ou le salbutamol et 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 du corps)
- 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.

Comment prendre NovoRapid® :

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

La fiole de 10 mL de NovoRapid® peut également être utilisée pour la perfusion continue à l'aide de systèmes de pompe. Des professionnels de la santé peuvent également administrer NovoRapid® par voie intraveineuse sous la supervision étroite d'un médecin.

Alternez toujours les points d'injection dans une même région pour éviter la formation de bosses (voir la section « *Quels sont les effets secondaires possibles de NovoRapid®?* »). Les endroits du corps les plus appropriés pour les injections sont l'avant des cuisses, la partie avant de la taille (abdomen), le haut des bras ou les fesses. L'insuline agira plus rapidement si vous l'injectez dans la partie avant de la 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 attentivement leurs conseils. Le présent feuillet 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 ajuster votre dose.

NovoRapid® doit être administré juste avant les repas en raison de sa rapidité d'action (le début du repas ne doit pas avoir lieu plus de 5 à 10 minutes après l'injection). Si nécessaire, NovoRapid® peut être administré immédiatement après le repas plutôt qu'avant celui-ci.

Avant d'utiliser NovoRapid®

- Vérifiez l'étiquette pour vous assurer qu'il s'agit du bon type d'insuline.
- Enlevez le bouchon de protection (fiole).
- Vérifiez toujours la cartouche Penfill®, notamment le piston. N'utilisez pas la cartouche si vous constatez qu'elle est endommagée ou s'il y a un espace entre le piston 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 obtenir de plus amples renseignements.
- Utilisez toujours une aiguille neuve pour chaque injection afin d'éviter toute contamination (Penfill®/FlexTouch®).
- Ne prêtez le stylo NovoRapid® FlexTouch® ou la cartouche NovoRapid® Penfill® de votre dispositif d'injection d'insuline Novo Nordisk à personne, 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.

Si vous utilisez seulement un type d'insuline (fiole)

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

Si vous devez mélanger deux types d'insuline (fiole)

- L'insuline NPH (Neutral Protamine Hagedorn) est le seul type d'insuline qui peut être mélangé avec NovoRapid®. Le mélange doit être injecté immédiatement sous votre peau (par voie sous-cutanée). Vous devez aspirer NovoRapid® en premier dans la seringue, avant d'aspirer l'insuline NPH.
- Juste avant de l'utiliser, faites tourner la fiole d'insuline NPH dans vos mains jusqu'à ce que le liquide soit uniformément blanc et trouble.
- Aspirez dans la seringue une quantité d'air égale à la dose d'insuline NPH. Injectez l'air dans la fiole d'insuline NPH, puis retirez l'aiguille.
- Aspirez dans la seringue une quantité d'air égale à la dose de NovoRapid®. Injectez l'air dans la fiole de NovoRapid®. Retournez la fiole et la seringue à l'envers, et aspirez

la dose prescrite de NovoRapid®. Expulsez l'air de la seringue et vérifiez que vous avez la bonne dose.
- Insérez l'aiguille dans la fiole d'insuline NPH, retournez la fiole et la seringue à l'envers, et aspirez la dose qui vous a été prescrite. Expulsez l'air de la seringue et vérifiez que vous avez la bonne dose. Injectez immédiatement le mélange.
- Mélangez toujours NovoRapid® et l'insuline NPH dans cet ordre.

Méthode d'injection de cette insuline (fiole)
- Pincez votre peau entre deux doigts, poussez l'aiguille dans le pli de peau et injectez l'insuline sous la peau.
- Laissez l'aiguille sous la peau pendant au moins 6 secondes afin d'être certain d'avoir administré la totalité de la dose.

