

## 1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

NovoRapid 100 unités/ml, solution injectable en flacon  
NovoRapid Penfill 100 unités/ml, solution injectable en cartouche  
NovoRapid FlexPen 100 unités/ml, solution injectable en stylo prérempli  
NovoRapid InnoLet 100 unités/ml, solution injectable en stylo prérempli  
NovoRapid FlexTouch 100 unités/ml, solution injectable en stylo prérempli  
NovoRapid PumpCart 100 unités /ml, solution injectable en cartouche

## 2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

### NovoRapid flacon

1 flacon contient 10 ml équivalent à 1 000 unités. 1 ml de solution contient 100 unités d'insuline aspartate\* (équivalent à 3,5 mg).

### NovoRapid Penfill

1 cartouche contient 3 ml équivalent à 300 unités. 1 ml de solution contient 100 unités d'insuline aspartate\* (équivalent à 3,5 mg).

### NovoRapid FlexPen/NovoRapid InnoLet/NovoRapid FlexTouch

1 stylo prérempli contient 3 ml équivalent à 300 unités. 1 ml de solution contient 100 unités d'insuline aspartate\* (équivalent à 3,5 mg).

### NovoRapid PumpCart

1 cartouche contient 1,6 ml, équivalent à 160 unités. 1 ml de solution contient 100 unités d'insuline aspartate\* (équivalent à 3,5 mg).

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

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

## 3. FORME PHARMACEUTIQUE

Solution injectable.

La solution est limpide, incolore et aqueuse.

## 4. INFORMATIONS CLINIQUES

## 4.1 Indications thérapeutiques

NovoRapid est indiqué dans le traitement du diabète de l'adulte, de l'adolescent et de l'enfant à partir de 1 an.

## 4.2 Posologie et mode d'administration

### Posologie

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

La posologie de NovoRapid dépend de chaque individu et est déterminée en fonction des besoins du patient. En règle générale, NovoRapid s'utilise en association avec une insuline à action intermédiaire ou prolongée. De plus, NovoRapid flacon et NovoRapid PumpCart peut être utilisé en perfusion sous-cutanée continue d'insuline (PSCI) dans une pompe.

NovoRapid flacon peut également être utilisé, par un médecin ou un autre membre du personnel médical, si l'administration par voie intraveineuse d'insuline aspartate est nécessaire.

Un contrôle glycémique et un ajustement de la dose de l'insuline sont recommandés afin d'obtenir un équilibre glycémique optimal.

Les besoins individuels en insuline chez l'adulte et chez l'enfant se situent généralement entre 0,5 et 1,0 unité/kg/jour. En cas d'administration dans un schéma de type basal-bolus, 50 à 70 % de ces besoins peuvent être couverts par NovoRapid et le restant par de l'insuline à action intermédiaire ou prolongée.

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)*

NovoRapid peut être utilisé chez les patients âgés.

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

#### *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 d'insuline aspartate de façon individuelle chez les patients présentant des troubles rénaux ou hépatiques.

#### *Population pédiatrique*

Chez les enfants et les adolescents âgés de 1 an et plus, NovoRapid peut être préféré à l'insuline humaine soluble dans le cas où un délai d'action rapide peut se révéler utile, comme par exemple, pour planifier les injections par rapport aux repas (voir rubriques 5.1 et 5.2).

La sécurité et l'efficacité de NovoRapid chez les enfants âgés de moins de 1 an n'ont pas été établies.

Aucune donnée n'est disponible.

### En remplacement d'autres insulines

Lors du remplacement d'autres insulines, un ajustement de la dose de NovoRapid et de l'insuline basale pourra être nécessaire. NovoRapid présente un délai d'action plus rapide et une durée d'action plus courte que l'insuline humaine soluble. En cas d'injection sous-cutanée dans la paroi abdominale, l'insuline commence à agir dans les 10 à 20 minutes qui suivent l'injection. Son effet maximal apparaît de 1 à 3 heures après injection. Sa durée d'action est de 3 à 5 heures.

