

ANNEXE I

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

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 aspartate, 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 débiter 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, une 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 ($\geq 1/10$) ; 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 – Œdème
	Peu fréquent – Réactions au site d'injection

* voir Description de certains effets indésirables

† EI 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 lipoatrophie) 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 – voir [Annexe V](#).

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 asparte soluble (analogue de l'insuline humaine à action rapide) et de 70 % d'insuline asparte protamine cristallisée (analogue de l'insuline humaine à action intermédiaire).

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.

NovoMix 30 est une insuline biphasique qui contient 30 % d'insuline asparte 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 asparte 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).

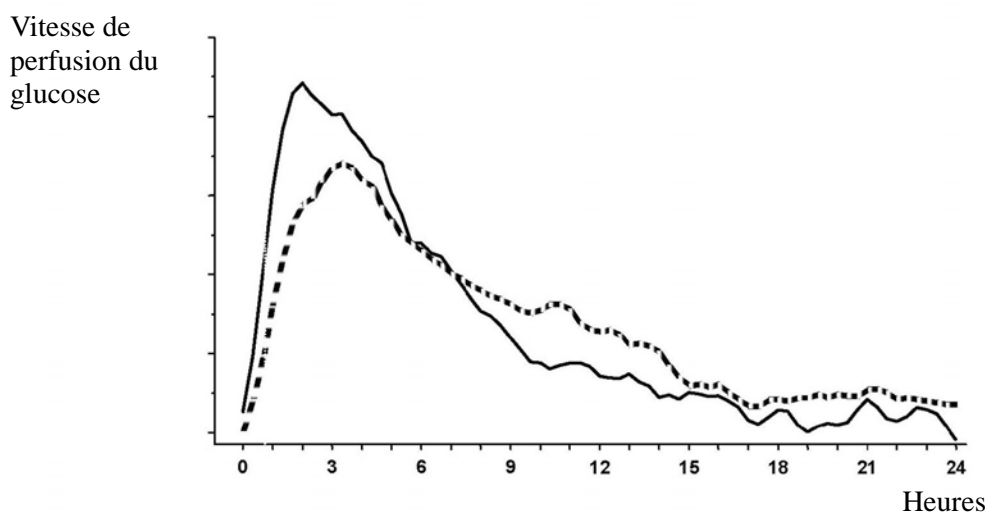


Figure 1 : Profil d'activité de NovoMix 30 (—) et de l'insuline humaine biphasique 30 (---) chez des sujets sains.

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 asparte 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 faible 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 aspartate 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 aspartate 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 aspartate.

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 aussi démontré que la dissociation de la liaison de l'insuline aspartate 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 remplie.

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 RENOUELEMENT 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

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

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

NovoMix 50 Penfill 100 unités/ml, suspension injectable en cartouche
NovoMix 50 FlexPen 100 unités/ml, suspension injectable en stylo prérempli

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

NovoMix 50 Penfill

1 ml de suspension contient 100 unités d'insuline asparte* soluble/insuline asparte* protamine cristallisée dans un rapport de 50/50 (soit 3,5 mg). 1 cartouche contient 3 ml soit 300 unités.

NovoMix 50 FlexPen

1 ml de suspension contient 100 unités d'insuline asparte* soluble/insuline asparte* protamine cristallisée dans un rapport de 50/50 (soit 3,5 mg). 1 stylo prérempli contient 3 ml soit 300 unités.

* L'insuline asparte 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 50 est indiqué dans le traitement du diabète de l'adulte.

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 50 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.

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 50.

Chez les patients diabétiques de type 2, NovoMix 50 peut être administré seul ou en association avec la metformine lorsque la glycémie est insuffisamment contrôlée par la metformine seule.

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

Il est nécessaire d'intensifier le contrôle glycémique et d'ajuster la dose de l'insuline asparte de façon individuelle chez les patients âgés (≥ 65 ans) et chez les patients atteints de troubles rénaux ou hépatiques.

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

Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité de NovoMix 50 chez les enfants âgés de moins de 18 ans n'ont pas été établies.

Aucune donnée n'est disponible.

En remplacement d'autres insulines

Le remplacement d'une insuline par NovoMix 50 peut nécessiter une adaptation de la dose et des horaires d'administration. 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 50 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 50/50.

NovoMix 50 doit être administré par voie sous-cutanée **uniquement**.

NovoMix 50 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 50 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 50 a un délai d'action plus rapide que l'insuline humaine biphasique et doit généralement être administré immédiatement avant un repas. Si nécessaire, NovoMix 50 peut être injecté peu après un repas.

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

NovoMix 50 Penfill

Administration avec un système d'administration d'insuline

NovoMix 50 Penfill est conçu pour être utilisé avec les systèmes d'administration d'insuline Novo Nordisk et les aiguilles NovoFine ou NovoTwist. NovoMix 50 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 50 FlexPen

Administration avec FlexPen

NovoMix 50 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 50 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 50 ne doit pas être administré par voie intraveineuse en raison du risque d'hypoglycémie sévère. L'administration intramusculaire doit être évitée. NovoMix 50 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).

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.

Comme NovoMix 50 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 50 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 50.

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, 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 50 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 50 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 50.

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 ($\geq 1/10$) ; 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 – Œdème
	Peu fréquent – Réactions au site d'injection

* voir Description de certains effets indésirables

† EI 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 asparte et ceux traités par l'insuline humaine.

Affections de la peau et du tissu sous-cutané :

La lipodystrophie (notamment la lipohypertrophie, la lipoatrophie) 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

La sécurité et l'efficacité de NovoMix 50 chez les enfants âgés de moins de 18 ans n'ont pas été établies. Aucune donnée n'est disponible.

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 – voir [Annexe V](#)**.

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 50 est une suspension biphasique de 50 % d'insuline asparte soluble (analogue de l'insuline humaine à action rapide) et de 50 % d'insuline asparte protamine cristallisée (analogue de l'insuline humaine à action intermédiaire).

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.

NovoMix 50 est une insuline biphasique qui contient 50 % d'insuline asparte 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 (50 %) est constituée d'insuline asparte protamine cristallisée, dont le profil d'activité est similaire à celui de l'insuline humaine NPH.

Administré par voie sous-cutanée, NovoMix 50 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 est de 14 à 24 heures (Figure 1).

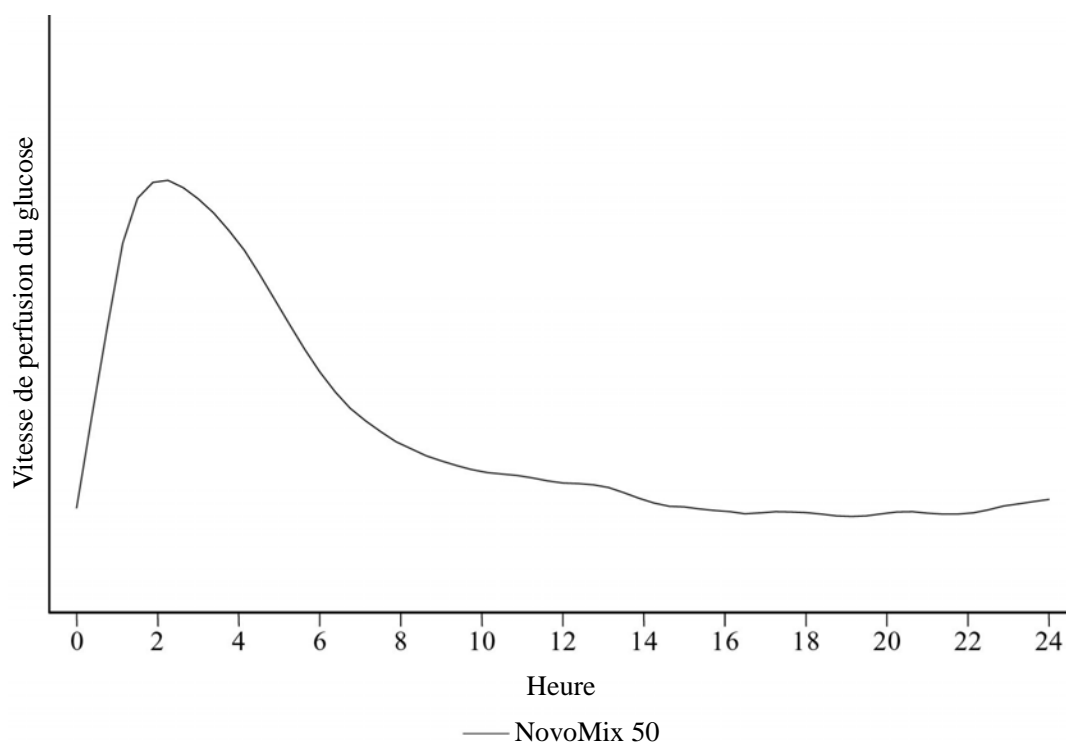


Figure 1 : Profil d'activité de NovoMix 50 chez des sujets sains caucasiens.

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

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 50 représente 50 % 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 50 % 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.

Chez des volontaires sains, une concentration sérique maximale moyenne de 445 ± 135 pmol/l a été atteinte 60 minutes environ après injection sous-cutanée d'une dose de 0,30 unité/kg de poids corporel. Chez les patients diabétiques de type 2, la concentration maximale a été atteinte 95 minutes environ après injection de la dose.

Populations particulières

Les propriétés pharmacocinétiques de NovoMix 50 n'ont pas été étudiées chez les enfants, les patients âgés ou chez les patients atteints de troubles rénaux ou hépatiques.

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 50 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 50 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 50 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 1, 5 et 10 cartouches. Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

NovoMix 50 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, 5 et 10 stylos préremplis. Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

Après avoir sorti NovoMix 50 Penfill ou NovoMix 50 FlexPen du réfrigérateur il est recommandé d'attendre que NovoMix 50 Penfill ou NovoMix 50 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 50 immédiatement avant de l'utiliser.

NovoMix 50 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 remplie.

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 50 Penfill

EU/1/00/142/011

EU/1/00/142/012

EU/1/00/142/013

NovoMix 50 FlexPen

EU/1/00/142/014

EU/1/00/142/015

EU/1/00/142/016

9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUELEMENT 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

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

ANNEXE II

- A. FABRICANTS DE LA SUBSTANCE ACTIVE D'ORIGINE BIOLOGIQUE ET FABRICANTS RESPONSABLES DE LA LIBÉRATION DES LOTS**
- B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION**
- C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**
- D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT**

A. FABRICANTS DE LA SUBSTANCE ACTIVE D'ORIGINE BIOLOGIQUE ET FABRICANTS RESPONSABLES DE LA LIBÉRATION DES LOTS

Nom et adresse des fabricants de la substance active d'origine biologique

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

Novo Nordisk A/S
Hallas Allé
DK-4400 Kalundborg
Danemark

Nom et adresse des fabricants responsables de la libération des lots

NovoMix 30 Penfill et NovoMix 30 FlexPen :

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

Novo Nordisk Production SAS
45, Avenue d'Orléans
F-28000 Chartres
France

NovoMix 50 Penfill et NovoMix 50 FlexPen :

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

Le nom et l'adresse du fabricant responsable de la libération du lot concerné doivent figurer sur la notice du médicament.

B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION

Médicament soumis à prescription médicale.

C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

• **Rapports périodiques actualisés de sécurité (PSUR)**

Les exigences relatives à la soumission des PSUR pour ce médicament sont définies dans la liste des dates de référence pour l'Union (liste EURD) prévue à l'article 107 quater, paragraphe 7, de la directive 2001/83/CE et ses actualisations publiées sur le portail web européen des médicaments.

D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT

• Plan de Gestion des Risques (PGR)

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché réalise les activités de pharmacovigilance et interventions requises décrites dans le PGR adopté et présenté dans le Module 1.8.2 de l'autorisation de mise sur le marché, ainsi que toutes actualisations ultérieures adoptées du PGR.

De plus, un PGR actualisé doit être soumis :

- à la demande de l'Agence européenne des médicaments ;
- dès lors que le système de gestion des risques est modifié, notamment en cas de réception de nouvelles informations pouvant entraîner un changement significatif du profil bénéfice/risque, ou lorsqu'une étape importante (pharmacovigilance ou réduction du risque) est franchie.

