

NovoMix 30 Penfill

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

NovoMix 30 Penfill 100 unités/ml, suspension injectable en cartouche
NovoMix 30 FlexPen 100 unités/ml, suspension injectable en stylo prérempli

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

NovoMix 30 Penfill

1 ml de suspension contient 100 unités d'insuline aspartate* soluble/insuline aspartate* protamine cristallisée dans un rapport de 30/70 (soit 3,5 mg).
1 cartouche contient 3 ml soit 300 unités.

NovoMix 30 FlexPen

1 ml de suspension contient 100 unités d'insuline aspartate* soluble/insuline aspartate* protamine cristallisée dans un rapport de 30/70 (soit 3,5 mg). 1 stylo prérempli contient 3 ml soit 300 unités.

* L'insuline aspartate est produite sur *Saccharomyces cerevisiae* par la technique de l'ADN recombinant.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Suspension injectable.

La suspension est opaque, blanche et aqueuse.

4. INFORMATIONS CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

NovoMix 30 est indiqué dans le traitement du diabète de l'adulte, de l'adolescent et de l'enfant à partir de 10 ans.

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

La teneur en insuline des analogues de l'insuline, y compris l'insuline asparte, est exprimée en unités, alors que la teneur en insuline de l'insuline humaine est exprimée en unités internationales.

La posologie de NovoMix 30 dépend de chaque individu et est déterminée en fonction des besoins du patient. Un contrôle glycémique et un ajustement de la dose de l'insuline sont recommandés afin d'obtenir un équilibre glycémique optimal.

Chez les patients diabétiques de type 2, NovoMix 30 peut être administré en monothérapie. NovoMix 30 peut être également administré en association à des antidiabétiques oraux et/ou un agoniste des récepteurs du GLP-1. Pour les patients diabétiques de type 2, la dose initiale de NovoMix 30 recommandée est de 6 unités au petit-déjeuner et de 6 unités au dîner (repas du soir). NovoMix 30 peut également être initié en une injection par jour de 12 unités au dîner (repas du soir). Lorsque NovoMix 30 est utilisé en une injection par jour et que la dose atteint 30 unités, il est généralement recommandé de passer à deux injections par jour en répartissant à part égale la dose du petit déjeuner et la dose du dîner (repas du soir). Si des épisodes récurrents d'hypoglycémies apparaissent dans la journée avec deux injections par jour de NovoMix 30, la dose du matin pourra être répartie en une dose le matin et une dose à midi (soit 3 injections par jour).

Il est conseillé de suivre les recommandations de titration suivantes pour l'adaptation des doses :

Glycémie préprandiale		Adaptation de la dose de NovoMix 30
< 4,4 mmol/l	< 80 mg/dl	- 2 unités
4,4 – 6,1 mmol/l	80 – 110 mg/dl	0
6,2 – 7,8 mmol/l	111 – 140 mg/dl	+ 2 unités
7,9 – 10 mmol/l	141 – 180 mg/dl	+ 4 unités
> 10 mmol/l	> 180 mg/dl	+ 6 unités

La glycémie préprandiale la plus basse des trois derniers jours doit être prise en compte. La dose ne doit pas être augmentée s'il y a eu un épisode hypoglycémique lors de ces trois derniers jours. L'adaptation des doses peut être réalisée une fois par semaine jusqu'à ce que l'objectif d'HbA_{1c} soit atteint. Les glycémies mesurées avant le repas doivent être utilisées pour adapter la dose précédente.

Chez les patients diabétiques de type 2, une réduction de dose de 20 % est recommandée pour les patients ayant un taux d'HbA_{1c} inférieur à 8 % lorsqu'un agoniste des récepteurs du GLP-1 est ajouté à NovoMix 30, afin de minimiser le risque d'hypoglycémie. Pour les patients ayant un taux d'HbA_{1c} supérieur à 8 %, une réduction de la dose est à envisager. Par la suite, la dose doit être ajustée individuellement.

Chez les patients diabétiques de type 1, les besoins individuels en insuline se situent généralement entre 0,5 et 1,0 unité/kg/jour. Ces besoins peuvent être couverts en partie ou en totalité par NovoMix 30.

Un ajustement de la dose peut être nécessaire si le patient augmente son activité physique, modifie son régime alimentaire habituel ou en cas de maladie concomitante.

Populations particulières

Sujets âgés (≥ 65 ans)

NovoMix 30 peut être utilisé chez les patients âgés ; cependant l'expérience de l'utilisation de NovoMix 30 en association avec les antidiabétiques oraux chez les patients de plus de 75 ans est limitée.