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

NovoRapid est un analogue de l'insuline d'action rapide.

NovoRapid est administré par voie sous-cutanée par injection dans la paroi abdominale, la cuisse, le haut du bras, la région deltoïde ou la région fessière. Une rotation des sites d'injection devra toujours être effectuée au sein d'une même région afin de diminuer le risque de développer une lipodystrophie et une amyloïdose cutanée (voir rubriques 4.4 et 4.8). Une rotation des sites d'injection devra toujours être effectuée au sein d'une même région afin de diminuer le risque de développer une lipodystrophie. Une injection par voie sous-cutanée dans la paroi abdominale assure une absorption plus rapide que dans les autres sites d'injection. Quel que soit le site d'injection, le délai d'action de NovoRapid reste plus rapide que celui de l'insuline humaine soluble. 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.

En raison de son délai d'action plus rapide, NovoRapid doit généralement être administré immédiatement avant un repas. Si nécessaire, NovoRapid peut être injecté peu après un repas.

#### NovoRapid flacon / NovoRapid PumpCart

*Perfusion sous-cutanée continue d'insuline (PSCI)*

NovoRapid peut être administré par PSCI à l'aide d'une pompe à perfusion d'insuline. La PSCI doit être administrée dans la paroi abdominale. Les sites de perfusion doivent être alternés.

En cas d'utilisation dans une pompe à perfusion d'insuline, NovoRapid ne doit jamais être mélangé à une autre insuline.

Les patients traités par PSCI recevront des instructions détaillées sur l'utilisation de la pompe et utiliseront le réservoir et la tubulure adaptés à la pompe (voir rubrique 6.6). Le matériel de perfusion (tubulure et canule) doit être remplacé conformément aux instructions données dans la notice d'information jointe au matériel de perfusion.

Lorsque NovoRapid est administré par PSCI, le patient doit disposer d'un autre système d'administration d'insuline qu'il utilisera en cas de panne de la pompe.

#### NovoRapid flacon

##### *Voie intraveineuse*

Si nécessaire, NovoRapid peut être administré par voie intraveineuse par un médecin ou un autre membre du personnel médical.

Par voie intraveineuse, les systèmes de perfusion contenant NovoRapid 100 unités/ml à des concentrations d'insuline aspartate allant de 0,05 unité/ml à 1,0 unité/ml dans des solutés de perfusion de chlorure de sodium à 0,9 %, de dextrose à 5 %, ou de dextrose à 10 % avec 40 mmol/l de chlorure de potassium, restent stables à température ambiante pendant 24 heures dans une poche à perfusion en polypropylène.

Malgré leur stabilité dans le temps, une certaine quantité d'insuline s'adsorbera dès le départ à la poche à perfusion. La glycémie doit être contrôlée durant la perfusion d'insuline.

##### *Mélange de deux types d'insulines*

NovoRapid ne peut être mélangé qu'avec de l'insuline NPH (Neutral Protamine Hagedorn) dans une seringue pour une administration sous-cutanée. Lorsque NovoRapid est mélangé avec de l'insuline NPH, NovoRapid doit être prélevé en premier dans la seringue et la solution doit être injectée immédiatement après le mélange. Les mélanges d'insuline ne doivent pas être administrés par voie intraveineuse ou utilisés en perfusion sous-cutanée continue d'insuline dans une pompe.

##### *Administration avec une seringue*

Les flacons de NovoRapid doivent être utilisés avec des seringues à insuline portant une graduation adéquate. Voir aussi rubrique 6.2.