ANNEXE III
ÉTIQUETAGE ET NOTICE

A. ÉTIQUETAGE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR**EMBALLAGE EXTÉRIEUR (CARTOUCHE. Penfill)****1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

NovoMix 30 Penfill 100 unités/ml
Suspension injectable en cartouche
30 % d'insuline aspartate soluble et 70 % d'insuline aspartate cristallisée avec de la protamine

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE ACTIVE

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

3. LISTE DES EXCIPIENTS

glycérol, phénol, métacrésol, chlorure de zinc, phosphate disodique dihydraté, chlorure de sodium, sulfate de protamine, acide chlorhydrique/hydroxyde de sodium pour l'ajustement du pH et eau pour préparations injectables

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Suspension injectable

5 cartouches de 3 ml
10 cartouches de 3 ml

5. MODE ET VOIE D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation
Voie sous-cutanée

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants

7. AUTRES MISES EN GARDE SPÉCIALES, SI NÉCESSAIRE

Remettre en suspension conformément aux instructions
N'utiliser le liquide remis en suspension que s'il est uniformément blanc, opaque et aqueux
Réservé à l'utilisation par un seul patient

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP
En cours d'utilisation : à utiliser dans les 4 semaines

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

Avant ouverture : à conserver au réfrigérateur (entre 2°C et 8°C)

En cours d'utilisation : ne pas mettre au réfrigérateur. À conserver à une température ne dépassant pas 30°C

Ne pas congeler

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

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

Jeter l'aiguille après chaque injection

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

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

12. NUMÉROS D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/00/142/004 5 cartouches de 3 ml

EU/1/00/142/005 10 cartouches de 3 ml

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

Médicament soumis à prescription médicale

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

NovoMix 30 Penfill

17. IDENTIFIANT UNIQUE – CODE-BARRES 2D

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE – DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC
SN
NN

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS
PRIMAIRES**

ÉTIQUETTE (CARTOUCHE. Penfill)

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT ET VOIE D'ADMINISTRATION

NovoMix 30 Penfill 100 unités/ml
Suspension injectable
30 % d'insuline asparte soluble et 70 % d'insuline asparte cristallisée avec de la protamine
Voie SC

2. MODE D'ADMINISTRATION

Remettre en suspension conformément aux instructions
Penfill

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP

4. NUMÉRO DU LOT

Lot

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITÉ

3 ml

6. AUTRES

Novo Nordisk A/S

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

EMBALLAGE EXTÉRIEUR (STYLO PRÉREMPLI. FlexPen)

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

NovoMix 30 FlexPen 100 unités/ml
Suspension injectable en stylo prérempli
30 % d'insuline asparte soluble et 70 % d'insuline asparte cristallisée avec de la protamine

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE ACTIVE

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

3. LISTE DES EXCIPIENTS

glycérol, phénol, métacrésol, chlorure de zinc, phosphate disodique dihydraté, chlorure de sodium, sulfate de protamine, acide chlorhydrique/hydroxyde de sodium pour l'ajustement du pH et eau pour préparations injectables

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Suspension injectable

1 stylo prérempli de 3 ml
5 stylos préremplis de 3 ml
10 stylos préremplis de 3 ml
1 stylo prérempli de 3 ml + 7 aiguilles NovoFine
1 stylo prérempli de 3 ml + 7 aiguilles NovoTwist

5. MODE ET VOIE D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation
Voie sous-cutanée
Les aiguilles ne sont pas incluses

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants

7. AUTRES MISES EN GARDE SPÉCIALES, SI NÉCESSAIRE

Remettre en suspension conformément aux instructions
N'utiliser le liquide remis en suspension que s'il est uniformément blanc, opaque et aqueux
Réservé à l'utilisation par un seul patient
Conçu pour être utilisé avec les aiguilles NovoFine ou NovoTwist à usage unique d'une longueur maximale de 8 mm

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP
En cours d'utilisation : à utiliser dans les 4 semaines

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

Avant ouverture : à conserver au réfrigérateur (entre 2°C et 8°C)
En cours d'utilisation : ne pas mettre au réfrigérateur. À conserver à une température ne dépassant pas 30°C
Ne pas congeler
Conserver le capuchon sur le stylo, à l'abri de la lumière

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

Jeter l'aiguille après chaque injection

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

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

12. NUMÉROS D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/00/142/023 1 stylo de 3 ml
EU/1/00/142/009 5 stylos de 3 ml
EU/1/00/142/010 10 stylos de 3 ml
EU/1/00/142/024 1 stylo de 3 ml et 7 aiguilles NovoFine
EU/1/00/142/025 1 stylo de 3 ml et 7 aiguilles NovoTwist

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

Médicament soumis à prescription médicale

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

NovoMix 30 FlexPen

17. IDENTIFIANT UNIQUE – CODE-BARRES 2D

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE – DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC
SN
NN

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS
PRIMAIRES**

ÉTIQUETTE DU STYLO (STYLO PRÉREMPLI. FlexPen)

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT ET VOIE D'ADMINISTRATION

NovoMix 30 FlexPen 100 unités/ml
Suspension injectable
30 % d'insuline asparte soluble et 70 % d'insuline asparte cristallisée avec de la protamine
Voie SC

2. MODE D'ADMINISTRATION

Remettre en suspension conformément aux instructions
FlexPen

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP

4. NUMÉRO DU LOT

Lot

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITÉ

3 ml

6. AUTRES

Novo Nordisk A/S

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR**EMBALLAGE EXTÉRIEUR (CARTOUCHE. Penfill)****1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

NovoMix 50 Penfill 100 unités/ml
Suspension injectable en cartouche
50 % d'insuline aspartate soluble et 50 % d'insuline aspartate cristallisée avec de la protamine

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE ACTIVE

1 ml de suspension contient 100 unités d'insuline aspartate soluble/insuline aspartate cristallisée avec de la protamine dans un rapport de 50/50 (soit 3,5 mg). 1 cartouche contient 3 ml soit 300 unités,

3. LISTE DES EXCIPIENTS

glycérol, phénol, métacrésol, chlorure de zinc, phosphate disodique dihydraté, chlorure de sodium, sulfate de protamine, acide chlorhydrique/hydroxyde de sodium pour l'ajustement du pH et eau pour préparations injectables

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Suspension injectable
1 cartouche de 3 ml
5 cartouches de 3 ml
10 cartouches de 3 ml

5. MODE ET VOIE D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation
Voie sous-cutanée

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants

7. AUTRES MISES EN GARDE SPÉCIALES, SI NÉCESSAIRE

Remettre en suspension conformément aux instructions
N'utiliser le liquide remis en suspension que s'il est uniformément blanc, opaque et aqueux
Réservé à l'utilisation par un seul patient

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

En cours d'utilisation : à utiliser dans les 4 semaines

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

Avant ouverture : à conserver au réfrigérateur (entre 2°C et 8°C)

En cours d'utilisation : ne pas mettre au réfrigérateur. À conserver à une température ne dépassant pas 30°C

Ne pas congeler

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

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

Jeter l'aiguille après chaque injection

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

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

12. NUMÉROS D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/00/142/011 1 cartouche de 3 ml

EU/1/00/142/012 5 cartouches de 3 ml

EU/1/00/142/013 10 cartouches de 3 ml

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

Médicament soumis à prescription médicale

15. INDICATIONS D'UTILISATION**16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

NovoMix 50 Penfill

17. IDENTIFIANT UNIQUE – CODE-BARRES 2D

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE – DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC
SN
NN

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS
PRIMAIRES**

ÉTIQUETTE (CARTOUCHE. Penfill)

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT ET VOIE D'ADMINISTRATION

NovoMix 50 Penfill 100 unités/ml
Suspension injectable
50 % d'insuline asparte soluble et 50 % d'insuline asparte cristallisée avec de la protamine
Voie SC

2. MODE D'ADMINISTRATION

Remettre en suspension conformément aux instructions
Penfill

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP

4. NUMÉRO DU LOT

Lot

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITÉ

3 ml

6. AUTRES

Novo Nordisk A/S

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

EMBALLAGE EXTÉRIEUR (STYLO PRÉREMPLI. FlexPen)

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

NovoMix 50 FlexPen 100 unités/ml
Suspension injectable en stylo prérempli
50 % d'insuline aspartate soluble et 50 % d'insuline aspartate cristallisée avec de la protamine

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE ACTIVE

1 ml de suspension contient 100 unités d'insuline aspartate soluble/insuline aspartate cristallisée avec de la protamine dans un rapport de 50/50 (soit 3,5 mg). 1 stylo prérempli contient 3 ml soit 300 unités,

3. LISTE DES EXCIPIENTS

glycérol, phénol, métacrésol, chlorure de zinc, phosphate disodique dihydraté, chlorure de sodium, sulfate de protamine, acide chlorhydrique/hydroxyde de sodium pour l'ajustement du pH et eau pour préparations injectables

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Suspension injectable

1 stylo prérempli de 3 ml
5 stylos préremplis de 3 ml
10 stylos préremplis de 3 ml

5. MODE ET VOIE D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation
Voie sous-cutanée
Les aiguilles ne sont pas incluses

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants

7. AUTRES MISES EN GARDE SPÉCIALES, SI NÉCESSAIRE

Remettre en suspension conformément aux instructions
N'utiliser le liquide remis en suspension que s'il est uniformément blanc, opaque et aqueux
Réservé à l'utilisation par un seul patient
Conçu pour être utilisé avec les aiguilles NovoFine ou NovoTwist à usage unique d'une longueur maximale de 8 mm

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

En cours d'utilisation : à utiliser dans les 4 semaines

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

Avant ouverture : à conserver au réfrigérateur (entre 2°C et 8°C)

En cours d'utilisation : ne pas mettre au réfrigérateur. À conserver à une température ne dépassant pas 30°C

Ne pas congeler

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

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

Jeter l'aiguille après chaque injection

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

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

12. NUMÉROS D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/00/142/014 1 stylo de 3 ml

EU/1/00/142/015 5 stylos de 3 ml

EU/1/00/142/016 10 stylos de 3 ml

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

Médicament soumis à prescription médicale

15. INDICATIONS D'UTILISATION**16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

NovoMix 50 FlexPen

17. IDENTIFIANT UNIQUE – CODE-BARRES 2D

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE – DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC
SN
NN

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS
PRIMAIRES**

ÉTIQUETTE DU STYLO (STYLO PRÉREMPLI. FlexPen)

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT ET VOIE D'ADMINISTRATION

NovoMix 50 FlexPen 100 unités/ml
Suspension injectable
50 % d'insuline asparte soluble et 50 % d'insuline asparte cristallisée avec de la protamine
Voie SC

2. MODE D'ADMINISTRATION

Remettre en suspension conformément aux instructions
FlexPen

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP

4. NUMÉRO DU LOT

Lot

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITÉ

3 ml

6. AUTRES

Novo Nordisk A/S

B. NOTICE

Notice : Information de l'utilisateur

NovoMix 30 Penfill 100 unités/ml, suspension injectable en cartouche
30 % d'insuline asparte soluble et 70 % d'insuline asparte cristallisée avec de la protamine

Veillez lire attentivement cette notice avant d'utiliser ce médicament car elle contient des informations importantes pour vous.

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin, votre infirmier/ère ou votre pharmacien.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez pas à d'autres personnes. Il pourrait leur être nocif, même si les signes de leur maladie sont identiques aux vôtres.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin, votre infirmier/ère ou votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.

Que contient cette notice :

1. Qu'est-ce que NovoMix 30 et dans quel cas est-il utilisé ?
2. Quelles sont les informations à connaître avant d'utiliser NovoMix 30 ?
3. Comment utiliser NovoMix 30 ?
4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?
5. Comment conserver NovoMix 30 ?
6. Contenu de l'emballage et autres informations

1. Qu'est-ce que NovoMix 30 et dans quel cas est-il utilisé ?

NovoMix 30 est une insuline moderne (analogue de l'insuline) avec une action rapide et une action intermédiaire, dans un rapport de 30/70. Les insulines modernes sont des versions améliorées de l'insuline humaine.

NovoMix 30 est utilisé pour diminuer le taux élevé de sucre dans le sang chez les adultes, les adolescents et les enfants à partir de 10 ans, ayant un diabète. Le diabète est une maladie au cours de laquelle votre organisme ne produit pas assez d'insuline pour contrôler votre taux de sucre dans le sang.