Administration à l'aide d'une pompe à perfusion continue (fiole) :
NovoRapid® ne doit jamais être mélangé à une autre insuline lorsqu'il est administré à l'aide d'une pompe.
Suivez les instructions et les recommandations de votre médecin concernant l'administration de NovoRapid® à l'aide d'une pompe. Avant d'utiliser NovoRapid® avec une pompe, vous devez recevoir des instructions complètes sur son utilisation ainsi que des renseignements sur les mesures à prendre en cas de maladie, d'hyperglycémie ou d'hypoglycémie, ou de défaillance de la pompe.
- Avant d'insérer l'aiguille, lavez vos mains et la peau entourant le point d'injection à l'eau et au savon pour éviter une infection.
- Lorsque vous remplissez un nouveau réservoir, assurez-vous qu'il ne reste aucune grosse bulle d'air dans la seringue ou la tubulure.
- Le nécessaire à perfusion (tubulure et aiguille) doit être changé conformément aux instructions fournies avec le nécessaire à perfusion.

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

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

Méthode d'injection de cette insuline [Penfill®]

- Injectez l'insuline sous la peau. Utilisez la technique d'injection que recommande votre médecin ou votre infirmière éducatrice en diabète, et qui est 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 le réservoir d'insuline.
- Après chaque injection, assurez-vous d'enlever l'aiguille et de la jeter. Sinon, un changement de température pourrait causer une fuite de liquide.

Surdosage :

Causes d'une hypoglycémie :
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 symptômes avant-coureurs d'une hypoglycémie peuvent survenir soudainement et comprendre les suivants : 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'angoisse, 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 aucune insuline si les symptômes précurseurs d'une hypoglycémie se manifestent. 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, c'est-à-dire vous tourner sur le côté et demander immédiatement une assistance médicale. Ils ne doivent pas vous donner à manger ni à boire; vous risqueriez de vous étouffer.

- Si une hypoglycémie grave n'est pas traitée, elle peut provoquer des lésions cérébrales (temporaires ou permanentes) et même la mort.
- Si une hypoglycémie vous fait perdre connaissance, ou si vous présentez souvent des épisodes 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 ingérez ou la quantité d'exercices que vous faites.

<u>Utilisation de glucagon</u>
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.

<u>Causes d'une hyperglycémie :</u>
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 symptômes avant-coureurs apparaissent de façon graduelle. Voici quelques-uns de ces symptômes : augmentation de la fréquence des mictions, sensation de soif,

perte d'appétit, sensation de malaise (nausées ou vomissements), somnolence ou fatigue, peau rouge et sèche, bouche sèche et haleine fruitée (odeur d'acétone).

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

Si vous présentez l'un ou l'autre de ces symptômes, mesurez votre glycémie; si vous le pouvez, vérifiez s'il y a des corps cétoniques dans votre urine, puis consultez un professionnel de la santé immédiatement.

Si vous croyez que vous, ou une personne dont vous vous occupez, avez pris trop de NovoRapid®, communiquez immédiatement avec votre professionnel de la santé, le service d'urgence d'un hôpital ou le centre antipoison de votre région, même si vous ne présentez aucun symptôme.

Quels sont les effets secondaires possibles de NovoRapid®?

Pendant que vous prenez NovoRapid®, vous pourriez ressentir d'autres effets secondaires que ceux qui sont énumérés ici. Si vous ressentez un effet secondaire qui n'est pas mentionné ci-dessous, prévenez 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 NovoRapid®* ».

Effets secondaires graves et mesures 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 1 000)			
Signes d'allergie : urticaire et éruptions cutanées possibles.		√	√
Problèmes de vision : perturbation de la vision au début du traitement (temporaire).	√		
Changements au point d'injection (lipodystrophie) : lipoatrophie ou lipohypertrophie.		√	
Enflure des articulations : l'instauration de l'insulinothérapie peut entraîner une rétention d'eau qui se traduit par une enflure au niveau des chevilles et d'autres	√		

articulations. Ce problème disparaît rapidement.			
Rétinopathie diabétique (modifications du fond de l'œil) : si vous êtes atteint de rétinopathie diabétique et que vos taux de glycémie s'améliorent très rapidement, la maladie pourrait s'aggraver.		√	
RARE (moins de 1 utilisateur sur 10 000)			
Neuropathie douloureuse (douleur reliée aux nerfs) : si votre glycémie s'améliore très rapidement, vous pourriez éprouver une douleur reliée aux nerfs. Cet état est appelé neuropathie douloureuse aiguë et est habituellement passager.	√		
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 à Santé Canada les effets secondaires soupçonnés d'être associés à l'utilisation d'un produit de santé de l'une des façons suivantes :

- 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; ou
- 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 :

Gardez hors de la portée et de la vue des enfants.