#### NovoRapid Penfill

##### *Administration avec un système d'administration d'insuline*

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

#### NovoRapid FlexPen

##### *Administration avec FlexPen*

NovoRapid FlexPen est un stylo prérempli (avec un code-couleur) conçu pour être utilisé avec les aiguilles à usage unique NovoFine ou NovoTwist d'une longueur maximale de 8 mm. FlexPen permet d'injecter 1 à 60 unités par paliers de 1 unité. NovoRapid FlexPen ne convient que pour les injections sous-cutanées. Si une administration au moyen d'une seringue ou une injection intraveineuse est nécessaire, il convient d'utiliser un flacon. Si une administration au moyen d'une pompe à perfusion est nécessaire, il convient d'utiliser un flacon ou NovoRapid PumpCart.

#### NovoRapid InnoLet

##### *Administration avec InnoLet*

NovoRapid InnoLet est un stylo prérempli conçu pour être utilisé avec les aiguilles NovoFine ou NovoTwist à usage unique d'une longueur maximale de 8 mm. InnoLet permet d'injecter 1 à 50 unités par paliers de 1 unité. NovoRapid InnoLet ne convient que pour les injections sous-cutanées. Si une administration au moyen d'une seringue ou une injection intraveineuse est nécessaire, il convient d'utiliser un flacon. Si une administration au moyen d'une pompe à perfusion est nécessaire, il convient d'utiliser un flacon ou NovoRapid PumpCart.

#### NovoRapid FlexTouch

##### *Administration avec FlexTouch*

NovoRapid FlexTouch est un stylo prérempli (avec un code-couleur) conçu pour être utilisé avec les aiguilles NovoFine ou NovoTwist à usage unique d'une longueur maximale de 8 mm. FlexTouch permet d'injecter 1 à 80 unités par paliers de 1 unité. NovoRapid FlexTouch ne convient que pour les injections sous-cutanées. Si une administration au moyen d'une seringue ou une injection intraveineuse est nécessaire, il convient d'utiliser un flacon. Si une administration au moyen d'une pompe à perfusion est nécessaire, il convient d'utiliser un flacon ou NovoRapid PumpCart.

#### NovoRapid PumpCart

##### *Administration par perfusion sous-cutanée continue d'insuline (PSCI)*

NovoRapid PumpCart est à utiliser uniquement avec une pompe à perfusion d'insuline conçue pour être utilisée avec cette cartouche, telles que les pompes à insuline Accu-Chek Insight et YpsoPump.

La PSCI doit être administrée dans la paroi abdominale. Les sites de perfusion doivent être alternés. NovoRapid PumpCart ne convient que pour les PSCI à l'aide d'une pompe à perfusion d'insuline. Si une administration au moyen d'une seringue ou une injection intraveineuse est nécessaire, il convient d'utiliser un flacon.

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

## 4.3 Contre-indications

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients (voir rubrique 6.1).

## 4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

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.

### NovoRapid PumpCart

#### *Mésusage de NovoRapid PumpCart*

NovoRapid PumpCart est à utiliser uniquement avec une pompe à insuline conçue pour être utilisée avec cette cartouche, telles que les pompes à insuline Accu-Chek Insight et YpsoPump. Il ne doit pas être utilisé avec d'autres dispositifs non conçus pour être utilisés avec NovoRapid PumpCart, car cela pourrait entraîner l'administration d'une dose incorrecte d'insuline et, par conséquent, une hyperglycémie ou une hypoglycémie.

### **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 éventuellement conduire à une acidocétose diabétique, potentiellement létale.

### **Hypoglycémie**

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

En particulier chez les enfants, il conviendra d'ajuster les doses d'insuline (plus particulièrement dans un schéma de type basal-bolus) en fonction de la prise alimentaire, des activités physiques et du taux de sucre dans le sang afin de minimiser le risque d'hypoglycémie.

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

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.

Compte-tenu du mécanisme d'action (pharmacodynamie) des analogues de l'insuline à action rapide, un épisode hypoglycémique peut survenir plus rapidement après l'injection de cette insuline qu'après l'injection d'une insuline humaine soluble.