NovoMix 30 commence à faire baisser votre taux de sucre dans le sang 10 à 20 minutes après l'injection, son effet maximum apparaît 1 à 4 heures après l'injection et l'effet dure jusqu'à 24 heures.

Dans le traitement du diabète de type 2, NovoMix 30 peut être utilisé en association avec des antidiabétiques oraux et/ou injectables.

2. Quelles sont les informations à connaître avant d'utiliser NovoMix 30 ?

N'utilisez jamais NovoMix 30

- ▶ Si vous êtes allergique à l'insuline asparte ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament (voir rubrique 6, Contenu de l'emballage et autres informations).
- ▶ Si vous suspectez une hypoglycémie (faible taux de sucre dans le sang) imminente, voir a) Résumé des effets indésirables graves et très fréquents à la rubrique 4.
- ▶ Dans les pompes à perfusion d'insuline.
- ▶ Si la cartouche ou le dispositif contenant la cartouche est tombé, a été endommagé ou a été écrasé.
- ▶ S'il n'a pas été conservé correctement ou s'il a été congelé, voir rubrique 5, Comment conserver NovoMix 30 ?
- ▶ Si l'insuline remise en suspension n'apparaît pas uniformément blanche, opaque et aqueuse.

- ▶ Si après la remise en suspension, des grumeaux sont présents ou si des particules solides et blanches restent collées au fond ou sur la paroi de la cartouche.

Si vous êtes concerné par une de ces situations, n'utilisez pas NovoMix 30. Demandez conseil à votre médecin, votre infirmier/ère ou votre pharmacien.

Avant d'utiliser NovoMix 30

- ▶ Contrôlez l'étiquette pour vous assurer que vous disposez du type d'insuline correct.
- ▶ Vérifiez toujours la cartouche, y compris le piston en caoutchouc à l'extrémité de la cartouche. Ne l'utilisez pas si elle est endommagée ou si le piston en caoutchouc a été tiré en dessous de la bande blanche, à l'extrémité de la cartouche. Ceci peut être le résultat d'une fuite d'insuline. Si vous pensez que la cartouche est endommagée, ramenez-la à votre pharmacien. Pour plus d'informations, consultez le mode d'emploi de votre stylo.
- ▶ Utilisez toujours une aiguille neuve lors de chaque injection pour prévenir le risque de contamination.
- ▶ Les aiguilles et NovoMix 30 Penfill ne doivent pas être partagés.
- ▶ NovoMix 30 Penfill ne convient que pour les injections sous-cutanées administrées au moyen d'un stylo réutilisable. Veuillez consulter votre médecin si vous devez employer une autre méthode pour vous injecter de l'insuline.

Avertissements et précautions

Certaines conditions physiques et activités peuvent modifier votre besoin en insuline. Consultez votre médecin :

- ▶ Si vous avez des problèmes de reins, de foie, de glandes surrénales, d'hypophyse ou de thyroïde.
- ▶ Si vous faites plus d'efforts physiques que d'habitude ou si vous voulez modifier votre régime alimentaire habituel, car ceci peut modifier votre taux de sucre dans le sang.
- ▶ Si vous êtes malade, continuez à prendre votre insuline et consultez votre médecin.
- ▶ Si vous partez en voyage à l'étranger, les décalages horaires entre pays peuvent modifier vos besoins en insuline et les horaires de vos injections.

Modifications cutanées au site d'injection

Il faut effectuer une rotation des sites d'injection pour aider à prévenir les modifications du tissu adipeux sous la peau, telles qu'un épaissement de la peau, un amincissement de la peau ou des grosseurs sous la peau. L'insuline risque de ne pas agir correctement si vous l'injectez dans une zone présentant une grosseur, un amincissement ou un épaissement (voir rubrique 3 « Comment utiliser NovoMix 30 ? »). Contactez votre médecin si vous remarquez des changements cutanés au site d'injection. Contactez votre médecin si vous injectez actuellement dans ces zones affectées avant de commencer à injecter dans une autre zone. Votre médecin peut vous demander de contrôler votre glycémie de plus près et d'ajuster votre dose d'insuline ou celle de vos autres médicaments antidiabétiques.

Enfants et adolescents

- NovoMix 30 peut être utilisé chez les adolescents et les enfants à partir de 10 ans.
- L'expérience avec NovoMix 30 chez les enfants âgés de 6 à 9 ans est limitée.
- Aucune donnée n'est disponible avec NovoMix 30 chez les enfants de moins de 6 ans.

Autres médicaments et NovoMix 30

Informez votre médecin, votre infirmier/ère ou votre pharmacien si vous prenez, avez récemment pris ou pourriez prendre tout autre médicament. Certains médicaments influent sur votre taux de sucre dans le sang et peuvent entraîner un changement de votre dose d'insuline. Les principaux médicaments susceptibles de modifier votre traitement à l'insuline sont indiqués ci-dessous.

Votre taux de sucre dans le sang peut diminuer (hypoglycémie) si vous prenez :

- Autres médicaments pour le traitement du diabète
- Inhibiteurs de la monoamine-oxydase (IMAO) (utilisés pour traiter la dépression)
- Bêtabloquants (utilisés pour traiter l'hypertension artérielle)
- Inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IEC) (utilisés pour traiter certaines maladies cardiaques ou l'hypertension artérielle)
- Salicylés (utilisés pour soulager la douleur et faire diminuer la fièvre)
- Stéroïdes anabolisants (tels que la testostérone)
- Sulfamides (utilisés pour traiter les infections).

Votre taux de sucre dans le sang peut augmenter (hyperglycémie) si vous prenez :

- Contraceptifs oraux (pilules contraceptives)
- Thiazidiques (utilisés pour traiter l'hypertension artérielle ou une rétention excessive de liquide)
- Glucocorticoïdes (tels que la « cortisone » utilisée pour traiter l'inflammation)
- Hormones thyroïdiennes (utilisées pour traiter les dysfonctionnements de la glande thyroïdienne)
- Sympathomimétiques (tels que l'épinéphrine [adrénaline], le salbutamol ou la terbutaline utilisés pour traiter l'asthme)
- Hormone de croissance (médicament stimulant la croissance du squelette et la croissance somatique, et agissant 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 survient généralement chez les adultes d'âge moyen, dû à une sécrétion excessive d'hormone de croissance par la glande hypophysaire) peuvent augmenter ou diminuer votre taux de sucre dans le sang.

Les bêtabloquants (utilisés pour traiter l'hypertension artérielle) peuvent atténuer ou supprimer entièrement les premiers symptômes annonciateurs qui vous aident à reconnaître un faible taux de sucre dans le sang.

Pioglitazone (comprimés utilisés dans le traitement du diabète de type 2)

Certains patients ayant un diabète de type 2 ancien, atteints de maladies cardiaques ou ayant déjà présenté un accident vasculaire cérébral, et traités par la pioglitazone en association avec de l'insuline ont développé une insuffisance cardiaque. Informez votre médecin dès que possible si vous avez des signes d'une insuffisance cardiaque tels qu'une difficulté à respirer inhabituelle, une augmentation rapide du poids ou un gonflement localisé (œdème).

Si vous avez pris un des médicaments mentionnés ci-dessus, parlez-en à votre médecin, à votre infirmier/ère ou à votre pharmacien.

Boissons alcoolisées et prise de NovoMix 30

- ▶ Si vous buvez de l'alcool, vos besoins en insuline peuvent changer car votre taux de sucre dans le sang peut augmenter ou diminuer. Une surveillance attentive est recommandée.

Grossesse et allaitement

- ▶ Si vous êtes enceinte, si vous pensez être enceinte ou planifiez une grossesse, demandez conseil à votre médecin avant de prendre ce médicament. L'expérience clinique de l'utilisation de l'insuline aspartate pendant la grossesse est limitée. Il peut être nécessaire de modifier votre dose d'insuline pendant la grossesse et après l'accouchement. Un contrôle attentif de votre diabète, en particulier la prévention des hypoglycémies, est important pour la santé de votre bébé.
- ▶ L'administration de NovoMix 30 pendant l'allaitement ne fait l'objet d'aucune restriction.

Demandez conseil à votre médecin, à votre infirmier/ère ou à votre pharmacien avant de prendre tout médicament pendant la grossesse ou l'allaitement.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

- ▶ Demandez à votre médecin si vous pouvez conduire un véhicule ou manœuvrer des machines :
- Si vous avez souvent des hypoglycémies.
- Si vous avez des difficultés à reconnaître une hypoglycémie.

Si votre taux de sucre dans le sang est bas ou élevé, vos capacités de concentration et de réaction peuvent être altérées, et donc diminuer vos capacités à conduire ou manœuvrer des machines. Rappelez-vous que vous pouvez mettre votre vie ou celle des autres en danger.

Information importante concernant certains composants de NovoMix 30

NovoMix 30 contient moins de 1 mmol de sodium (23 mg) par dose ; NovoMix 30 est essentiellement « sans sodium ».

3. Comment utiliser NovoMix 30 ?

Dose et quand prendre votre insuline

Veillez à toujours utiliser votre insuline et à ajuster votre dose en suivant exactement les indications de votre médecin. Vérifiez auprès de votre médecin, infirmier/ère ou pharmacien en cas de doute. NovoMix 30 est généralement administré immédiatement avant le repas. Prenez un repas ou un en-cas dans les 10 minutes qui suivent l'injection pour éviter une hypoglycémie. Si nécessaire, NovoMix 30 peut être administré immédiatement après le repas. Voir Comment et où injecter, ci-dessous pour plus d'informations.

Ne changez pas votre insuline sauf si votre médecin vous le demande. Si votre médecin vous a fait changer de type ou de marque d'insuline, il pourra être nécessaire qu'il ajuste votre dose.

Lorsque NovoMix 30 est utilisé en association avec des antidiabétiques oraux et/ou injectables, votre médecin devra peut-être ajuster votre dose.

Utilisation chez les enfants et les adolescents

NovoMix 30 peut être utilisé chez les adolescents et les enfants à partir de 10 ans lorsque l'insuline prémélangée est préférée. Il existe des données cliniques limitées chez les enfants de 6 à 9 ans. Aucune donnée n'est disponible avec NovoMix 30 chez les enfants de moins de 6 ans.

Utilisation chez des groupes de patients particuliers

Si vous avez une fonction rénale ou hépatique diminuée, ou si vous avez plus de 65 ans, vous devez vérifier votre taux de sucre dans le sang plus régulièrement et discuter des changements de votre dose d'insuline avec votre médecin.

Comment et où injecter

NovoMix 30 est administré par injection sous la peau (voie sous-cutanée). N'injectez jamais votre insuline directement dans une veine (voie intraveineuse) ou dans un muscle (voie intramusculaire). NovoMix 30 Penfill ne convient que pour les injections sous-cutanées administrées au moyen d'un stylo réutilisable. Veuillez consulter votre médecin si vous devez employer une autre méthode pour vous injecter de l'insuline.

Lors de chaque injection, changez de site d'injection au sein de la zone d'injection que vous utilisez. Ceci permettra de réduire le risque de développer des épaissements ou des amincissements de la peau (voir rubrique 4, Quels sont les effets indésirables éventuels ?). Les meilleurs endroits pour réaliser vos injections sont : le ventre (abdomen), la fesse, le dessus de la cuisse ou le haut du bras. L'insuline agira plus rapidement si vous l'injectez dans le ventre. Vous devez toujours contrôler régulièrement votre taux de sucre dans le sang.

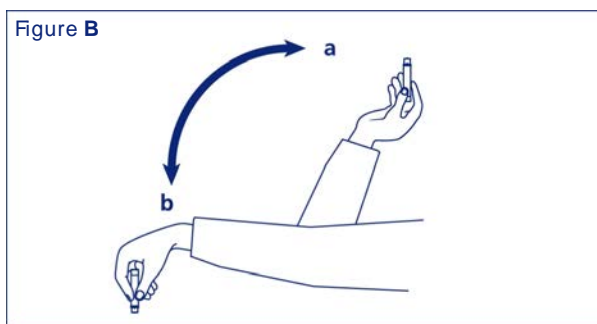
- ▶ Ne remplissez pas la cartouche.
- ▶ Les cartouches NovoMix 30 Penfill sont conçues pour être utilisées avec les systèmes d'administration d'insuline Novo Nordisk et les aiguilles NovoFine ou NovoTwist.
- ▶ Si vous êtes traité avec NovoMix 30 Penfill et une autre insuline en cartouche Penfill, vous devez utiliser deux systèmes d'administration, un pour chaque type d'insuline.
- ▶ Vous devez disposer en permanence d'une autre cartouche Penfill si vous endommagez ou perdez celle en cours d'utilisation.