Les fioles de NovoRapid® qui ne sont pas utilisées doivent être conservées au réfrigérateur, à une température entre 2 °C et 8 °C, dans leur emballage original. Elles ne doivent pas être placées dans le congélateur ni près de celui-ci ou de l'élément réfrigérant. Ne pas congeler.

Conservez toujours la fiole dans son emballage lorsque vous ne l'utilisez pas, afin de la protéger de la lumière.

Les produits NovoRapid® [Penfill®/FlexTouch®] qui ne sont pas utilisés doivent être conservés au réfrigérateur, à une température entre 2 °C et 8 °C. Ils doivent être placés loin de l'élément réfrigérant. Ne congelez pas.

Les produits NovoRapid® [fiole/Penfill®] qui sont en cours d'utilisation ou qui le seront sous peu ne doivent pas être conservés au réfrigérateur. Vous pouvez les transporter avec vous et les conserver à la température ambiante (à moins de 30 °C). Utiliser dans les 4 semaines.

NovoRapid® [stylo FlexTouch®] : Après une première ouverture du produit ou transporté à titre de rechange : Vous pouvez transporter votre stylo NovoRapid® FlexTouch® avec vous et le conserver à une température inférieure à 30 °C. Vous pouvez aussi le conserver au réfrigérateur (entre 2 et 8 °C). Si vous le conservez au réfrigérateur, placez-le loin de l'élément réfrigérant. Ne congelez pas. Utiliser dans les 4 semaines.

Conservez toujours la cartouche Penfill® dans son emballage lorsque vous ne l'utilisez pas, afin de la protéger de la lumière.

Laissez toujours le capuchon sur le stylo FlexTouch® lorsque celui-ci n'est pas utilisé, afin de protéger l'insuline de la lumière.

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

N'utilisez pas NovoRapid® après la date de péremption indiquée sur l'étiquette et l'emballage.

Ne jetez pas NovoRapid® 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. Ces mesures permettront de protéger l'environnement.

Ce à quoi ressemble NovoRapid® et contenu de l'emballage
NovoRapid® se présente sous la forme d'une solution aqueuse, limpide et incolore, fournie dans un emballage contenant une fiole de 10 mL.

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

NovoRapid® FlexTouch® se présente sous la forme d'une solution aqueuse, limpide et incolore, fournie dans des stylos préremplis de 3 mL et conditionnée en emballages de 1 ou 5 stylos.

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

Pour obtenir de plus amples renseignements au sujet de NovoRapid® :

- Communiquer avec votre professionnel de la santé.
- Lire la monographie de produit intégrale rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme également les renseignements pour le patient sur le médicament. Ce document est disponible sur 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 (www.novonordisk.ca), ou en téléphonant au 1 800 465-4334.

Ce feuillet a été rédigé par Novo Nordisk Canada Inc.

Dernière révision : 12 AOÛT 2021

© 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®, NovoRapid®, Penfill®, FlexTouch®, NovoFine®, NovoFine®Plus, NovoTwist®, NovoPen® 4, NovoPen Echo®, Système intégré® et Les dispositifs font la différence® sont des marques de commerce de Novo Nordisk A/S et sont utilisées par Novo Nordisk Canada Inc. sous licence.