Il est nécessaire d'intensifier le contrôle glycémique et d'ajuster la dose de l'insuline asparte de façon individuelle chez les patients âgés.

Sujets atteints de troubles rénaux ou hépatiques

Les troubles rénaux ou hépatiques peuvent réduire les besoins du patient en insuline.

Il est nécessaire d'intensifier le contrôle glycémique et d'ajuster la dose de l'insuline asparte de façon individuelle chez les patients atteints de troubles rénaux ou hépatiques.

Population pédiatrique

NovoMix 30 peut être utilisé chez les adolescents et les enfants à partir de 10 ans lorsque l'insuline prémélangée est préférée. L'expérience clinique avec NovoMix 30 chez les enfants âgés de 6 à 9 ans est limitée (voir rubrique 5.1).

Aucune donnée n'est disponible avec NovoMix 30 chez les enfants de moins de 6 ans.

En remplacement d'autres insulines

Le remplacement de l'insuline humaine biphasique par NovoMix 30 chez un patient devra débuter avec la même dose et le même schéma d'administration. Il faudra ensuite adapter la dose en fonction des besoins individuels (voir les recommandations de titration pour l'adaptation des doses dans le tableau ci-dessus). Il est recommandé de surveiller attentivement la glycémie lors du changement de traitement et durant les

premières semaines (voir rubrique 4.4).

Mode d'administration

NovoMix 30 est une suspension biphasique d'analogue de l'insuline, l'insuline asparte. La suspension contient de l'insuline asparte à action rapide et à action intermédiaire dans un rapport de 30/70.

NovoMix 30 doit être administré par voie sous-cutanée **uniquement**.

NovoMix 30 doit être administré par voie sous-cutanée dans la cuisse ou la paroi abdominale. Si besoin, la région fessière ou deltoïde peuvent être utilisées. Une rotation des sites d'injection au sein d'une même région devra toujours être effectuée afin de diminuer le risque de développer une lipodystrophie et une amyloïdose cutanée (voir rubriques 4.4 et 4.8). L'influence des différents sites d'injection sur l'absorption de NovoMix 30 n'a pas été étudiée. La durée d'action varie en fonction de la dose, du site d'injection, du débit sanguin, de la température et de l'intensité de l'activité physique.

NovoMix 30 a un délai d'action plus rapide que l'insuline humaine biphasique et doit généralement être administré immédiatement avant un repas. Si nécessaire, NovoMix 30 peut être injecté peu après un repas.

Pour des instructions d'utilisation plus détaillées, veuillez vous référer à la notice.

NovoMix 30 Penfill

Administration avec un système d'administration d'insuline

NovoMix 30 Penfill est conçu pour être utilisé avec les systèmes d'administration d'insuline Novo Nordisk et les aiguilles NovoFine ou NovoTwist. NovoMix 30 Penfill ne convient que pour les injections sous-cutanées administrées au moyen d'un stylo réutilisable. Si une administration au moyen d'une seringue, est nécessaire, il convient d'utiliser un flacon.

NovoMix 30 FlexPen

Administration avec FlexPen

NovoMix 30 FlexPen est un stylo prérempli (avec un code couleur) conçu pour être utilisé avec les aiguilles NovoFine ou NovoTwist. FlexPen permet d'injecter 1 à 60 unités par paliers de 1 unité. NovoMix 30 FlexPen ne convient que pour les injections sous-cutanées. Si une administration au moyen d'une seringue, est nécessaire, il convient d'utiliser un flacon.

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

NovoMix 30 ne doit pas être administré par voie intraveineuse en raison du risque d'hypoglycémie sévère. L'administration intramusculaire doit être évitée. NovoMix 30 ne doit pas être utilisé dans les pompes à perfusion d'insuline.

Avant de voyager dans des pays avec des fuseaux horaires différents, le patient devra consulter son médecin dans la mesure où il devra éventuellement prendre son insuline et ses repas à des horaires différents.

Hyperglycémie

Une posologie inadaptée ou un arrêt du traitement, en particulier chez les diabétiques de type 1, peut entraîner une hyperglycémie et une acidocétose diabétique. En général, les premiers symptômes de l'hyperglycémie apparaissent progressivement, en quelques heures ou quelques jours. Il s'agit d'une sensation de soif, de mictions plus fréquentes, de nausées, de vomissements, de somnolence, de sécheresse et rougeur cutanées, de sécheresse buccale, de perte d'appétit et d'odeur acétonique de l'haleine. Dans le diabète de type 1, les épisodes hyperglycémiques non traités peuvent conduire à une acidocétose diabétique, potentiellement létale.