Remise en suspension de NovoMix 30

Vérifiez toujours qu'il reste assez d'insuline (au moins 12 unités) dans la cartouche, afin de garantir une remise en suspension homogène. S'il ne reste pas assez d'insuline, utilisez une cartouche neuve. Voir la notice d'utilisation de votre stylo pour plus d'informations.

- ▶ **Chaque fois que vous utilisez un NovoMix 30 Penfill neuf** (avant d'insérer la cartouche dans un système d'administration d'insuline)
 - Laissez l'insuline atteindre la température ambiante avant de l'utiliser. Cela facilite la remise en suspension.
 - Faites rouler 10 fois la cartouche entre vos mains - il est important de garder la cartouche horizontale (en parallèle du sol) (voir figure **A**).
 - Retournez ensuite 10 fois la cartouche de la position a à la position b (voir figure **B**) afin que la bille de verre se déplace d'une extrémité à l'autre de la cartouche.
 - Répétez la procédure (rouler et retourner) jusqu'à ce que le liquide soit uniformément blanc, opaque et aqueux (voir figures **A** et **B**). N'utilisez pas la cartouche si l'insuline remise en suspension n'apparaît pas uniformément blanche, opaque et aqueuse.
 - Procédez immédiatement à l'injection selon les étapes suivantes.
- ▶ **Pour toutes les injections suivantes**
 - Retournez au moins 10 fois le système d'administration avec la cartouche à l'intérieur de la position a à la position b (voir figure **B**), jusqu'à ce que le liquide soit uniformément blanc, opaque et aqueux. N'utilisez pas la cartouche si l'insuline remise en suspension n'apparaît pas uniformément blanche, opaque et aqueuse.
 - Procédez immédiatement à l'injection selon les étapes suivantes.





Comment injecter NovoMix 30

- ▶ Injectez l'insuline sous votre peau. Utilisez la méthode d'injection conseillée par votre médecin ou votre infirmier/ère et décrite dans le mode d'emploi de votre stylo.
- ▶ Gardez l'aiguille sous votre peau pendant au moins 6 secondes. Gardez le bouton-poussoir totalement enfoncé après l'injection jusqu'à ce que l'aiguille ait été retirée de la peau. Ceci permettra de garantir un dosage correct et de limiter l'éventuelle remontée de sang dans l'aiguille ou dans le réservoir d'insuline.
- ▶ Assurez-vous de retirer et de jeter l'aiguille après chaque injection et de conserver NovoMix 30 sans l'aiguille attachée. Sinon, le liquide risque de s'échapper ce qui peut entraîner un dosage inexact.

Si vous avez pris plus d'insuline que vous n'auriez dû

Si vous prenez trop d'insuline, votre taux de sucre dans le sang peut devenir trop bas (hypoglycémie). Voir a) Résumé des effets indésirables graves et très fréquents à la rubrique 4.

Si vous oubliez de prendre votre insuline

Si vous oubliez de prendre votre insuline, votre taux de sucre dans le sang peut devenir trop élevé (hyperglycémie). Voir c) Effets du diabète à la rubrique 4.

Si vous arrêtez de prendre votre insuline

N'arrêtez pas votre insuline sans en parler à votre médecin, il vous dira ce qu'il y a besoin de faire. Cela peut entraîner un taux très élevé de sucre dans le sang (hyperglycémie sévère) et une acidocétose. Voir c) Effets du diabète à la rubrique 4.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez plus d'informations à votre médecin, à votre infirmier/ère ou à votre pharmacien.

4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

a) Résumé des effets indésirables graves et très fréquents

Un faible taux de sucre dans le sang (hypoglycémie) est un effet indésirable très fréquent. Il peut survenir chez plus de 1 personne sur 10.

Un faible taux de sucre dans le sang peut arriver si vous :

- Injectez trop d'insuline.
- Mangez trop peu ou sautez un repas.
- Faites plus d'efforts physiques que d'habitude.
- Buvez de l'alcool (voir Boissons alcoolisées et prise de NovoMix 30 à la rubrique 2).

Les signes d'un faible taux de sucre dans le sang sont les suivants : sueurs froides, pâleur et froideur de la peau, maux de tête, rythme cardiaque rapide, nausées, sensation de faim excessive, troubles visuels passagers, somnolence, fatigue et faiblesse inhabituelles, nervosité ou tremblement, anxiété, confusion, difficultés de concentration.

Un faible taux de sucre dans le sang sévère peut entraîner une perte de connaissance. S'il n'est pas traité, le faible taux de sucre dans le sang sévère et prolongé peut causer des lésions cérébrales (temporaires ou permanentes) et même la mort. Vous pouvez reprendre connaissance plus rapidement si une personne ayant appris à le faire vous administre du glucagon. Si on vous injecte du glucagon, vous devrez absorber du glucose ou un aliment sucré dès que vous reprendrez connaissance. Si vous ne répondez pas au traitement par glucagon, vous devrez être traité à l'hôpital.

Si votre taux de sucre dans le sang est trop bas :

- ▶ Si vous sentez un faible taux de sucre dans le sang arriver, avalez des comprimés de glucose ou un aliment riche en sucre (bonbons, biscuits, jus de fruits). Mesurez votre taux de sucre dans le sang, si possible, et reposez-vous. Vous devez toujours avoir sur vous des comprimés de glucose ou un autre aliment riche en sucre, si nécessaire.
- ▶ Lorsque les signes d'un faible taux de sucre dans le sang ont disparu ou lorsque votre taux de sucre dans le sang s'est stabilisé, continuez votre traitement par l'insuline comme d'habitude.
- ▶ Si vous vous évanouissez à la suite d'un faible taux de sucre dans le sang, si vous avez eu besoin d'une injection de glucagon ou si vous avez souvent des faibles taux de sucre dans le sang, consultez votre médecin. Il est peut être nécessaire de modifier votre dose d'insuline, les horaires d'injection, votre régime alimentaire ou votre activité physique.

Dites aux personnes de votre entourage concernées que vous êtes diabétique et quelles en sont les conséquences, comme le risque d'évanouissement (perte de connaissance) due à un faible taux de sucre dans le sang. Dites aux personnes de votre entourage concernées que si vous vous évanouissez, elles doivent vous allonger sur le côté et appeler immédiatement un médecin. Elles ne doivent rien vous donner à manger ni à boire. Cela pourrait vous étouffer.

Une réaction allergique grave à NovoMix 30 ou à l'un de ses composants (appelée réaction allergique systémique) est un effet indésirable très rare mais qui peut potentiellement menacer la vie. Cela peut survenir chez moins de 1 personne sur 10 000.

Consultez immédiatement un médecin :

- Si les signes d'allergie s'étendent à d'autres parties de votre corps.
- Si vous ne vous sentez soudainement pas bien et si vous commencez : à transpirer, à être malade (vomissements), si vous avez des difficultés à respirer, un rythme cardiaque rapide, si vous avez des vertiges.
- ▶ Si vous remarquez un de ces effets, demandez immédiatement un avis médical.

Modifications cutanées au site d'injection : Si vous injectez votre insuline au même endroit, le tissu adipeux peut soit s'amincir (lipoatrophie), soit s'épaissir (lipohypertrophie) (pouvant survenir chez moins de 1 personne sur 100). Des grosseurs sous la peau peuvent également être causées par l'accumulation d'une protéine appelée amyloïde (amyloïdose cutanée ; la fréquence à laquelle cela se produit est indéterminée). L'insuline risque de ne pas agir correctement si vous l'injectez dans une zone présentant une grosseur, un amincissement ou un épaississement. Changez de site d'injection à chaque injection pour éviter de telles modifications cutanées.

b) Liste des autres effets indésirables

Effets indésirables peu fréquents

Pouvant survenir chez moins de 1 personne sur 100.

Signes d'allergie : Des réactions allergiques locales (douleur, rougeur, urticaire, inflammation, ecchymose, gonflement et démangeaison) au site d'injection peuvent survenir. Généralement, ces

réactions disparaissent après quelques semaines de traitement insulinique. Si elles ne disparaissent pas, consultez votre médecin.

Troubles de la vision : Lorsque vous débutez votre traitement à l'insuline, votre vision peut être perturbée, mais ce phénomène est habituellement transitoire.

Gonflement des articulations : Lorsque vous commencez votre traitement à l'insuline, la rétention d'eau peut provoquer un gonflement de vos chevilles et des autres articulations. Généralement, cela disparaît rapidement. Si ce n'est pas le cas, parlez-en à votre médecin.

Rétinopathie diabétique (une maladie des yeux liée au diabète pouvant conduire à une perte de la vue) : Si vous avez une rétinopathie diabétique et que votre taux de sucre dans le sang s'améliore très rapidement, il se peut que votre rétinopathie s'aggrave. Demandez plus d'informations à votre médecin.

Effets indésirables rares

Pouvant survenir chez moins de 1 personne sur 1 000.

Neuropathie douloureuse (douleur liée à une lésion au niveau des nerfs) : Une amélioration très rapide de votre taux de sucre dans le sang peut entraîner une douleur liée aux nerfs. Il s'agit d'une neuropathie douloureuse aiguë qui est habituellement transitoire.

Déclaration des effets secondaires

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin, votre infirmier/ère ou à votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via **le système national de déclaration** décrit en [Annexe V](#). En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

c) Effets du diabète

Taux élevé de sucre dans le sang (hyperglycémie)

Un taux élevé de sucre dans le sang peut arriver si vous :

- N'avez pas injecté suffisamment d'insuline.
- Avez oublié de prendre votre insuline ou si vous avez arrêté de prendre de l'insuline.
- Prenez de façon répétée une dose d'insuline inférieure à vos besoins.
- Avez une infection et/ou de la fièvre.
- Mangez plus que d'habitude.
- Faites moins d'efforts physiques que d'habitude.

Signes annonciateurs d'un taux élevé de sucre dans le sang :

Les signes annonciateurs apparaissent progressivement. Ces symptômes sont les suivants : envie fréquente d'uriner, sensation de soif, perte d'appétit, sensation de malaise (nausées ou vomissements), somnolence ou fatigue, rougeur et sécheresse de la peau, sécheresse de la bouche et odeur fruitée (acétonique) de l'haleine.

Si votre taux de sucre dans le sang est trop élevé :

- ▶ Si vous ressentez l'un de ces signes : contrôlez votre taux de sucre dans le sang, recherchez si possible la présence de corps cétoniques dans vos urines, puis contactez immédiatement un médecin.
- ▶ Ces signes peuvent indiquer que vous souffrez d'un état très grave appelé acidocétose diabétique (accumulation d'acide dans le sang car l'organisme dégrade les graisses au lieu du sucre). Si vous ne le soignez pas, il peut entraîner un coma diabétique et éventuellement la mort.

5. Comment conserver NovoMix 30 ?

Tenir ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants.

N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur l'étiquette et sur l'emballage de la cartouche après « EXP ». La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.

Conservez toujours la cartouche dans l'emballage extérieur quand vous ne l'utilisez pas, à l'abri de la lumière. NovoMix 30 doit être mis à l'abri de la chaleur excessive et de la lumière.

Avant ouverture : NovoMix 30 Penfill non utilisé doit être conservé au réfrigérateur entre 2°C et 8°C, à distance de l'élément de refroidissement. Ne pas congeler.

Avant d'utiliser NovoMix 30 Penfill, sortez-le du réfrigérateur. Il est recommandé de mélanger l'insuline comme indiqué dans la rubrique Chaque fois que vous utilisez un NovoMix 30 Penfill neuf. Voir Remise en suspension de NovoMix 30 à la rubrique 3.

En cours d'utilisation ou gardé sur soi en réserve : NovoMix 30 Penfill en cours d'utilisation ou gardé sur soi en réserve ne doit pas être conservé au réfrigérateur. Vous pouvez le garder sur vous et le conserver à température ambiante (ne dépassant pas 30°C) pendant 4 semaines au maximum.

Ne jetez aucun médicament au tout-à-l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien d'éliminer les médicaments que vous n'utilisez plus. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement.