Dans la mesure où NovoRapid doit être administré immédiatement avant ou après un repas, il faudra tenir compte de son délai d'action rapide chez les patients présentant des 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 les patients changent de type d'insuline, les symptômes précurseurs d'hypoglycémie peuvent être modifiés ou devenir moins prononcés que ceux survenus avec sa 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 NovoRapid en remplacement d'un autre type d'insuline pourront nécessiter une augmentation du nombre d'injections quotidiennes ou une modification de la dose par rapport à leurs insulines habituelles. Si un ajustement s'avère nécessaire, il pourra être effectué dès la première dose 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 NovoRapid.

### **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 et 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 NovoRapid 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 NovoRapid 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 NovoRapid et les autres insulines.

### Anticorps anti-insuline

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

NovoRapid (insuline asparte) peut être utilisé pendant la grossesse. Les données de deux essais cliniques randomisés contrôlés (322 et 27 femmes enceintes exposées) ne montrent pas d'effets délétères de l'insuline asparte sur la grossesse ou sur la santé du fœtus/nouveau-né en comparaison à l'insuline humaine (voir rubrique 5.1).

Chez la femme enceinte diabétique (diabète de type 1, diabète de type 2 ou diabète gestationnel), il est 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 généralement rapidement au niveau antérieur à la grossesse.

### Allaitement

L'administration de NovoRapid 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 NovoRapid.

### Fertilité

Les études de reproduction effectuées chez l'animal 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. 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 doit être évaluée.

#### 4.8 Effets indésirables

##### Résumé du profil de sécurité

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

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 la rubrique 4.8, Description de certains effets indésirables).

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 les classes de systèmes d'organes. Les catégories de fréquence sont définies selon les conventions suivantes : très fréquent ( $\geq 1/10$ ) ; fréquent ( $\geq 1/100, < 1/10$ ) ; peu fréquent ( $\geq 1/1\ 000, < 1/100$ ) ; rare ( $\geq 1/10\ 000, < 1/1\ 000$ ) ; 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 – Réactions au site d'injection
	Peu fréquent – Œdème

\* voir la rubrique 4.8, 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 engager 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 présentant des 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](http://www.notifierunefetindesirable.be)  
e-mail : [adr@afmps.be](mailto: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](http://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 un médecin ou un autre professionnel 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, d'action rapide. Code ATC : A10AB05.

### Mécanisme d'action et effets pharmacodynamiques

L'effet hypoglycémiant de l'insuline asparte 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.

NovoRapid possède un délai d'action plus rapide que l'insuline humaine soluble ; de plus, la glycémie se maintient à des valeurs plus basses dans les quatre heures qui suivent le repas. Après injection sous-cutanée, la durée d'action de NovoRapid est inférieure à celle de l'insuline humaine soluble.