Méthode d'injection de cette insuline

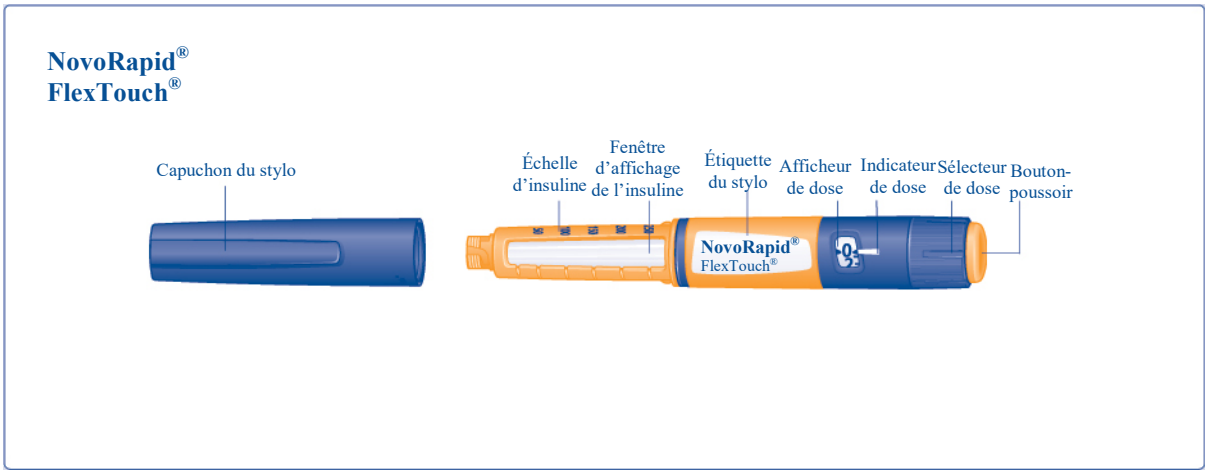
Veuillez lire attentivement les instructions qui suivent avant d'utiliser le stylo prérempli FlexTouch®. Si vous ne suivez pas bien les instructions, vous risquez d'injecter une quantité d'insuline trop élevée ou trop faible, ce qui peut entraîner une hyperglycémie ou une hypoglycémie.

N'utilisez pas le stylo avant que votre médecin ou votre infirmière **vous ait montré comment**.
Commencez par vérifier le stylo pour **vous assurer qu'il contient NovoRapid® dosé à 100 U/mL**, puis regardez les illustrations à droite pour vous familiariser avec les différents éléments du stylo et de l'aiguille.

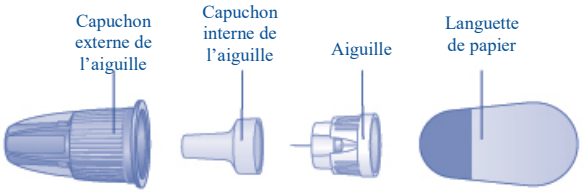
Si vous êtes aveugle ou si vous avez un problème de la vue qui vous empêche de lire la dose affichée sur le stylo, ne l'utilisez pas sans aide. Demandez l'aide d'une personne qui a une bonne vue et qui sait comment utiliser le stylo prérempli FlexTouch®.

NovoRapid® FlexTouch® est un stylo injecteur prérempli. Le stylo NovoRapid® FlexTouch® contient 300 unités d'insuline et permet d'administrer des doses entre 1 et 80 unités, par palier de 1 unité. NovoRapid® FlexTouch® est conçu pour être utilisé avec les aiguilles jetables à usage unique **NovoFine®, NovoFine® Plus et/ou NovoTwist®** d'une longueur de 8 mm ou moins.
Ne prêtez le stylo NovoRapid® FlexTouch® à personne, même si une nouvelle aiguille est utilisée. Vous éviterez ainsi la transmission d'infections.