6. Contenu de l'emballage et autres informations

Ce que contient NovoMix 30

- La substance active est l'insuline asparte. NovoMix 30 est un mélange de 30 % d'insuline asparte soluble et 70 % d'insuline asparte cristallisée avec de la protamine. 1 ml contient 100 unités d'insuline asparte. Chaque cartouche contient 300 unités d'insuline asparte dans 3 ml de suspension injectable.
- Les autres composants sont : le glycérol, le phénol, le métacrésol, le chlorure de zinc, le phosphate disodique dihydraté, le chlorure de sodium, le sulfate de protamine, l'acide chlorhydrique, l'hydroxyde de sodium et l'eau pour préparations injectables.

Qu'est-ce que NovoMix 30 et contenu de l'emballage extérieur

NovoMix 30 se présente comme une suspension injectable. La cartouche contient une bille de verre pour faciliter la mise en suspension. Après la remise en suspension, le liquide doit être uniformément blanc, opaque et aqueux. N'utilisez pas l'insuline si elle n'apparaît pas uniformément blanche, opaque et aqueuse après la remise en suspension.

Boîtes de 5 et 10 cartouches de 3 ml. Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

La suspension est opaque, blanche et aqueuse.

Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché

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

Fabricant

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

Novo Nordisk Production SAS
45, Avenue d'Orléans
F-28000 Chartres
France

La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est

Autres sources d'informations

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

Notice : Information de l'utilisateur

NovoMix 30 FlexPen 100 unités/ml, suspension injectable en stylo prérempli
30 % d'insuline asparte soluble et 70 % d'insuline asparte cristallisée avec de la protamine

Veillez lire attentivement cette notice avant d'utiliser ce médicament car elle contient des informations importantes pour vous.

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin, votre infirmier/ère ou votre pharmacien.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez pas à d'autres personnes. Il pourrait leur être nocif, même si les signes de leur maladie sont identiques aux vôtres.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin, votre infirmier/ère ou votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.

Que contient cette notice :

1. Qu'est-ce que NovoMix 30 et dans quel cas est-il utilisé ?
2. Quelles sont les informations à connaître avant d'utiliser NovoMix 30 ?
3. Comment utiliser NovoMix 30 ?
4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?
5. Comment conserver NovoMix 30 ?
6. Contenu de l'emballage et autres informations

1. Qu'est-ce que NovoMix 30 et dans quel cas est-il utilisé ?

NovoMix 30 est une insuline moderne (analogue de l'insuline) avec une action rapide et une action intermédiaire, dans un rapport de 30/70. Les insulines modernes sont des versions améliorées de l'insuline humaine.

NovoMix 30 est utilisé pour diminuer le taux élevé de sucre dans le sang chez les adultes, les adolescents et les enfants à partir de 10 ans, ayant un diabète. Le diabète est une maladie au cours de laquelle votre organisme ne produit pas assez d'insuline pour contrôler votre taux de sucre dans le sang.

NovoMix 30 commence à faire baisser votre taux de sucre dans le sang 10 à 20 minutes après l'injection, son effet maximum apparaît 1 à 4 heures après l'injection et l'effet dure jusqu'à 24 heures.

Dans le traitement du diabète de type 2, NovoMix 30 peut être utilisé en association avec des antidiabétiques oraux et/ou injectables.

2. Quelles sont les informations à connaître avant d'utiliser NovoMix 30 ?

N'utilisez jamais NovoMix 30

- ▶ Si vous êtes allergique à l'insuline asparte ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament (voir rubrique 6, Contenu de l'emballage et autres informations).
- ▶ Si vous suspectez une hypoglycémie (faible taux de sucre dans le sang) imminente, voir a) Résumé des effets indésirables graves et très fréquents à la rubrique 4.
- ▶ Dans les pompes à perfusion d'insuline.
- ▶ Si FlexPen est tombé, a été endommagé ou a été écrasé.
- ▶ S'il n'a pas été conservé correctement ou s'il a été congelé, voir rubrique 5, Comment conserver NovoMix 30 ?
- ▶ Si l'insuline remise en suspension n'apparaît pas uniformément blanche, opaque et aqueuse.

- ▶ Si après la remise en suspension, des grumeaux sont présents ou si des particules solides et blanches restent collées au fond ou sur la paroi de la cartouche.

Si vous êtes concerné par une de ces situations, n'utilisez pas NovoMix 30. Demandez conseil à votre médecin, votre infirmier/ère ou votre pharmacien.

Avant d'utiliser NovoMix 30

- ▶ Contrôlez l'étiquette pour vous assurer que vous disposez du type d'insuline correct.
- ▶ Utilisez toujours une aiguille neuve lors de chaque injection pour prévenir le risque de contamination.
- ▶ Les aiguilles et NovoMix 30 FlexPen ne doivent pas être partagés.
- ▶ NovoMix 30 FlexPen ne convient que pour les injections sous-cutanées. Veuillez consulter votre médecin si vous devez employer une autre méthode pour vous injecter de l'insuline.

Avertissements et précautions

Certaines conditions physiques et activités peuvent modifier votre besoin en insuline. Consultez votre médecin :

- ▶ Si vous avez des problèmes de reins, de foie, de glandes surrénales, d'hypophyse ou de thyroïde.
- ▶ Si vous faites plus d'efforts physiques que d'habitude ou si vous voulez modifier votre régime alimentaire habituel, car ceci peut modifier votre taux de sucre dans le sang.
- ▶ Si vous êtes malade, continuez à prendre votre insuline et consultez votre médecin.
- ▶ Si vous partez en voyage à l'étranger, les décalages horaires entre pays peuvent modifier vos besoins en insuline et les horaires de vos injections.

Modifications cutanées au site d'injection

Il faut effectuer une rotation des sites d'injection pour aider à prévenir les modifications du tissu adipeux sous la peau, telles qu'un épaissement de la peau, un amincissement de la peau ou des grosseurs sous la peau. L'insuline risque de ne pas agir correctement si vous l'injectez dans une zone présentant une grosseur, un amincissement ou un épaissement (voir rubrique 3 « Comment utiliser NovoMix 30 ? »). Informez/Contactez votre médecin si vous remarquez des changements cutanés au site d'injection. Informez/Contactez votre médecin si vous injectez actuellement dans ces zones affectées avant de commencer à injecter dans une autre zone. Votre médecin peut vous demander de contrôler votre glycémie de plus près et d'ajuster votre dose d'insuline ou celle de vos autres médicaments antidiabétiques.

Enfants et adolescents

- NovoMix 30 peut être utilisé chez les adolescents et les enfants à partir de 10 ans.
- L'expérience avec NovoMix 30 chez les enfants âgés de 6 à 9 ans est limitée.
- Aucune donnée n'est disponible avec NovoMix 30 chez les enfants de moins de 6 ans.

Autres médicaments et NovoMix 30

Informez votre médecin, votre infirmier/ère ou votre pharmacien si vous prenez, avez récemment pris ou pourriez prendre tout autre médicament. Certains médicaments influent sur votre taux de sucre dans le sang et peuvent entraîner un changement de votre dose d'insuline. Les principaux médicaments susceptibles de modifier votre traitement à l'insuline sont indiqués ci-dessous.

Votre taux de sucre dans le sang peut diminuer (hypoglycémie) si vous prenez :

- Autres médicaments pour le traitement du diabète
- Inhibiteurs de la monoamine-oxydase (IMAO) (utilisés pour traiter la dépression)
- Bêtabloquants (utilisés pour traiter l'hypertension artérielle)

- Inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IEC) (utilisés pour traiter certaines maladies cardiaques ou l'hypertension artérielle)
- Salicylés (utilisés pour soulager la douleur et faire diminuer la fièvre)
- Stéroïdes anabolisants (tels que la testostérone)
- Sulfamides (utilisés pour traiter les infections).

Votre taux de sucre dans le sang peut augmenter (hyperglycémie) si vous prenez :

- Contraceptifs oraux (pilules contraceptives)
- Thiazidiques (utilisés pour traiter l'hypertension artérielle ou une rétention excessive de liquide)
- Glucocorticoïdes (tels que la « cortisone » utilisée pour traiter l'inflammation)
- Hormones thyroïdiennes (utilisées pour traiter les dysfonctionnements de la glande thyroïdienne)
- Sympathomimétiques (tels que l'épinéphrine [adrénaline], le salbutamol ou la terbutaline utilisés pour traiter l'asthme)
- Hormone de croissance (médicament stimulant la croissance du squelette et la croissance somatique, et agissant 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 survient généralement chez les adultes d'âge moyen, dû à une sécrétion excessive d'hormone de croissance par la glande hypophysaire) peuvent augmenter ou diminuer votre taux de sucre dans le sang.

Les bêtabloquants (utilisés pour traiter l'hypertension artérielle) peuvent atténuer ou supprimer entièrement les premiers symptômes annonciateurs qui vous aident à reconnaître un faible taux de sucre dans le sang.

Pioglitazone (comprimés utilisés dans le traitement du diabète de type 2)

Certains patients ayant un diabète de type 2 ancien, atteints de maladies cardiaques ou ayant déjà présenté un accident vasculaire cérébral, et traités par la pioglitazone en association avec de l'insuline ont développé une insuffisance cardiaque. Informez votre médecin dès que possible si vous avez des signes d'une insuffisance cardiaque tels qu'une difficulté à respirer inhabituelle, une augmentation rapide du poids ou un gonflement localisé (œdème).

Si vous avez pris un des médicaments mentionnés ci-dessus, parlez-en à votre médecin, à votre infirmier/ère ou à votre pharmacien.

Boissons alcoolisées et prise de NovoMix 30

- ▶ Si vous buvez de l'alcool, vos besoins en insuline peuvent changer car votre taux de sucre dans le sang peut augmenter ou diminuer. Une surveillance attentive est recommandée.

Grossesse et allaitement

- ▶ Si vous êtes enceinte, si vous pensez être enceinte ou planifiez une grossesse, demandez conseil à votre médecin avant de prendre ce médicament. L'expérience clinique de l'utilisation de l'insuline aspartate pendant la grossesse est limitée. Il peut être nécessaire de modifier votre dose d'insuline pendant la grossesse et après l'accouchement. Un contrôle attentif de votre diabète, en particulier la prévention des hypoglycémies, est important pour la santé de votre bébé.
- ▶ L'administration de NovoMix 30 pendant l'allaitement ne fait l'objet d'aucune restriction.

Demandez conseil à votre médecin, à votre infirmier/ère ou à votre pharmacien avant de prendre tout médicament pendant la grossesse ou l'allaitement.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

- ▶ Demandez à votre médecin si vous pouvez conduire un véhicule ou manœuvrer des machines :
- Si vous avez souvent des hypoglycémies.
- Si vous avez des difficultés à reconnaître une hypoglycémie.

Si votre taux de sucre dans le sang est bas ou élevé, vos capacités de concentration et de réaction peuvent être altérées, et donc diminuer vos capacités à conduire ou manœuvrer des machines. Rappelez-vous que vous pouvez mettre votre vie ou celle des autres en danger.

Information importante concernant certains composants de NovoMix 30

NovoMix 30 contient moins de 1 mmol de sodium (23 mg) par dose ; NovoMix 30 est essentiellement « sans sodium ».

3. Comment utiliser NovoMix 30 ?

Dose et quand prendre votre insuline

Veillez à toujours utiliser votre insuline et à ajuster votre dose en suivant exactement les indications de votre médecin. Vérifiez auprès de votre médecin, infirmier/ère ou pharmacien en cas de doute. NovoMix 30 est généralement administré immédiatement avant le repas. Prenez un repas ou un en-cas dans les 10 minutes qui suivent l'injection pour éviter une hypoglycémie. Si nécessaire, NovoMix 30 peut être administré immédiatement après le repas. Voir Comment et où injecter, ci-dessous pour plus d'informations.

Ne changez pas votre insuline sauf si votre médecin vous le demande. Si votre médecin vous a fait changer de type ou de marque d'insuline, il pourra être nécessaire qu'il ajuste votre dose.

Lorsque NovoMix 30 est utilisé en association avec des antidiabétiques oraux et /ou injectables, votre médecin devra peut-être ajuster votre dose.