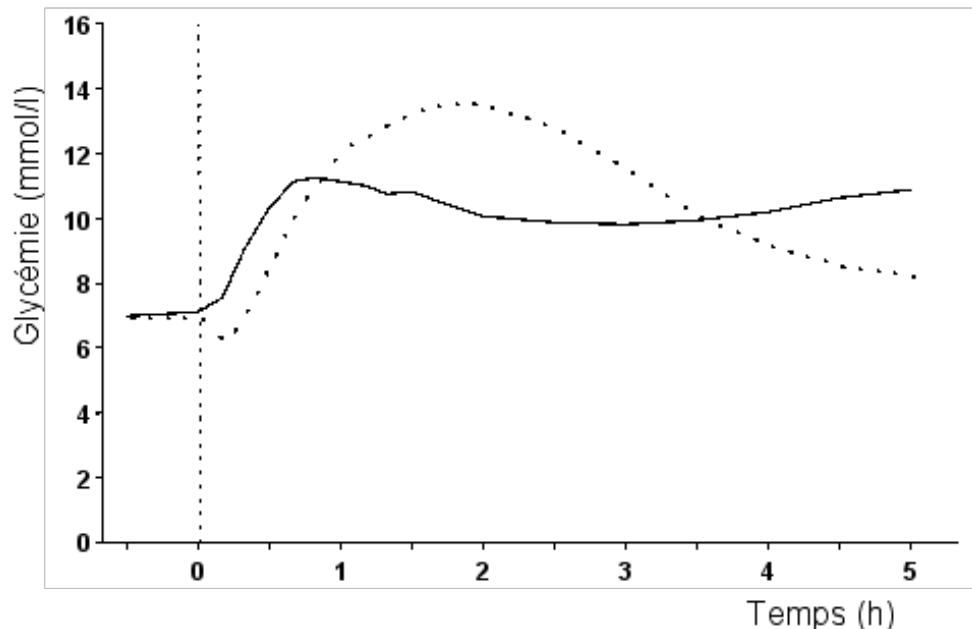


Fig. 1. Glycémie après injection d'une dose unique de NovoRapid immédiatement avant un repas (courbe pleine) ou d'insuline humaine soluble 30 minutes avant un repas (courbe en pointillés) chez des patients diabétiques de type 1.

Administré par voie sous-cutanée, NovoRapid commence à agir dans les 10 à 20 minutes après l'injection. Son effet maximum apparaît de 1 à 3 heures après l'injection. Sa durée d'action est de 3 à 5 heures.

### Efficacité clinique

Chez des patients diabétiques de type 1, les essais cliniques ont montré que la glycémie postprandiale avec NovoRapid était inférieure à celle obtenue avec l'insuline humaine soluble (Fig. 1). Lors de deux essais à long terme réalisés en ouvert chez des patients diabétiques de type 1 incluant respectivement 1 070 et 884 patients, NovoRapid a réduit les concentrations d'hémoglobine glyquée de 0,12 % [IC 95 % : 0,03 ; 0,22] et de 0,15 % [IC 95 % : 0,05 ; 0,26] par rapport à l'insuline humaine ; la significativité clinique limitée de ces résultats n'est pas démontrée.

Chez les patients diabétiques de type 1, les essais cliniques ont montré que le risque d'hypoglycémie nocturne était moins important avec l'insuline asparte qu'avec l'insuline humaine soluble. Le risque d'hypoglycémie diurne n'augmente pas de façon significative.

En termes molaires, l'insuline asparte est équipotente à l'insuline humaine soluble.

### Populations particulières

#### Sujets âgés ( $\geq 65$ ans)

Une étude PK/PD randomisée, en double aveugle, en cross-over, comparant l'insuline asparte à l'insuline humaine soluble a été réalisée chez des patients âgés diabétiques de type 2 (19 patients âgés de 65 à 83 ans, âge moyen : 70 ans). Les différences relatives de propriétés pharmacodynamiques (Vitesse de Perfusion du Glucose<sub>max</sub>, ASC<sub>VP<sub>G</sub></sub>, 0-120 min) entre l'insuline asparte et l'insuline humaine soluble chez les sujets âgés étaient similaires à celles observées chez les patients sains et les patients diabétiques plus jeunes.

#### Population pédiatrique

Un essai clinique comparant l'insuline humaine soluble administrée en préprandial à l'insuline asparte administrée en postprandial a été réalisé chez des enfants en bas âge (20 patients âgés de 2 à moins de 6 ans dont 4 âgés de moins de 4 ans, étude de 12 semaines) et une étude de PK/PD en dose unique a été réalisée chez des enfants (6 à 12 ans) et des adolescents (13 à 17 ans). Le profil pharmacodynamique de l'insuline asparte était similaire chez les enfants et les adultes.