Hypoglycémie

L'omission d'un repas ou un exercice physique important non prévu peut entraîner une hypoglycémie.

Une hypoglycémie peut survenir si la dose d'insuline est trop élevée pour les besoins du patient. En cas d'hypoglycémie ou si une hypoglycémie est suspectée, NovoMix ne doit pas être injecté. Après stabilisation de la glycémie du patient, un ajustement de la dose devra être envisagé (voir rubriques 4.2, 4.8 et 4.9).

Par rapport à l'insuline humaine biphasique, NovoMix 30 peut avoir un effet plus important sur la baisse du glucose dans les 6 heures suivant l'injection. Ceci devra être éventuellement compensé, en fonction des patients, par un ajustement de la dose d'insuline et/ou par une prise alimentaire.

Les patients dont le contrôle glycémique est nettement amélioré, par exemple dans le cadre d'une insulinothérapie intensifiée, peuvent constater un changement des signes précurseurs habituels d'hypoglycémie et doivent être avertis de cette éventualité. Les signes précurseurs habituels peuvent disparaître chez les patients présentant un diabète ancien.

Un contrôle glycémique plus rigoureux peut augmenter le risque d'épisodes hypoglycémiques et nécessite donc une attention particulière lors de l'intensification de la posologie comme décrit dans la rubrique 4.2.

Comme NovoMix 30 doit être administré immédiatement avant ou après un repas, il faudra tenir compte de son délai d'action rapide chez les patients atteints de maladies concomitantes ou prenant d'autres traitements et chez lesquels l'absorption de nourriture est susceptible d'être retardée.

Les maladies concomitantes, en particulier les infections et les états fébriles, augmentent généralement les besoins en insuline du patient. Les maladies concomitantes au niveau des reins, du foie ou des glandes surrénales, hypophysaire ou thyroïdienne peuvent nécessiter un ajustement de la dose d'insuline.

Si le patient change de type d'insuline, les symptômes précurseurs d'hypoglycémie peuvent être modifiés ou devenir moins prononcés que ceux survenus avec leur précédente insuline.

En remplacement d'autres insulines

En cas de changement de type ou de marque d'insuline, le patient devra faire l'objet d'un suivi médical attentif. Les changements de concentration, de marque (fabricant), de type, d'origine (insuline animale, insuline humaine ou analogue de l'insuline humaine) et/ou de méthode de fabrication (ADN recombinant ou insuline d'origine animale) peuvent nécessiter un changement de dose. Les patients qui passent à NovoMix 30 en remplacement d'un autre type d'insuline pourront nécessiter une augmentation du nombre d'injections ou une modification de la dose par rapport à leurs insulines habituelles. Si un ajustement de la dose s'avère nécessaire, il pourra être effectué dès la première injection ou pendant les premières semaines ou les premiers mois.

Réactions au site d'injection

Comme avec toute insulinothérapie, des réactions au site d'injection peuvent survenir, se traduisant par une douleur, un rougeur, un urticaire, une inflammation, une ecchymose, une tuméfaction et un prurit. Une rotation continue des sites d'injection dans une même région diminue le risque de développer ces réactions. Ces réactions disparaissent généralement en l'espace de quelques jours à quelques semaines. Dans de rares cas, les réactions au site d'injection peuvent nécessiter l'arrêt de NovoMix 30.

Affections de la peau et du tissu sous-cutané

Les patients doivent avoir pour instruction d'effectuer une rotation continue des sites d'injection afin de réduire le risque de développer une lipodystrophie ou une amyloïdose cutanée. Il existe un risque potentiel d'absorption retardée de l'insuline et d'aggravation du contrôle de la glycémie suite à des injections d'insuline au niveau de sites présentant ces réactions. Il a été rapporté qu'un changement soudain du site d'injection vers une zone non affectée entraîne une hypoglycémie. La surveillance de la glycémie est recommandée après changement du site d'injection d'une zone affectée vers une zone non affectée, et un ajustement de la dose des médicaments antidiabétiques peut être envisagé.

Association de NovoMix avec la pioglitazone

Des cas d'insuffisance cardiaque ont été rapportés lorsque la pioglitazone était utilisée en association avec de l'insuline, en particulier chez les patients présentant des facteurs de risque de survenue d'une insuffisance cardiaque. Ceci doit être pris en compte si un traitement associant la pioglitazone et NovoMix est envisagé. Si une telle association est instaurée, il sera nécessaire de surveiller, chez ces patients, la survenue de signes et de symptômes d'insuffisance cardiaque, de prise de poids et d'œdème. La pioglitazone devra être arrêtée si une aggravation des symptômes d'insuffisance cardiaque survient.