Utilisation chez les enfants et les adolescents

NovoMix 30 peut être utilisé chez les adolescents et les enfants à partir de 10 ans lorsque l'insuline prémélangée est préférée. Il existe des données cliniques limitées chez les enfants de 6 à 9 ans. Aucune donnée n'est disponible avec NovoMix 30 chez les enfants de moins de 6 ans.

Utilisation chez des groupes de patients particuliers

Si vous avez une fonction rénale ou hépatique diminuée, ou si vous avez plus de 65 ans, vous devez vérifier votre taux de sucre dans le sang plus régulièrement et discuter des changements de votre dose d'insuline avec votre médecin.

Comment et où injecter

NovoMix 30 est administré par injection sous la peau (voie sous-cutanée). N'injectez jamais votre insuline directement dans une veine (voie intraveineuse) ou dans un muscle (voie intramusculaire). NovoMix 30 FlexPen ne convient que pour les injections sous-cutanées. Veuillez consulter votre médecin si vous devez employer une autre méthode pour vous injecter de l'insuline.

Lors de chaque injection, changez de site d'injection au sein de la zone d'injection que vous utilisez. Ceci permettra de réduire le risque de développer des épaissements ou des amincissements de la peau (voir rubrique 4, Quels sont les effets indésirables éventuels ?). Les meilleurs endroits pour réaliser vos injections sont : le ventre (abdomen), la fesse, le dessus de la cuisse ou le haut du bras. L'insuline agira plus rapidement si vous l'injectez dans le ventre. Vous devez toujours contrôler

régulièrement votre taux de sucre dans le sang.

Comment manipuler NovoMix 30 FlexPen

NovoMix 30 FlexPen est un stylo prérempli jetable avec un code couleur contenant un mélange d'insuline asparte d'action rapide et d'insuline asparte d'action intermédiaire dans un rapport de 30/70.

Lisez attentivement les instructions d'utilisation mentionnées dans cette notice. Vous devez utiliser le stylo tel que décrit dans les instructions d'utilisation.

Assurez-vous que vous utilisez le stylo adéquat avant d'injecter votre insuline.

Si vous avez pris plus d'insuline que vous n'auriez dû

Si vous prenez trop d'insuline, votre taux de sucre dans le sang peut devenir trop bas (hypoglycémie). Voir a) Résumé des effets indésirables graves et très fréquents à la rubrique 4.

Si vous oubliez de prendre votre insuline

Si vous oubliez de prendre votre insuline, votre taux de sucre dans le sang peut devenir trop élevé (hyperglycémie). Voir c) Effets du diabète à la rubrique 4.

Si vous arrêtez de prendre votre insuline

N'arrêtez pas votre insuline sans en parler à votre médecin, il vous dira ce qu'il y a besoin de faire. Cela peut entraîner un taux très élevé de sucre dans le sang (hyperglycémie sévère) et une acidocétose. Voir c) Effets du diabète à la rubrique 4.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez plus d'informations à votre médecin, à votre infirmier/ère ou à votre pharmacien.

4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

a) Résumé des effets indésirables graves et très fréquents

Un faible taux de sucre dans le sang (hypoglycémie) est un effet indésirable très fréquent. Il peut survenir chez plus de 1 personne sur 10.

Un faible taux de sucre dans le sang peut arriver si vous :

- Injectez trop d'insuline.
- Mangez trop peu ou sautez un repas.
- Faites plus d'efforts physiques que d'habitude.
- Buvez de l'alcool (voir Boissons alcoolisées et prise de NovoMix 30 à la rubrique 2).

Les signes d'un faible taux de sucre dans le sang sont les suivants : sueurs froides, pâleur et froidure de la peau, maux de tête, rythme cardiaque rapide, nausées, sensation de faim excessive, troubles visuels passagers, somnolence, fatigue et faiblesse inhabituelles, nervosité ou tremblement, anxiété, confusion, difficultés de concentration.

Un faible taux de sucre dans le sang sévère peut entraîner une perte de connaissance. S'il n'est pas traité, le faible taux de sucre dans le sang sévère et prolongé peut causer des lésions cérébrales (temporaires ou permanentes) et même la mort. Vous pouvez reprendre connaissance plus rapidement si une personne ayant appris à le faire vous administre du glucagon. Si on vous injecte du glucagon,

vous devrez absorber du glucose ou un aliment sucré dès que vous reprendrez connaissance. Si vous ne répondez pas au traitement par glucagon, vous devrez être traité à l'hôpital.

Si votre taux de sucre dans le sang est trop bas :

- ▶ Si vous sentez un faible taux de sucre dans le sang arriver, avalez des comprimés de glucose ou un aliment riche en sucre (bonbons, biscuits, jus de fruits). Mesurez votre taux de sucre dans le sang, si possible, et reposez-vous. Vous devez toujours avoir sur vous des comprimés de glucose ou un autre aliment riche en sucre, si nécessaire.
- ▶ Lorsque les signes d'un faible taux de sucre dans le sang ont disparu ou lorsque votre taux de sucre dans le sang s'est stabilisé, continuez votre traitement par l'insuline comme d'habitude.
- ▶ Si vous vous évanouissez à la suite d'un faible taux de sucre dans le sang, si vous avez eu besoin d'une injection de glucagon ou si vous avez souvent des faibles taux de sucre dans le sang, consultez votre médecin. Il est peut être nécessaire de modifier votre dose d'insuline, les horaires d'injection, votre régime alimentaire ou votre activité physique.

Dites aux personnes de votre entourage concernées que vous êtes diabétique et quelles en sont les conséquences, comme le risque d'évanouissement (perte de connaissance) due à un faible taux de sucre dans le sang. Dites aux personnes de votre entourage concernées que si vous vous évanouissez, elles doivent vous allonger sur le côté et appeler immédiatement un médecin. Elles ne doivent rien vous donner à manger ni à boire. Cela pourrait vous étouffer.

Une réaction allergique grave à NovoMix 30 ou à l'un de ses composants (appelée réaction allergique systémique) est un effet indésirable très rare mais qui peut potentiellement menacer la vie. Cela peut survenir chez moins de 1 personne sur 10 000.

Consultez immédiatement un médecin :

- Si les signes d'allergie s'étendent à d'autres parties de votre corps.
- Si vous ne vous sentez soudainement pas bien et si vous commencez : à transpirer, à être malade (vomissements), si vous avez des difficultés à respirer, un rythme cardiaque rapide, si vous avez des vertiges.
- ▶ Si vous remarquez un de ces effets, demandez immédiatement un avis médical.

Modifications cutanées au site d'injection : Si vous injectez votre insuline au même endroit, le tissu adipeux peut soit s'amincir (lipoatrophie), soit s'épaissir (lipohypertrophie) (pouvant survenir chez moins de 1 personne sur 100). Des grosseurs sous la peau peuvent également être causées par l'accumulation d'une protéine appelée amyloïde (amyloïdose cutanée ; la fréquence à laquelle cela se produit est indéterminée). L'insuline risque de ne pas agir correctement si vous l'injectez dans une zone présentant une grosseur, un amincissement ou un épaississement. Changez de site d'injection à chaque injection pour éviter de telles modifications cutanées.

b) Liste des autres effets indésirables

Effets indésirables peu fréquents

Pouvant survenir chez moins de 1 personne sur 100.

Signes d'allergie : Des réactions allergiques locales (douleur, rougeur, urticaire, inflammation, ecchymose, gonflement et démangeaison) au site d'injection peuvent survenir. Généralement, ces réactions disparaissent après quelques semaines de traitement insulinique. Si elles ne disparaissent pas, consultez votre médecin.

Troubles de la vision : Lorsque vous débutez votre traitement à l'insuline, votre vision peut être perturbée, mais ce phénomène est habituellement transitoire.

Gonflement des articulations : Lorsque vous commencez votre traitement à l'insuline, la rétention d'eau peut provoquer un gonflement de vos chevilles et des autres articulations. Généralement, cela disparaît rapidement. Si ce n'est pas le cas, parlez-en à votre médecin.

Rétinopathie diabétique (une maladie des yeux liée au diabète pouvant conduire à une perte de la vue) : Si vous avez une rétinopathie diabétique et que votre taux de sucre dans le sang s'améliore très rapidement, il se peut que votre rétinopathie s'aggrave. Demandez plus d'informations à votre médecin.

Effets indésirables rares

Pouvant survenir chez moins de 1 personne sur 1 000.

Neuropathie douloureuse (douleur liée à une lésion au niveau des nerfs) : Une amélioration très rapide de votre taux de sucre dans le sang peut entraîner une douleur liée aux nerfs. Il s'agit d'une neuropathie douloureuse aiguë qui est habituellement transitoire.

Déclaration des effets secondaires

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin, votre infirmier/ère ou à votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via le système national de déclaration décrit en Annexe V. En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

c) Effets du diabète

Taux élevé de sucre dans le sang (hyperglycémie)

Un taux élevé de sucre dans le sang peut arriver si vous :

- N'avez pas injecté suffisamment d'insuline.
- Avez oublié de prendre votre insuline ou si vous avez arrêté de prendre de l'insuline.
- Prenez de façon répétée une dose d'insuline inférieure à vos besoins.
- Avez une infection et/ou de la fièvre.
- Mangez plus que d'habitude.
- Faites moins d'efforts physiques que d'habitude.

Signes annonciateurs d'un taux élevé de sucre dans le sang :

Les signes annonciateurs apparaissent progressivement. Ces symptômes sont les suivants : envie fréquente d'uriner, sensation de soif, perte d'appétit, sensation de malaise (nausées ou vomissements), somnolence ou fatigue, rougeur et sécheresse de la peau, sécheresse de la bouche et odeur fruitée (acétonique) de l'haleine.

Si votre taux de sucre dans le sang est trop élevé :

- ▶ Si vous ressentez l'un de ces signes : contrôlez votre taux de sucre dans le sang, recherchez si possible la présence de corps cétoniques dans vos urines, puis contactez immédiatement un médecin.
- ▶ Ces signes peuvent indiquer que vous souffrez d'un état très grave appelé acidocétose diabétique (accumulation d'acide dans le sang car l'organisme dégrade les graisses au lieu du sucre). Si vous ne le soignez pas, il peut entraîner un coma diabétique et éventuellement la mort.

5. Comment conserver NovoMix 30 ?

Tenir ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants.

N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur l'étiquette et sur l'emballage du FlexPen après « EXP ». La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.

Conservez toujours le capuchon du stylo sur votre FlexPen quand vous ne l'utilisez pas, à l'abri de la lumière.

NovoMix 30 doit être mis à l'abri de la chaleur excessive et de la lumière.

Avant ouverture : NovoMix 30 FlexPen non utilisé doit être conservé au réfrigérateur entre 2°C et 8°C, à distance de l'élément de refroidissement. Ne pas congeler.

Avant d'utiliser NovoMix 30 FlexPen, sortez-le du réfrigérateur. Il est recommandé de mélanger l'insuline comme indiqué dans la rubrique Chaque fois que vous utilisez un stylo neuf. Voir les instructions d'utilisation.

En cours d'utilisation ou gardé sur soi en réserve : NovoMix 30 FlexPen en cours d'utilisation ou gardé sur soi en réserve ne doit pas être conservé au réfrigérateur. Vous pouvez le garder sur vous et le conserver à température ambiante (ne dépassant pas 30°C) pendant 4 semaines au maximum.

Ne jetez aucun médicament au tout-à-l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien d'éliminer les médicaments que vous n'utilisez plus. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement.

6. Contenu de l'emballage et autres informations

Ce que contient NovoMix 30

- La substance active est l'insuline asparte. NovoMix 30 est un mélange de 30 % d'insuline asparte soluble et 70 % d'insuline asparte cristallisée avec de la protamine. 1 ml contient 100 unités d'insuline asparte. Chaque stylo prérempli contient 300 unités d'insuline asparte dans 3 ml de suspension injectable.
- Les autres composants sont : le glycérol, le phénol, le métacrésol, le chlorure de zinc, le phosphate disodique dihydraté, le chlorure de sodium, le sulfate de protamine, l'acide chlorhydrique, l'hydroxyde de sodium et l'eau pour préparations injectables.

Qu'est-ce que NovoMix 30 et contenu de l'emballage extérieur

NovoMix 30 se présente comme une suspension injectable dans un stylo prérempli. La cartouche contient une bille de verre pour faciliter la mise en suspension. Après la remise en suspension, le liquide doit être uniformément blanc, opaque et aqueux. N'utilisez pas l'insuline si elle n'apparaît pas uniformément blanche, opaque et aqueuse après la remise en suspension.