L'efficacité et la sécurité de NovoRapid administré comme insuline bolus en association avec l'insuline détémir ou avec l'insuline dégludec comme insuline basale ont été étudiées pendant 12 mois, dans deux essais cliniques randomisés contrôlés chez des adolescents et des enfants âgés de 1 an à 18 ans (n=712). Ces essais ont inclus 167 enfants âgés de 1 à 5 ans, 260 enfants âgés de 6 à 11 ans et 285 enfants âgés de 12 à 17 ans. Les améliorations observées de l'HbA<sub>1c</sub> et des profils de sécurité étaient comparables entre tous les groupes d'âge.

#### Grossesse

Un essai clinique comparant la sécurité et l'efficacité de l'insuline asparte versus l'insuline humaine dans le traitement du diabète de type 1 chez la

femme enceinte (322 femmes enceintes exposées (insuline aspartate : 157 ; insuline humaine : 165)) n'a pas montré d'effets délétères de l'insuline aspartate sur la grossesse ou sur la santé du fœtus/nouveau-né. Par ailleurs, un essai clinique comparant l'insuline aspartate et l'insuline humaine mené chez 27 femmes présentant un diabète gestationnel (insuline aspartate : 14 ; insuline humaine : 13) a montré des profils de sécurité similaires entre les traitements.

## 5.2 Propriétés pharmacocinétiques

### Absorption, distribution et élimination

La substitution de l'acide aminé proline par de l'acide aspartique en position B28 réalisée sur NovoRapid réduit la tendance à la formation d'hexamères observée avec l'insuline humaine soluble. NovoRapid est donc absorbé plus rapidement que l'insuline humaine soluble à partir du tissu sous-cutané.

En moyenne, le temps d'apparition de la concentration maximale est inférieur de moitié à celui de l'insuline humaine soluble. Chez des patients présentant un diabète de type 1, une concentration plasmatique maximale moyenne de  $492 \pm 256$  pmol/l a été observée 40 minutes (écart interquartile : 30–40) après injection sous-cutanée d'une dose de 0,15 unité/kg de poids corporel. Le retour aux concentrations d'insuline de départ s'est fait en 4 à 6 heures environ après l'injection. Une vitesse d'absorption légèrement plus lente a été observée chez les patients présentant un diabète de type 2, se traduisant par une  $C_{max}$  inférieure ( $352 \pm 240$  pmol/l) et un  $t_{max}$  retardé à 60 minutes (écart interquartile : 50–90). La variabilité intra-individuelle du temps d'apparition de la concentration maximale est significativement moins importante pour NovoRapid que pour l'insuline humaine soluble ; par contre, la variabilité intra-individuelle de la  $C_{max}$  est plus importante avec NovoRapid.

### Populations particulières

#### *Sujets âgés ( $\geq 65$ ans)*

Les différences relatives de propriétés pharmacocinétiques entre l'insuline aspartate et l'insuline humaine soluble chez les patients âgés diabétiques de type 2 (65 à 83 ans, âge moyen : 70 ans) étaient similaires à celles observées chez les patients sains et les patients diabétiques plus jeunes. Une diminution du taux d'absorption a été observée chez les sujets âgés, induisant un  $t_{max}$  retardé (82 minutes (écart interquartile : 60–120)), alors que la  $C_{max}$  était similaire à celle observée chez les patients diabétiques de type 2 plus jeunes et légèrement plus basse que chez les patients diabétiques de type 1.

#### *Insuffisance hépatique*

Une étude de pharmacocinétique à dose unique d'insuline aspartate a été réalisée chez 24 sujets ayant une fonction hépatique normale à sévèrement altérée. Chez les patients ayant une insuffisance hépatique, le taux d'absorption était diminué et plus variable, induisant un  $t_{max}$  retardé de 50 min environ chez les patients ayant une fonction hépatique normale à 85 min environ chez les patients avec des troubles hépatiques modérés à sévères. L'ASC, la  $C_{max}$  et la CL/F étaient similaires chez les patients ayant une fonction hépatique diminuée en comparaison aux patients ayant une fonction hépatique normale.