En prévention des confusions accidentelles/erreurs médicamenteuses

Les patients doivent avoir pour consigne de toujours vérifier l'étiquette de l'insuline avant chaque injection afin d'éviter les confusions accidentelles entre NovoMix et les autres insulines.

Anticorps anti-insuline

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

Traçabilité

Afin d'améliorer la traçabilité des médicaments biologiques, le nom et le numéro de lot du produit administré doivent être clairement enregistrés.

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Un certain nombre de médicaments sont connus pour interagir avec le métabolisme du glucose.

Les substances suivantes peuvent réduire les besoins en insuline du patient :

Antidiabétiques oraux, agoniste des récepteurs du GLP-1, inhibiteurs de la monoamine-oxydase (IMAO), bêtabloquants, inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IEC), salicylés, stéroïdes anabolisants et sulfamides.

Les substances suivantes peuvent augmenter les besoins en insuline du patient :

Contraceptifs oraux, thiazidiques, glucocorticoïdes, hormones thyroïdiennes, sympathomimétiques, hormone de croissance et danazol.

Les bêtabloquants peuvent masquer les symptômes d'hypoglycémie.

L'octréotide et le lanréotide peuvent accroître ou réduire les besoins en insuline.

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

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

L'expérience clinique avec NovoMix 30 pendant la grossesse est limitée.

Les études sur la reproduction animale n'ont pas mis en évidence de différence entre l'insuline asparte et l'insuline humaine en termes d'embryotoxicité ou d'effets tératogènes.

Chez la femme enceinte diabétique, il est généralement recommandé d'intensifier le contrôle glycémique et la surveillance tout au long de la grossesse ainsi qu'en cas de projet de grossesse. Les besoins en insuline chutent habituellement au cours du premier trimestre puis augmentent au cours des deuxième et troisième trimestres. Après l'accouchement, les besoins en insuline reviennent rapidement au niveau antérieur à la grossesse.

Allaitement

L'administration de NovoMix 30 pendant l'allaitement ne fait l'objet d'aucune restriction. L'insulinothérapie de la mère qui allaite ne présente aucun risque pour le bébé. Il peut cependant être nécessaire d'adapter la dose de NovoMix 30.

Fertilité

Les études de reproduction animale n'ont pas révélé de différences entre l'insuline asparte et l'insuline humaine sur la fertilité.

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Les capacités de concentration et les réflexes du patient peuvent être diminués en cas d'hypoglycémie. Ceci pourrait constituer un risque dans les situations où ces facultés sont indispensables (par exemple la conduite de véhicules ou l'utilisation de machines).

Les patients doivent être informés des précautions à prendre afin d'éviter toute hypoglycémie pendant la conduite de véhicules ou l'utilisation de machines. Ceci est particulièrement important chez les patients peu ou mal familiarisés avec les signes précurseurs d'hypoglycémie ou sujets à de fréquents épisodes hypoglycémiques. Dans de telles circonstances, l'aptitude à conduire des véhicules ou à utiliser des machines doit être évaluée.

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

Les effets indésirables observés chez les patients traités par NovoMix sont le plus souvent dus à l'action pharmacologique de l'insuline asparte.

L'effet indésirable le plus fréquemment rapporté lors du traitement est l'hypoglycémie. La fréquence des hypoglycémies varie en fonction de la

population de patients, des doses utilisées et du niveau du contrôle glycémique, voir Description de certains effets indésirables ci-dessous.

Au début du traitement par insuline, des anomalies de la réfraction, des œdèmes et des réactions au site d'injection (douleur, rougeur, urticaire, inflammation, ecchymose, tuméfaction et prurit au site d'injection) peuvent survenir. Ces réactions sont habituellement transitoires. Une amélioration rapide de l'équilibre glycémique peut être associée à une neuropathie douloureuse aiguë qui est habituellement réversible. Une intensification de l'insulinothérapie avec une amélioration soudaine de l'équilibre glycémique peut être associée à une aggravation transitoire de la rétinopathie diabétique, tandis que l'amélioration de l'équilibre glycémique à long terme diminue le risque de progression de la rétinopathie diabétique.