Boîtes de 1 (avec ou sans aiguilles), 5 (sans aiguilles) et 10 (sans aiguilles) stylos préremplis de 3 ml. Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

La suspension est opaque, blanche et aqueuse.

Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché

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

Fabricant

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

Novo Nordisk Production SAS
45, Avenue d'Orléans
F-28000 Chartres
France

Consultez le dos de cette notice pour savoir comment utiliser votre FlexPen.

La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est

Autres sources d'informations

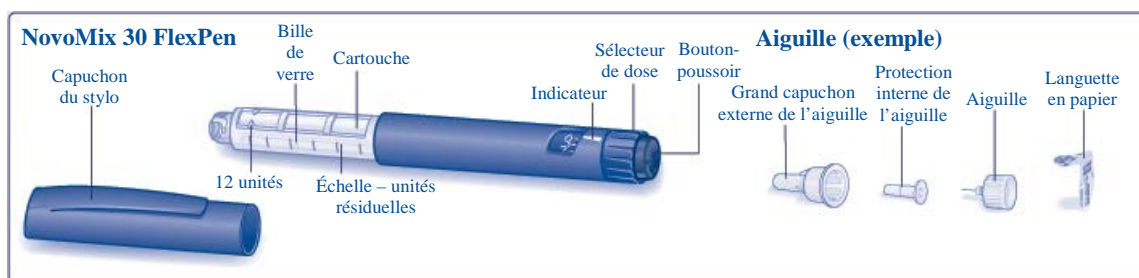
Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu>.

Instructions d'utilisation de NovoMix 30 FlexPen suspension injectable.

Veillez lire attentivement les instructions ci-dessous avant d'utiliser votre FlexPen. Si vous ne suivez pas attentivement ces instructions, vous risquez de ne pas recevoir assez ou de recevoir trop d'insuline, pouvant entraîner un taux de sucre dans le sang trop élevé ou trop bas.

Votre FlexPen est un stylo prérempli sélecteur de dose d'insuline.

- ▶ Vous pouvez sélectionner des doses entre 1 et 60 unités par paliers de 1 unité.
- ▶ FlexPen est conçu pour être utilisé avec les aiguilles NovoFine ou NovoTwist à usage unique d'une longueur maximale de 8 mm.
- ▶ Vous devez toujours avoir un système d'administration d'insuline de rechange au cas où vous perdriez ou endommageriez votre FlexPen en cours d'utilisation.



Entretien de votre stylo

- ▶ Votre FlexPen doit être manipulé avec soin. S'il tombe, s'il est endommagé ou écrasé, il existe un risque de fuite d'insuline. Ce qui peut entraîner une dose incorrecte, qui pourrait provoquer un taux de sucre dans le sang trop élevé ou trop bas.
- ▶ Vous pouvez nettoyer l'extérieur de votre FlexPen en l'essuyant avec une compresse antiseptique. Ne le trempez pas, ne le lavez pas ou ne le graissez pas car ceci pourrait endommager le stylo.
- ▶ **Ne remplissez pas votre FlexPen.**

Remise en suspension de votre insuline

A

Contrôlez le nom et la couleur de l'étiquette de votre stylo pour vous assurer qu'il contient le bon type d'insuline. Ceci est particulièrement important si vous utilisez plus d'un type d'insuline. Si vous ne prenez pas le bon type d'insuline, votre taux de sucre dans le sang peut devenir trop élevé ou trop bas.

Chaque fois que vous utilisez un stylo neuf

Laissez l'insuline atteindre la température ambiante avant de l'utiliser. Cela facilite la remise en suspension.

Retirez le capuchon du stylo.



B

Avant votre première injection avec un FlexPen neuf, vous devez remettre en suspension l'insuline :

Faites rouler le stylo entre vos mains 10 fois – il est important de garder le stylo **horizontal** (en parallèle du sol).



C

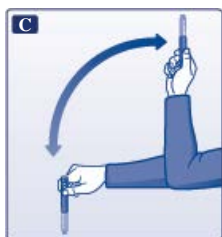
Puis retournez le stylo de haut en bas 10 fois entre les deux positions comme indiqué, afin que la **bille de verre se déplace** d'une extrémité à l'autre de la cartouche.

Continuez de rouler et de retourner le stylo jusqu'à ce que le liquide soit uniformément blanc, opaque et aqueux.

Pour chaque injection suivante

Retournez le stylo de haut en bas entre les deux positions au moins 10 fois jusqu'à ce que le liquide apparaisse uniformément blanc, opaque et aqueux.

- ▶ Assurez-vous d'avoir toujours bien remis en suspension l'insuline avant chaque injection. Ceci réduit le risque d'un taux de sucre dans le sang trop élevé ou trop bas. Après la remise en suspension de l'insuline, passez immédiatement aux étapes suivantes de l'injection.



⚠ Vérifiez toujours qu'il reste au moins **12 unités d'insuline** dans la cartouche, afin de garantir la remise en suspension. S'il reste moins de 12 unités, utilisez un FlexPen neuf. Les 12 unités sont indiquées sur l'échelle des unités résiduelles. Voir la grande image au début de cette notice.

⚠ N'utilisez pas le stylo si l'insuline **remise en suspension** n'apparaît pas **uniformément blanche, opaque et aqueuse**.

Fixation de l'aiguille

D

Prenez une aiguille neuve et retirez la languette en papier.

Vissez l'aiguille solidement et de manière bien droite sur votre FlexPen.



E

Retirez le grand capuchon externe de l'aiguille et conservez-le pour plus tard.



F

Retirez la protection interne de l'aiguille et jetez-la.

N'essayez jamais de remettre la protection interne de l'aiguille une fois que vous l'avez retirée de l'aiguille. Vous risqueriez de vous piquer.



- △ Utilisez toujours une aiguille neuve lors de chaque injection. Ceci réduit le risque de contamination, d'infection, de fuite d'insuline, d'obstruction des aiguilles et de dose incorrecte.
- △ Prenez garde à ne pas plier ou abîmer l'aiguille avant son utilisation.

Vérification de l'écoulement de l'insuline

Avant chaque injection, de petites quantités d'air peuvent s'accumuler dans la cartouche durant une utilisation normale. Pour éviter toute injection d'air et garantir une dose correcte :

G

Tournez le sélecteur de dose afin de sélectionner 2 unités.



H

Maintenez votre FlexPen avec l'aiguille pointée vers le haut et tapotez doucement la cartouche avec votre doigt plusieurs fois pour faire remonter les éventuelles bulles d'air vers le haut de la cartouche.



I

Gardez l'aiguille pointée vers le haut et appuyez à fond sur le bouton-poussoir. Le sélecteur de dose revient à 0.

Une goutte d'insuline doit apparaître au bout de l'aiguille. Si ce n'est pas le cas, changez d'aiguille mais ne répétez pas l'opération plus de 6 fois.

Si aucune goutte d'insuline n'apparaît, le stylo est défectueux et vous devez utiliser un stylo neuf.



- ⚠ Assurez-vous toujours qu'une goutte apparaît au bout de l'aiguille avant de réaliser votre injection. Ceci permet de s'assurer de l'écoulement de l'insuline. Si aucune goutte n'apparaît, vous n'injecterez pas d'insuline, même si le sélecteur de dose bouge. Cela peut indiquer que l'aiguille est bouchée ou endommagée.
- ⚠ Il est important de toujours contrôler l'écoulement avant de réaliser l'injection. Si vous ne contrôlez pas l'écoulement, vous risquez de ne pas recevoir assez d'insuline ou de ne pas en recevoir du tout. Cela peut entraîner un taux de sucre dans le sang trop élevé.

Sélection de votre dose

Vérifiez que le sélecteur de dose est en position 0.

J

Tournez le sélecteur de dose pour sélectionner le nombre d'unités nécessaires à votre injection.

Vous pouvez **augmenter ou réduire la dose** en tournant le sélecteur de dose dans l'une ou l'autre direction jusqu'à ce que la dose souhaitée s'aligne en face de l'indicateur. Quand vous tournez le sélecteur de dose, prenez garde à ne pas enfoncer le bouton-poussoir car de l'insuline s'échapperait.

Vous ne pouvez pas sélectionner une dose supérieure au nombre d'unités restant dans la cartouche.



- ⚠ Avant d'injecter l'insuline, utilisez toujours le sélecteur de dose et l'indicateur pour voir le nombre d'unités sélectionné.
- ⚠ Ne comptez pas les clics du stylo. Si vous n'avez pas sélectionné et injecté la bonne dose, votre taux de sucre dans le sang peut devenir trop élevé ou trop bas. N'utilisez pas l'échelle des unités résiduelles car elle ne donne qu'une indication approximative de la quantité d'insuline qui reste dans votre stylo.

Réalisation de l'injection

Insérez l'aiguille dans votre peau. Utilisez la méthode d'injection indiquée par votre médecin ou votre infirmier/ère.

K

Injectez la dose en appuyant à fond sur le bouton-poussoir jusqu'à ce que le 0 s'aligne en face de

l'indicateur. Prenez garde à n'appuyer sur le bouton-poussoir qu'au moment de l'injection.

Tourner le sélecteur de dose n'entraînera pas d'injection de l'insuline.



L

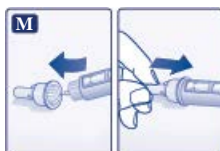
- ▶ Gardez le **bouton-poussoir totalement enfoncé** et laissez l'aiguille sous la peau **pendant au moins 6 secondes** afin d'être certain que la totalité de la dose a été délivrée.
- ▶ Retirez l'aiguille de la peau et relâchez la pression du bouton-poussoir.
- ▶ Assurez-vous toujours que le sélecteur de dose revient à 0 après l'injection. Si le sélecteur de dose s'arrête avant de revenir à 0, la dose n'a pas été totalement délivrée, ce qui peut entraîner un taux de sucre dans le sang trop élevé.



M

Placez l'aiguille à l'intérieur du grand capuchon externe sans le toucher. Lorsque l'aiguille est recouverte, emboîtez complètement et avec précaution le grand capuchon externe, puis dévissez l'aiguille.

Jetez-la avec précaution et remettez le capuchon du stylo sur votre FlexPen.



- ⚠ Retirez toujours l'aiguille après chaque injection et conservez votre FlexPen sans l'aiguille attachée. Ceci réduit le risque de contamination, d'infection, de fuite d'insuline, d'obstruction des aiguilles et de dose incorrecte.

Informations supplémentaires importantes

- ⚠ Le personnel soignant doit être très attentif lors de la manipulation des aiguilles usagées afin de réduire le risque de pénétration de l'aiguille et d'infection croisée.
- ⚠ Éliminez votre FlexPen usagé prudemment, sans l'aiguille attachée.
- ⚠ Ne partagez jamais votre stylo ou vos aiguilles avec d'autres personnes. Cela pourrait entraîner des infections croisées.
- ⚠ Ne partagez jamais votre stylo avec d'autres personnes. Votre médicament pourrait être néfaste pour leur santé.
- ⚠ Tenez toujours votre stylo et vos aiguilles hors de la vue et de la portée d'autres personnes, en particulier des enfants.

Notice : Information de l'utilisateur

NovoMix 50 Penfill 100 unités/ml, suspension injectable en cartouche

50 % d'insuline asparte soluble et 50 % d'insuline asparte cristallisée avec de la protamine

Veillez lire attentivement cette notice avant d'utiliser ce médicament car elle contient des informations importantes pour vous.

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin, votre infirmier/ère ou votre pharmacien.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez pas à d'autres personnes. Il pourrait leur être nocif, même si les signes de leur maladie sont identiques aux vôtres.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin, votre infirmier/ère ou votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.

Que contient cette notice :

1. Qu'est-ce que NovoMix 50 et dans quel cas est-il utilisé ?
2. Quelles sont les informations à connaître avant d'utiliser NovoMix 50 ?
3. Comment utiliser NovoMix 50 ?
4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?
5. Comment conserver NovoMix 50 ?
6. Contenu de l'emballage et autres informations

1. Qu'est-ce que NovoMix 50 et dans quel cas est-il utilisé ?

NovoMix 50 est une insuline moderne (analogue de l'insuline) avec une action rapide et une action intermédiaire, dans un rapport de 50/50. Les insulines modernes sont des versions améliorées de l'insuline humaine.