NovoRapid® FlexTouch®

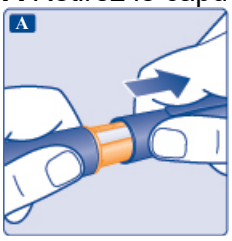


Aiguille (exemple)

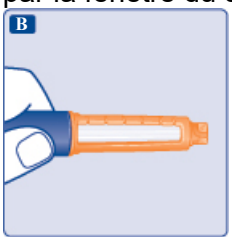


Préparation du stylo NovoRapid® FlexTouch®
Vérifiez le nom et l'étiquette de couleur pour vous assurer que votre stylo NovoRapid® FlexTouch® contient le type d'insuline dont vous avez besoin. Cette vérification est particulièrement importante si vous vous injectez plus d'un type d'insuline. Si vous prenez le mauvais type d'insuline, vous pourriez présenter une hyperglycémie ou une hypoglycémie.

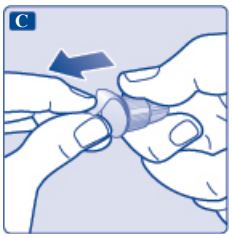
A Retirez le capuchon du stylo.



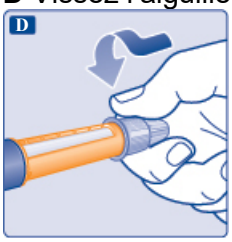
B Assurez-vous que l'insuline contenue dans votre stylo est limpide et incolore. Regardez-la par la fenêtre du stylo. Si l'insuline est trouble, n'utilisez pas le stylo.



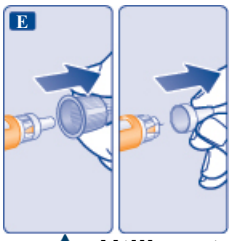
C Enlevez la languette de protection d'une nouvelle aiguille jetable.



D Vissez l’aiguille solidement sur le stylo en la tenant bien droite.



E Retirez le capuchon externe de l’aiguille et conservez-le.
Vous en aurez besoin après l’injection pour enlever l’aiguille du stylo correctement.
Retirez le capuchon intérieur de l’aiguille et jetez-le.
Si vous essayez de le remettre en place, vous risquez de vous piquer avec l’aiguille.
Il est normal qu’une goutte d’insuline apparaisse parfois au bout de l’aiguille.



- ⚠ **Utilisez toujours une aiguille neuve lors de chaque injection.** Cette mesure de précaution réduit le risque de contamination, d’infection, de fuite d’insuline, d’obstruction de l’aiguille et de dose inexacte. Les aiguilles ne doivent pas être réutilisées ni partagées avec une autre personne (y compris un membre de votre famille).

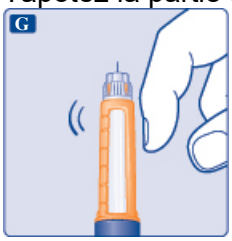
- ⚠ **N’utilisez jamais une aiguille pliée ou endommagée.**

Vérification de l’écoulement de l’insuline

Avant de sélectionner et d’injecter la dose, vérifiez toujours l’écoulement de l’insuline pour vous assurer que vous recevrez la dose complète.

F Tournez le sélecteur de dose pour sélectionner 2 unités.

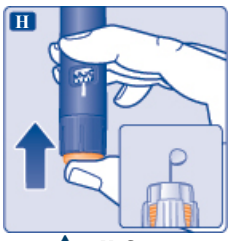
G Tenez le stylo en position verticale, l'aiguille pointée vers le haut.
Tapotez la partie supérieure du stylo quelques fois pour faire remonter les bulles d'air.



H Appuyez sur le bouton-poussoir avec votre pouce jusqu'à ce que le compteur de dose revienne à « 0 ». Le « 0 » doit s'aligner avec l'indicateur de dose. Une goutte d'insuline apparaîtra au bout de l'aiguille.

Si aucune goutte d'insuline n'apparaît, répétez les étapes **F** à **H** un maximum de 6 fois. Si vous ne voyez toujours pas apparaître une goutte d'insuline après ces nouveaux essais, changez l'aiguille et répétez les étapes **F** à **H** une fois de plus.

Si vous n'observez toujours pas une goutte d'insuline au bout de l'aiguille, n'utilisez pas le stylo.