Liste tabulée des effets indésirables

Les effets indésirables répertoriés ci-dessous sont issus des données des essais cliniques et classés par fréquence MedDRA et selon le système de classification par organe. Les catégories de fréquence sont définies selon les conventions suivantes : très fréquent (≥ 1/10) ; fréquent (≥ 1/100, < 1/10) ; peu fréquent (≥ 1/1 000, < 1/100) ; rare (≥ 1/10 000, < 1/1 000) ; très rare (< 1/10 000), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Affections du système immunitaire	Peu fréquent – Urticaire, rash, éruptions
	Très rare – Réactions anaphylactiques*
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Très fréquent – Hypoglycémie*
Affections du système nerveux	Rare – Neuropathie périphérique (neuropathie douloureuse)
Affections oculaires	Peu fréquent – Anomalies de la réfraction
	Peu fréquent – Rétinopathie diabétique
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Peu fréquent – Lipodystrophie*
	Fréquence indéterminée – Amyloïdose cutanée*†
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Peu fréquent – Œdème
	Peu fréquent – Réactions au site d'injection

* voir Description de certains effets indésirables
 † El provenant de données après commercialisation.

Description de certains effets indésirables

Réactions anaphylactiques :

La survenue de réactions d'hypersensibilité généralisée (notamment des éruptions cutanées généralisées, prurit, sueurs, troubles gastro-intestinaux, œdème angioneurotique, difficultés respiratoires, palpitations et baisse de la pression artérielle) est très rare mais ces réactions peuvent potentiellement menacer le pronostic vital.

Hypoglycémie :

L'effet indésirable le plus fréquemment rapporté est l'hypoglycémie. Celle-ci survient lorsque la dose d'insuline est trop importante par rapport aux besoins insuliniques. L'hypoglycémie sévère peut entraîner une perte de connaissance et/ou des convulsions et peut causer une altération transitoire ou définitive des fonctions cérébrales, voire le décès. Les symptômes de l'hypoglycémie surviennent habituellement de manière soudaine. Ils peuvent inclure : sueurs froides, pâleur et froideur cutanées, fatigue, nervosité ou tremblement, anxiété, asthénie ou faiblesse inhabituelles, confusion, difficulté de concentration, somnolence, sensation de faim excessive, troubles visuels, maux de tête, nausées et palpitations.

Lors des essais cliniques, la fréquence des hypoglycémies a varié en fonction de la population de patients, des doses utilisées et du niveau du contrôle glycémique. Pendant les essais cliniques, le taux global d'hypoglycémie n'a pas été différent entre les patients traités par l'insuline aspartate et ceux traités par l'insuline humaine.

Affections de la peau et du tissu sous-cutané :

La lipodystrophie (notamment la lipohypertrophie, la lipotrophie) et l'amyloïdose cutanée peuvent survenir au niveau du site d'injection et retarder l'absorption locale de l'insuline. Une rotation continue des sites d'injection dans une zone donnée peut aider à diminuer ou éviter ces réactions (voir rubrique 4.4).

Population pédiatrique

Depuis la mise sur le marché et lors des essais cliniques, la fréquence, le type et la sévérité des effets indésirables observés dans la population pédiatrique ne montrent pas de différences avec une plus grande expérience acquise dans la population générale.

Autres populations particulières

Depuis la mise sur le marché et lors des essais cliniques, la fréquence, le type et la sévérité des effets indésirables observés chez les patients âgés et chez les patients atteints de troubles rénaux ou hépatiques ne montrent pas de différences avec une plus grande expérience acquise dans la population générale.

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration :

Belgique

Agence fédérale des médicaments et des produits de santé
Division Vigilance
Boîte Postale 97
B-1000 Bruxelles Madou
Site internet : www.notifierunefetindesirable.be
e-mail : adr@afmps.be

Luxembourg

Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy ou Division de la pharmacie et des médicaments de la Direction de la santé
Site internet : www.guichet.lu/pharmacovigilance.

4.9 Surdosage

Pour les insulines, il n'existe pas de définition spécifique du surdosage. Cependant, une hypoglycémie peut évoluer par étapes successives si de trop fortes doses sont administrées par rapport aux besoins du patient :

- Les épisodes d'hypoglycémie modérée peuvent être traités par administration orale de glucose ou d'aliments sucrés. On conseille donc aux patients diabétiques d'avoir toujours sur eux des aliments sucrés.
- Les épisodes d'hypoglycémie sévère, avec perte de connaissance, peuvent être traités par administration intramusculaire ou sous-cutanée de glucagon (0,5 à 1 mg) par une personne formée à cet effet, ou par administration intraveineuse de glucose par les professionnels de santé. Si le patient ne répond pas au glucagon dans un délai de 10 à 15 minutes, du glucose devra être administré par voie intraveineuse. Dès que le patient a repris connaissance, une prise orale de glucides est recommandée afin de prévenir une rechute.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : médicaments utilisés dans le diabète. Insulines et analogues pour injection, combinaison d'un analogue à action intermédiaire ou lente et d'un analogue à action rapide. Code ATC : A10AD05.