#### *Insuffisance rénale*

Une étude de pharmacocinétique à dose unique d'insuline aspartate a été réalisée chez 18 sujets ayant une fonction rénale normale à sévèrement altérée. Aucun effet apparent de la clairance de la créatinine sur les valeurs de l'ASC, la  $C_{max}$ , la CL/F et le  $t_{max}$  de l'insuline aspartate n'a été mis en évidence. Les données sont limitées chez les patients ayant une insuffisance rénale sévère à modérée. Les patients ayant une insuffisance rénale nécessitant un traitement par dialyse n'ont pas été étudiés.

#### *Population pédiatrique*

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

## 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 aspartate s'est comportée de façon très similaire à l'insuline humaine. Les études ont également montré que la dissociation de la liaison de l'insuline aspartate sur le récepteur à l'insuline était identique 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  
Acide chlorhydrique (pour ajustement du pH)  
Hydroxyde de sodium (pour ajustement du pH)  
Eau pour préparations injectables

## 6.2 Incompatibilités

Certaines substances mélangées à NovoRapid peuvent entraîner une dégradation de l'insuline asparte.  
Ce médicament ne doit pas être diluée ou mélangé à d'autres médicaments, excepté pour le mélange avec l'insuline NPH (Neutral Protamine Hagedorn) dans une seringue pour une administration sous-cutanée ou avec les liquides de perfusion décrits dans la rubrique 4.2.

## 6.3 Durée de conservation

Avant ouverture : 30 mois.

NovoRapid flacon / NovoRapid Penfill / NovoRapid FlexPen / NovoRapid InnoLet / NovoRapid FlexTouch

En cours d'utilisation ou gardé sur soi en réserve : le produit doit être conservé pendant 4 semaines au maximum. À conserver à une température ne dépassant pas 30°C.

NovoRapid PumpCart

En cours d'utilisation ou gardé sur soi en réserve : NovoRapid PumpCart peut être gardé sur soi en réserve jusqu'à 2 semaines à une température ne dépassant pas 30°C. Par la suite, NovoRapid PumpCart peut être utilisé dans une pompe à perfusion d'insuline conçue pour être utilisée avec cette cartouche, telles que les pompes à insuline Accu-Chek Insight et YpsoPump jusqu'à 7 jours à une température ne dépassant pas 37°C.

## 6.4 Précautions particulières de conservation

Pour les conditions de conservation du médicament, voir rubrique 6.3.

Avant ouverture : à conserver au réfrigérateur (entre 2°C et 8°C). Ne pas congeler.

NovoRapid flacon / NovoRapid 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 le flacon / la cartouche dans l'emballage extérieur afin de le / la protéger de la lumière.

NovoRapid FlexPen/NovoRapid FlexTouch

En cours d'utilisation ou gardé sur soi en réserve : à conserver à une température ne dépassant pas 30°C. Peut être conservé au réfrigérateur (entre 2°C et 8°C). Ne pas congeler.

Conserver le capuchon du stylo sur le stylo afin de le protéger de la lumière.

NovoRapid InnoLet

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 du stylo sur le stylo afin de le protéger de la lumière.

NovoRapid PumpCart

En cours d'utilisation ou gardé sur soi en réserve : à conserver à une température ne dépassant pas 37°C (en cours d'utilisation) ou à une température ne dépassant pas 30°C (gardé sur soi en réserve). Ne pas mettre au réfrigérateur. Ne pas congeler.

Conserver la cartouche dans l'emballage extérieur afin de la protéger de la lumière.

## 6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

NovoRapid flacon

10 ml de solution en flacon (verre de type 1), obturé par un disque (caoutchouc bromobutyle/polyisoprène) et une capsule de protection inviolable en plastique.