- ⚠ **Il faut toujours voir apparaître une goutte d'insuline** au bout de l'aiguille avant d'effectuer l'injection. C'est pour vous assurer que la solution peut s'écouler de l'aiguille. Si aucune goutte n'apparaît, **aucune** insuline ne sera injectée, même si l'afficheur change. En effet, l'aiguille pourrait être obstruée ou endommagée.
- ⚠ **Vérifiez toujours l'écoulement avant d'effectuer l'injection.** Si vous ne vérifiez pas l'écoulement, vous risquez d'injecter une trop petite quantité d'insuline ou pas d'insuline du tout. Une telle situation peut entraîner une hyperglycémie.

Sélection de la dose

Utilisez le sélecteur de dose du stylo NovoRapid® FlexTouch® pour sélectionner la dose. Vous pouvez sélectionner jusqu'à 80 unités par dose.

I Sélectionnez la dose dont vous avez besoin. dans un sens ou dans l'autre pour choisir le

nombre d'unités qu'il vous faut.

Arrêtez quand le nombre voulu se trouve vis-à-vis du pointeur.

Le déclic du sélecteur de dose est différent selon la direction dans laquelle on le tourne ou si on dépasse le nombre d'unités restant dans le stylo.

Lorsque le stylo contient moins de 80 unités, le compteur de dose s'arrête au nombre d'unités restantes.

⚠ **Utilisez toujours le compteur de dose et l'indicateur de dose pour voir combien d'unités vous avez sélectionnées avant d'injecter l'insuline.**

Ne comptez pas les clics du stylo. Si vous sélectionnez et injectez la mauvaise dose, vous pourriez présenter une hyperglycémie ou une hypoglycémie.
N'utilisez pas l'échelle d'insuline, car elle montre seulement à peu près combien il reste d'insuline dans le stylo.

Combien reste-t-il d'insuline?
L'**échelle d'insuline** montre **à peu près** combien il reste d'insuline dans le stylo.

Pour savoir exactement combien il reste d'insuline, servez-vous du compteur de dose :
Tournez le sélecteur de dose jusqu'à ce que le **compteur de dose s'arrête**. S'il montre 80, il reste **au moins 80 unités** dans le stylo.
S'il montre un **nombre inférieur à 80**, le nombre affiché correspond à la quantité d'unités restantes dans le stylo.

Tournez le sélecteur de dose jusqu'à ce que l'afficheur indique « 0 ».

Si vous avez besoin d'injecter une dose d'insuline supérieure à la quantité d'unités restantes

dans le stylo, vous pouvez répartir votre dose entre deux stylos.

⚠ **Si vous divisez votre dose, faites bien attention de calculer correctement.**
Si vous avez des doutes, utilisez un stylo neuf pour injecter toute la dose. Si vous ne divisez pas la dose correctement, vous injecterez une quantité d'insuline trop élevée ou trop faible, ce qui peut entraîner une hyperglycémie ou une hypoglycémie.

Injection de la dose

Utilisez la technique d'injection appropriée pour vous assurer de recevoir la dose complète.

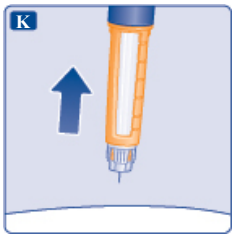
J Enfoncez l'aiguille dans votre peau en utilisant la technique enseignée par votre médecin ou l'infirmière éducatrice en diabète. Veillez à ce que l'afficheur soit visible. Ne touchez pas à l'afficheur avec vos doigts, Cela pourrait interrompre l'injection.

Appuyez sur le bouton-poussoir jusqu'à ce que le compteur de dose revienne à « 0 ». Autrement dit, le « 0 » doit être vis-à-vis de l'indicateur de dose. Vous pouvez alors entendre ou sentir un clic.

Une fois que l'afficheur indique « 0 », laissez l'aiguille sous la peau pendant **au moins 6 secondes** afin de vous assurer que la totalité de la dose a été injectée.