NovoMix 30 est une suspension biphasique de 30 % d'insuline aspartate soluble (analogue de l'insuline humaine à action rapide) et de 70 % d'insuline aspartate protamine cristallisée (analogue de l'insuline humaine à action intermédiaire).

Mécanisme d'action et effets pharmacodynamiques

L'effet hypoglycémiant de l'insuline aspartate est dû à la liaison de l'insuline aux récepteurs des cellules musculaires et adipeuses, facilitant ainsi l'assimilation du glucose et à l'inhibition simultanée de la production hépatique de glucose.

NovoMix 30 est une insuline biphasique qui contient 30 % d'insuline aspartate soluble. Grâce à son délai d'action rapide, on peut l'administrer plus près des repas (de 0 à 10 minutes avant/après le repas) que l'insuline humaine soluble. La phase cristalline (70 %) est constituée d'insuline aspartate protamine cristallisée, dont le profil d'activité est similaire à celui de l'insuline humaine NPH.

Administré par voie sous-cutanée, NovoMix 30 commence à agir dans les 10 à 20 minutes qui suivent l'injection. Son effet maximum apparaît 1 à 4 heures après l'injection. Sa durée d'action peut atteindre 24 heures (Figure 1).

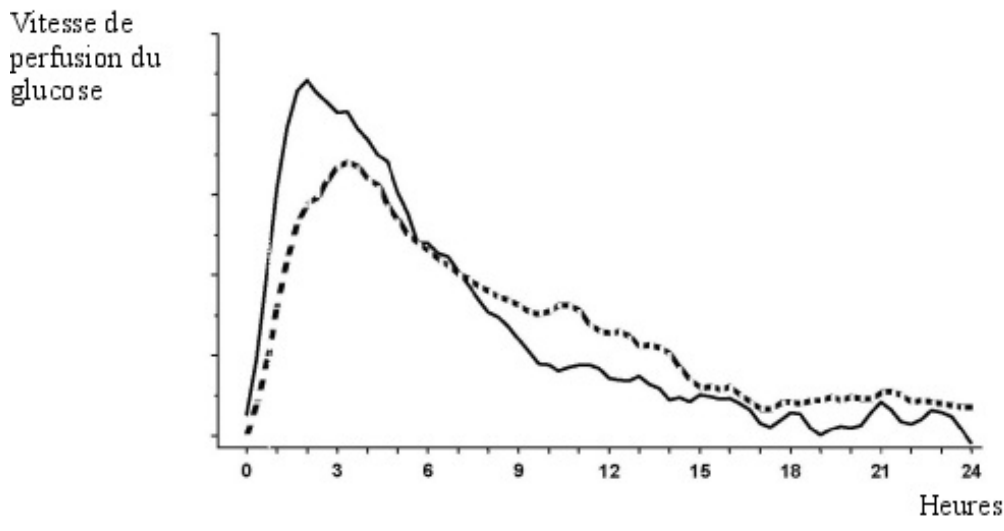


Figure 1 : Profil d'activité de NovoMix 30 (—) et de l'insuline humaine biphasique 30 (---) chez des sujets sains.

Efficacité et sécurité clinique

Lors d'un essai sur 3 mois effectué chez des patients atteints de diabète de type 1 et de type 2, NovoMix 30 a montré un contrôle de l'hémoglobine glycosylée similaire à celui associé au traitement avec l'insuline humaine biphasique 30. En termes molaires, l'insuline aspartate est équipotente à l'insuline humaine. NovoMix 30, administré avant le petit-déjeuner et avant le dîner (repas du soir), a permis d'obtenir une glycémie postprandiale plus basse en comparaison à l'insuline humaine biphasique 30 administrée après les deux repas (petit-déjeuner et dîner).

Une méta-analyse portant sur neuf études menées chez des patients diabétiques de type 1 et de type 2 a montré que la glycémie à jeun était plus élevée chez les patients traités par NovoMix 30 que chez les patients traités par insuline humaine biphasique 30.

Dans une étude, 341 patients diabétiques de type 2 ont été randomisés entre un traitement par NovoMix 30 seul ou en association avec la metformine, ou un traitement par la metformine en association à un sulfamide hypoglycémiant. Le critère primaire d'efficacité - c'est-à-dire le taux d'HbA_{1c} après 16 semaines de traitement - n'a pas été différent entre les patients traités par NovoMix 30 en association avec la metformine et les patients traités par la metformine en association à un sulfamide hypoglycémiant. Dans cette étude, 57 % des patients avaient une HbA_{1c} de départ supérieure à 9 %. Dans ce groupe de patients, le taux d'HbA_{1c} était significativement plus faible après traitement par NovoMix 30 en association à la metformine qu'après traitement par la metformine en association à un sulfamide hypoglycémiant.