Boîtes de 1 ou 5 flacons de 10 ml ou emballage multiple contenant 5 boîtes de 1 flacon de 10 ml. Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

NovoRapid Penfill

3 ml de solution en cartouche (verre de type 1), munie d'un piston (bromobutyle) et d'une fermeture en caoutchouc (bromobutyle/polyisoprène).

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

NovoRapid FlexPen

3 ml de solution en cartouche (verre de type 1), munie d'un piston (bromobutyle) et d'une fermeture en caoutchouc (bromobutyle/polyisoprène) dans un stylo injecteur multidose prérempli jetable en polypropylène.

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

NovoRapid InnoLet

3 ml de solution en cartouche (verre de type 1), munie d'un piston (bromobutyle) et d'une fermeture en caoutchouc (bromobutyle/polyisoprène) dans un stylo injecteur multidose prérempli jetable en polypropylène.

Boîtes de 1, 5 ou 10 stylos préremplis. Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

NovoRapid FlexTouch

3 ml de solution en cartouche (verre de type 1), munie d'un piston (bromobutyle) et d'une fermeture en caoutchouc (bromobutyle/polyisoprène) dans un stylo injecteur multidose prérempli jetable en polypropylène.

Boîtes de 1 (avec ou sans aiguilles), 5 (sans aiguilles) ou emballage multiple de 2 boîtes de 5 (sans aiguilles) stylos préremplis de 3 ml. Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

NovoRapid PumpCart

1,6 ml de solution en cartouche (verre de type 1), munie d'un piston (bromobutyle) et d'une fermeture en caoutchouc (bromobutyle/polyisoprène).

Boîte de 5 cartouches et emballage multiple contenant 25 cartouches (5 boîtes de 5). Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

## 6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

Ne pas utiliser ce médicament si vous remarquez que la solution n'est pas limpide, incolore et aqueuse.

NovoRapid 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 seringues, les cartouches, les stylos préremplis et le matériel de perfusion ne doivent pas être partagés.

La cartouche ne doit pas être rereplie.

### NovoRapid flacon

NovoRapid peut être utilisé avec une pompe à perfusion d'insuline (PCSI), comme décrit dans la rubrique 4.2. Les tubulures dont le revêtement interne est en polyéthylène ou polyoléfine ont été évaluées et sont compatibles avec l'utilisation d'une pompe.

### NovoRapid PumpCart

NovoRapid PumpCart est une cartouche préremplie prête à être utilisée directement dans la pompe à perfusion d'insuline. Pour les instructions d'utilisation détaillées, consulter la notice.

Pour garantir l'administration de la dose correcte d'insuline, NovoRapid PumpCart ne doit pas être utilisé dans un stylo injecteur d'insuline.

NovoRapid PumpCart est à utiliser uniquement avec une pompe à perfusion d'insuline conçue pour cette cartouche, telles que les pompes à insuline Accu-Chek Insight ou YpsoPump, comme décrit dans la rubrique 4.2. Les tubulures dont le revêtement interne est en polyéthylène ou polyoléfine ont été évaluées et sont compatibles avec l'utilisation d'une pompe.

## 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

NovoRapid flacon  
EU/1/99/119/001  
EU/1/99/119/008  
EU/1/99/119/015

NovoRapid Penfill  
EU/1/99/119/003  
EU/1/99/119/006

NovoRapid FlexPen  
EU/1/99/119/009  
EU/1/99/119/010  
EU/1/99/119/011  
EU/1/99/119/017  
EU/1/99/119/018

NovoRapid InnoLet  
EU/1/99/119/012  
EU/1/99/119/013  
EU/1/99/119/014

NovoRapid FlexTouch  
EU/1/99/119/019  
EU/1/99/119/020  
EU/1/99/119/021  
EU/1/99/119/022  
EU/1/99/119/023

NovoRapid PumpCart  
EU/1/99/119/024  
EU/1/99/119/025

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

Date de première autorisation : 7 septembre 1999  
Date de dernier renouvellement : 30 avril 2009

## 10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

03/2023

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