K Retirez l'aiguille de la peau.

Il se peut qu'une goutte d'insuline soit visible au bout de l'aiguille. Ce phénomène est normal et n'a aucun effet sur la dose que vous venez d'administrer.

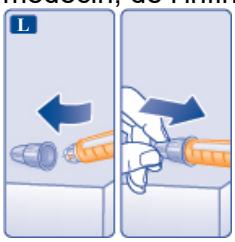


Il faut jeter l'aiguille après chaque injection. Cette mesure de précaution réduit le risque de contamination, d'infection, de fuite d'insuline, d'obstruction de l'aiguille et de dose inexacte. Si l'aiguille est obstruée, **aucune** insuline **ne sera injectée**.

L Couvrez l'aiguille au moyen du capuchon externe que vous aurez placé sur une surface plane, et faites-le sans toucher l'aiguille ni le capuchon.

Une fois l'aiguille couverte, poussez doucement le capuchon externe sur le stylo, puis dévissez l'aiguille. Jetez l'aiguille de façon sécuritaire, puis remettez le capuchon du stylo en place.

Quand le stylo est vide, jetez-le après avoir enlevé l'aiguille, conformément aux directives du médecin, de l'infirmière éducatrice en diabète ou des autorités locales.



- **Regardez toujours l'afficheur de dose pour savoir combien d'unités vous injectez.**
  Le compteur de dose indiquera le nombre exact d'unités. Ne comptez pas les clics du stylo.
  Après l'injection, appuyez sur le bouton-poussoir jusqu'à ce que le compteur de dose retourne à « 0 ». Si l'afficheur ne retourne pas à « 0 », la dose n'a pas été injectée en entier, ce qui peut entraîner une hyperglycémie.

- **N'essayez jamais de remettre le capuchon intérieur de l'aiguille sur l'aiguille.** car vous risqueriez de vous piquer.

- **Retirez toujours l'aiguille après chaque injection**, puis rangez votre stylo sans qu'une aiguille y soit fixée. Cette mesure de précaution réduit le risque de contamination, d'infection, de fuite d'insuline, d'obstruction de l'aiguille et de dose inexacte.

Entretien du stylo
Utilisez votre stylo avec précaution. Les manipulations brutales ou une mauvaise utilisation pourraient mener à des doses inexactes, ce qui peut entraîner une hyperglycémie ou une hypoglycémie.

- **Ne laissez pas le stylo dans une voiture** ou un autre endroit où il pourrait faire trop chaud ou trop froid.
- **N’exposez pas le stylo à la poussière et à la saleté, ni à aucun liquide.**
- **N’essayez pas de laver, de submerger ou de lubrifier le stylo.** Si nécessaire, nettoyez-le à l’aide d’un linge humecté d’un détergent doux.
- **Évitez d’échapper le stylo** ou de le frapper sur une surface dure.
  Si vous l’avez échappé ou soupçonnez un problème, fixez une aiguille neuve et vérifiez l’écoulement de l’insuline avant d’effectuer l’injection.
- **N’essayez pas de remplir le stylo à nouveau.** Une fois vide, il doit être mis au rebut.
- **N’essayez pas de réparer votre stylo** ou de le défaire.

Remarques importantes

- **Gardez toujours votre stylo avec vous.**
- **Transportez toujours avec vous un stylo de rechange et des aiguilles neuves**, au cas où vous les perdriez ou les endommageriez.
- Gardez toujours votre stylo et les aiguilles **hors de la vue et de la portée des autres**, surtout des enfants.
- **Ne prêtez jamais** votre stylo ou vos aiguilles à une autre personne. Un tel partage pourrait entraîner des infections croisées.
- **Ne prêtez jamais** votre stylo à une autre personne. Votre médicament pourrait nuire à sa santé.

Les soignants **doivent manipuler les aiguilles usagées avec beaucoup de soin** pour réduire le risque de blessures et d’infections croisées.