Dans une étude, des patients diabétiques de type 2, insuffisamment contrôlés sous antidiabétiques oraux seuls, ont été randomisés entre un traitement par NovoMix 30 deux fois par jour (117 patients) ou un traitement par l'insuline glargine une fois par jour (116 patients). Après 28 semaines de traitement correspondant aux recommandations de doses décrites dans la rubrique 4.2, la réduction moyenne d'HbA_{1c} était de 2,8 % avec NovoMix 30 (moyenne d'HbA_{1c} à l'inclusion = 9,7 %). 66 % et 42 % des patients traités par NovoMix 30 ont atteint un taux d'HbA_{1c} inférieur à 7 % et 6,5 % respectivement, et la moyenne des glycémies à jeun a diminué d'environ 7 mmol/l (de 14,0 mmol/l à l'inclusion à 7,1 mmol/l).

Une méta-analyse réalisée chez des patients diabétiques de type 2 a montré que NovoMix 30, en comparaison à l'insuline humaine biphasique 30, diminuait le risque global de survenue d'épisodes hypoglycémiques nocturnes ainsi que les hypoglycémies majeures. Le risque global d'épisodes hypoglycémiques diurnes était augmenté chez les patients traités par NovoMix 30.

Population pédiatrique

Un essai clinique de 16 semaines comparant le contrôle glycémique post-prandial sous NovoMix 30 administré lors des repas versus insuline humaine/insuline humaine biphasique 30 administré lors des repas et insuline NPH au coucher a été réalisé chez 167 patients âgés de 10 ans à 18 ans. Le taux moyen d'HbA_{1c} est resté similaire tout au long de l'étude dans les deux groupes de traitement, et il n'y a pas eu de différence du taux d'hypoglycémie avec NovoMix 30 ou l'insuline humaine biphasique 30.

Dans un essai clinique en double aveugle et en cross-over (12 semaines de chaque traitement), mené sur une population plus restreinte (54 patients) et plus jeune (de 6 ans à 12 ans), le taux d'épisodes hypoglycémiques et l'augmentation de la glycémie post-prandiale étaient significativement plus faibles avec NovoMix 30 par rapport à l'insuline humaine biphasique 30. L'HbA_{1c} finale était significativement plus basse dans le groupe traité par l'insuline humaine biphasique 30 que dans le groupe NovoMix 30.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Absorption, distribution et élimination

La substitution de l'acide aminé proline par l'acide aspartique en position B28 de l'insuline asparte réduit la tendance à la formation d'hexamères comme ce qui est observé avec l'insuline humaine soluble. L'insuline asparte de la phase soluble de NovoMix 30 représente 30 % de l'insuline totale ; elle est absorbée plus rapidement à partir du tissu sous-cutané que la fraction soluble de l'insuline humaine biphasique. Les 70 % restants sont constitués d'insuline asparte protamine cristallisée sous forme de cristaux, dont le profil d'absorption prolongée est similaire à celui de l'insuline humaine NPH.

Avec NovoMix 30, la concentration maximale d'insuline sérique est en moyenne supérieure de 50 % à celle observée avec l'insuline humaine biphasique 30. En moyenne, le temps d'apparition de la concentration maximale est inférieur de moitié à celui de l'insuline humaine biphasique 30. Chez des volontaires sains, une concentration sérique maximale moyenne de 140 ± 32 pmol/l a été atteinte 60 minutes environ après injection sous-cutanée d'une dose de 0,20 unité/kg de poids corporel. La demi-vie moyenne ($t_{1/2}$) de NovoMix 30, qui reflète la vitesse d'absorption de la fraction liée à la protamine, était de 8 à 9 heures environ. Le retour aux concentrations sériques de départ s'est fait en 15 à 18 heures après injection sous-cutanée de la dose. Chez les patients diabétiques de type 2, la concentration maximale a été atteinte 95 minutes environ après injection de la dose et des concentrations bien supérieures à zéro ont été mesurées 14 heures au moins après l'administration.

Populations particulières

Les propriétés pharmacocinétiques de NovoMix 30 n'ont pas été étudiées chez les patients âgés ou chez les patients atteints de troubles rénaux ou hépatiques.

Population pédiatrique

Les propriétés pharmacocinétiques de NovoMix 30 n'ont pas été étudiées chez les enfants ou les adolescents. Cependant, les propriétés pharmacocinétiques et pharmacodynamiques de l'insuline asparte soluble ont été étudiées chez des enfants (6 à 12 ans) et des adolescents (13 à 17 ans) atteints de diabète de type 1. L'insuline asparte a été absorbée rapidement dans les deux groupes, avec un t_{max} équivalent à celui de l'adulte. Cependant, une variation de C_{max} a été observée en fonction de l'âge, ce qui souligne l'importance de l'ajustement individuel des doses d'insuline asparte.

5.3 Données de sécurité préclinique

Les données non cliniques issues des études conventionnelles de pharmacologie de sécurité, toxicologie en administration répétée, génotoxicité, et des fonctions de reproduction et de développement, n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme.

Lors des essais *in vitro* évaluant à la fois la liaison aux récepteurs de l'insuline et de l'IGF-1 et les effets sur la croissance cellulaire, l'insuline asparte s'est comportée de façon très similaire à l'insuline humaine. Les études ont aussi démontré que la dissociation de la liaison de l'insuline asparte sur le récepteur de l'insuline était équivalente à celle de l'insuline humaine.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Glycérol
Phénol
Métacrésol
Chlorure de zinc
Phosphate disodique dihydraté
Chlorure de sodium
Sulfate de protamine
Acide chlorhydrique (pour ajustement du pH)
Hydroxyde de sodium (pour ajustement du pH)
Eau pour préparations injectables

6.2 Incompatibilités

En l'absence d'études de compatibilité, ce médicament ne doit pas être mélangé à d'autres médicaments.

6.3 Durée de conservation

Avant ouverture : 2 ans.

En cours d'utilisation ou gardé sur soi en réserve : le produit peut être conservé pendant 4 semaines au maximum.

6.4 Précautions particulières de conservation

Avant ouverture : à conserver au réfrigérateur (entre 2°C et 8°C). Maintenir à distance de l'élément de refroidissement. Ne pas congeler.

NovoMix 30 Penfill

En cours d'utilisation ou gardé sur soi en réserve : à conserver à une température ne dépassant pas 30°C. Ne pas mettre au réfrigérateur. Ne pas congeler.

Conserver la cartouche dans l'emballage extérieur, à l'abri de la lumière.

NovoMix 30 FlexPen

En cours d'utilisation ou gardé sur soi en réserve : à conserver à une température ne dépassant pas 30°C. Ne pas mettre au réfrigérateur. Ne pas congeler.

Conserver le capuchon sur FlexPen, à l'abri de la lumière.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

NovoMix 30 Penfill

3 ml de suspension en cartouche (verre de type 1), munie d'un piston (bromobutyl) et d'un bouchon (bromobutyl/polyisoprène). La cartouche contient une bille de verre qui facilite la remise en suspension.

Boîtes de 5 et 10 cartouches. Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

NovoMix 30 FlexPen

3 ml de suspension en cartouche (verre de type 1), munie d'un piston (bromobutyl) et d'un bouchon (bromobutyl/polyisoprène) contenue dans un stylo prérempli multidose jetable en polypropylène. La cartouche contient une bille de verre qui facilite la remise en suspension.

Boîtes de 1 (avec ou sans aiguilles), 5 (sans aiguilles) et 10 (sans aiguilles) stylos préremplis. Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

Après avoir sorti NovoMix 30 Penfill ou NovoMix 30 FlexPen du réfrigérateur il est recommandé d'attendre que NovoMix 30 Penfill ou NovoMix 30 FlexPen arrive à température ambiante avant de remettre en suspension l'insuline comme précisé dans les instructions concernant la première utilisation.

Ne pas utiliser ce médicament si vous remarquez que le liquide remis en suspension n'est pas uniformément blanc, opaque et aqueux. Il est nécessaire de préciser au patient qu'il est important de remettre en suspension NovoMix 30 immédiatement avant de l'utiliser.

NovoMix 30 ne doit pas être utilisé s'il a été congelé.

Le patient sera averti du fait qu'il doit jeter l'aiguille après chaque injection.

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

Les aiguilles, les cartouches et les stylos préremplis ne doivent pas être partagés.

La cartouche ne doit pas être rereplie.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Novo Nordisk A/S
Novo Allé
DK-2880 Bagsværd
Danemark

8. NUMÉROS D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

NovoMix 30 Penfill
EU/1/00/142/004
EU/1/00/142/005

NovoMix 30 FlexPen
EU/1/00/142/009
EU/1/00/142/010
EU/1/00/142/023
EU/1/00/142/024
EU/1/00/142/025

9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation : 1^{er} août 2000
Date de dernier renouvellement : 2 juillet 2010

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

05/2023

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu>.