NovoMix 50 est utilisé pour diminuer le taux élevé de sucre dans le sang chez les patients diabétiques. Le diabète est une maladie au cours de laquelle votre organisme ne produit pas assez d'insuline pour contrôler votre taux de sucre dans le sang. NovoMix 50 peut être utilisé en association avec la metformine.

NovoMix 50 commence à faire baisser votre taux de sucre dans le sang 10 à 20 minutes après l'injection, son effet maximum apparaît 1 à 4 heures après l'injection et l'effet dure de 14 à 24 heures.

2. Quelles sont les informations à connaître avant d'utiliser NovoMix 50 ?

N'utilisez jamais NovoMix 50

- ▶ Si vous êtes allergique à l'insuline asparte ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament (voir rubrique 6, Contenu de l'emballage et autres informations).
- ▶ Si vous suspectez une hypoglycémie (faible taux de sucre dans le sang) imminente, voir a) Résumé des effets indésirables graves et très fréquents à la rubrique 4.
- ▶ Dans les pompes à perfusion d'insuline.
- ▶ Si la cartouche ou le dispositif contenant la cartouche est tombé, a été endommagé ou a été écrasé.
- ▶ S'il n'a pas été conservé correctement ou s'il a été congelé, voir rubrique 5, Comment conserver NovoMix 50 ?
- ▶ Si l'insuline remise en suspension n'apparaît pas uniformément blanche, opaque et aqueuse.
- ▶ Si après la remise en suspension, des grumeaux sont présents ou si des particules solides et blanches restent collées au fond ou sur la paroi de la cartouche.

Si vous êtes concerné par une de ces situations, n'utilisez pas NovoMix 50. Demandez conseil à votre médecin, votre infirmier/ère ou votre pharmacien.

Avant d'utiliser NovoMix 50

- ▶ Contrôlez l'étiquette pour vous assurer que vous disposez du type d'insuline correct.
- ▶ Vérifiez toujours la cartouche, y compris le piston en caoutchouc à l'extrémité de la cartouche. Ne l'utilisez pas si elle est endommagée ou si le piston en caoutchouc a été tiré en dessous de la bande blanche, à l'extrémité de la cartouche. Ceci peut être le résultat d'une fuite d'insuline. Si vous pensez que la cartouche est endommagée, ramenez-la à votre pharmacien. Pour plus d'informations, consultez le mode d'emploi de votre stylo.
- ▶ Utilisez toujours une aiguille neuve lors de chaque injection pour prévenir le risque de contamination.
- ▶ Les aiguilles et NovoMix 50 Penfill ne doivent pas être partagés.
- ▶ NovoMix 50 Penfill ne convient que pour les injections sous-cutanées administrées au moyen d'un stylo réutilisable. Veuillez consulter votre médecin si vous devez employer une autre méthode pour vous injecter de l'insuline.

Avertissements et précautions

Certaines conditions physiques et activités peuvent modifier votre besoin en insuline. Consultez votre médecin :

- ▶ Si vous avez des problèmes de reins, de foie, de glandes surrénales, d'hypophyse ou de thyroïde.
- ▶ Si vous faites plus d'efforts physiques que d'habitude ou si vous voulez modifier votre régime alimentaire habituel, car ceci peut modifier votre taux de sucre dans le sang.
- ▶ Si vous êtes malade, continuez à prendre votre insuline et consultez votre médecin.
- ▶ Si vous partez en voyage à l'étranger, les décalages horaires entre pays peuvent modifier vos besoins en insuline et les horaires de vos injections.

Modifications cutanées au site d'injection

Il faut effectuer une rotation des sites d'injection pour aider à prévenir les modifications du tissu adipeux sous la peau, telles qu'un épaissement de la peau, un amincissement de la peau ou des grosseurs sous la peau. L'insuline risque de ne pas agir correctement si vous l'injectez dans une zone présentant une grosseur, un amincissement ou un épaissement (voir rubrique 3 « Comment utiliser NovoMix 50 ? »). Contactez votre médecin si vous remarquez des changements cutanés au site d'injection. Contactez votre médecin si vous injectez actuellement dans ces zones affectées avant de commencer à injecter dans une autre zone. Votre médecin peut vous demander de contrôler votre glycémie de plus près et d'ajuster votre dose d'insuline ou celle de vos autres médicaments antidiabétiques.

Autres médicaments et NovoMix 50

Informez votre médecin, votre infirmier/ère ou votre pharmacien si vous prenez, avez récemment pris ou pourriez prendre tout autre médicament. Certains médicaments influent sur votre taux de sucre dans le sang et peuvent entraîner un changement de votre dose d'insuline. Les principaux médicaments susceptibles de modifier votre traitement à l'insuline sont indiqués ci-dessous.

Votre taux de sucre dans le sang peut diminuer (hypoglycémie) si vous prenez :

- Autres médicaments pour le traitement du diabète
- Inhibiteurs de la monoamine-oxydase (IMAO) (utilisés pour traiter la dépression)
- Bêta-bloquants (utilisés pour traiter l'hypertension artérielle)
- Inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IEC) (utilisés pour traiter certaines maladies cardiaques ou l'hypertension artérielle)
- Salicylés (utilisés pour soulager la douleur et faire diminuer la fièvre)

- Stéroïdes anabolisants (tels que la testostérone)
- Sulfamides (utilisés pour traiter les infections).

Votre taux de sucre dans le sang peut augmenter (hyperglycémie) si vous prenez :

- Contraceptifs oraux (pilules contraceptives)
- Thiazidiques (utilisés pour traiter l'hypertension artérielle ou une rétention excessive de liquide)
- Glucocorticoïdes (tels que la « cortisone » utilisée pour traiter l'inflammation)
- Hormones thyroïdiennes (utilisées pour traiter les dysfonctionnements de la glande thyroïdienne)
- Sympathomimétiques (tels que l'épinéphrine [adrénaline], le salbutamol ou la terbutaline utilisés pour traiter l'asthme)
- Hormone de croissance (médicament stimulant la croissance du squelette et la croissance somatique, et agissant 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 survient généralement chez les adultes d'âge moyen, dû à une sécrétion excessive d'hormone de croissance par la glande hypophysaire) peuvent augmenter ou diminuer votre taux de sucre dans le sang.

Les bêta-bloquants (utilisés pour traiter l'hypertension artérielle) peuvent atténuer ou supprimer entièrement les premiers symptômes annonciateurs qui vous aident à reconnaître un faible taux de sucre dans le sang.

Pioglitazone (comprimés utilisés dans le traitement du diabète de type 2)

Certains patients ayant un diabète de type 2 ancien, atteints de maladies cardiaques ou ayant déjà présenté un accident vasculaire cérébral, et traités par la pioglitazone en association avec de l'insuline ont développé une insuffisance cardiaque. Informez votre médecin dès que possible si vous avez des signes d'une insuffisance cardiaque tels qu'une difficulté à respirer inhabituelle, une augmentation rapide du poids ou un gonflement localisé (œdème).

Si vous avez pris un des médicaments mentionnés ci-dessus, parlez-en à votre médecin, à votre infirmier/ère ou à votre pharmacien.

Boissons alcoolisées et prise de NovoMix 50

- ▶ Si vous buvez de l'alcool, vos besoins en insuline peuvent changer car votre taux de sucre dans le sang peut augmenter ou diminuer. Une surveillance attentive est recommandée.

Grossesse et allaitement

- ▶ Si vous êtes enceinte, si vous pensez être enceinte ou planifiez une grossesse, demandez conseil à votre médecin avant de prendre ce médicament. L'expérience clinique de l'utilisation de l'insuline aspartate pendant la grossesse est limitée. Il peut être nécessaire de modifier votre dose d'insuline pendant la grossesse et après l'accouchement. Un contrôle attentif de votre diabète, en particulier la prévention des hypoglycémies, est important pour la santé de votre bébé.
- ▶ L'administration de NovoMix 50 pendant l'allaitement ne fait l'objet d'aucune restriction.

Demandez conseil à votre médecin, à votre infirmier/ère ou à votre pharmacien avant de prendre tout médicament pendant la grossesse ou l'allaitement.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

- ▶ Demandez à votre médecin si vous pouvez conduire un véhicule ou manœuvrer des machines :
 - Si vous avez souvent des hypoglycémies.
 - Si vous avez des difficultés à reconnaître une hypoglycémie.

Si votre taux de sucre dans le sang est bas ou élevé, vos capacités de concentration et de réaction peuvent être altérées, et donc diminuer vos capacités à conduire ou manœuvrer des machines. Rappelez-vous que vous pouvez mettre votre vie ou celle des autres en danger.

Information importante concernant certains composants de NovoMix 50

NovoMix 50 contient moins de 1 mmol de sodium (23 mg) par dose ; NovoMix 50 est essentiellement « sans sodium ».

3. Comment utiliser NovoMix 50 ?

Dose et quand prendre votre insuline

Veillez à toujours utiliser votre insuline et à ajuster votre dose en suivant exactement les indications de votre médecin. Vérifiez auprès de votre médecin, infirmier/ère ou pharmacien en cas de doute. NovoMix 50 est généralement administré immédiatement avant le repas. Prenez un repas ou un en-cas dans les 10 minutes qui suivent l'injection pour éviter une hypoglycémie. Si nécessaire, NovoMix 50 peut être administré immédiatement après le repas. Voir Comment et où injecter, ci-dessous pour plus d'informations.

Quand NovoMix 50 est utilisé en association avec la metformine, la dose doit être ajustée.

Ne changez pas votre insuline sauf si votre médecin vous le demande. Si votre médecin vous a fait changer de type ou de marque d'insuline, il pourra être nécessaire qu'il ajuste votre dose.

Utilisation chez les enfants et les adolescents

Aucune étude clinique n'a été réalisée avec NovoMix 50 chez l'enfant et l'adolescent de moins de 18 ans.

Utilisation chez des groupes de patients particuliers

Si vous avez une fonction rénale ou hépatique diminuée, ou si vous avez plus de 65 ans, vous devez vérifier votre taux de sucre dans le sang plus régulièrement et discuter des changements de votre dose d'insuline avec votre médecin.

Comment et où injecter

NovoMix 50 est administré par injection sous la peau (voie sous-cutanée). N'injectez jamais votre insuline directement dans une veine (voie intraveineuse) ou dans un muscle (voie intramusculaire). NovoMix 50 Penfill ne convient que pour les injections sous-cutanées administrées au moyen d'un stylo réutilisable. Veuillez consulter votre médecin si vous devez employer une autre méthode pour vous injecter de l'insuline.

Lors de chaque injection, changez de site d'injection au sein de la zone d'injection que vous utilisez. Ceci permettra de réduire le risque de développer des épaissements ou des amincissements de la peau (voir rubrique 4, Quels sont les effets indésirables éventuels ?). Les meilleurs endroits pour réaliser vos injections sont : le ventre (abdomen), la fesse, le dessus de la cuisse ou le haut du bras. L'insuline agira plus rapidement si vous l'injectez dans le ventre. Vous devez toujours contrôler régulièrement votre taux de sucre dans le sang.

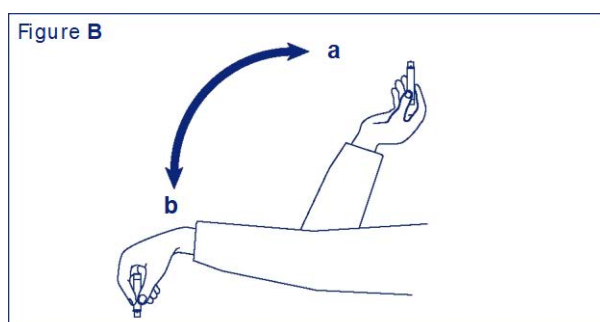
- ▶ Ne reemplissez pas la cartouche.
- ▶ Les cartouches NovoMix 50 Penfill sont conçues pour être utilisées avec les systèmes d'administration d'insuline Novo Nordisk et les aiguilles NovoFine ou NovoTwist.
- ▶ Si vous êtes traité avec NovoMix 50 Penfill et une autre insuline en cartouche Penfill, vous devez utiliser deux systèmes d'administration, un pour chaque type d'insuline.

- ▶ Vous devez disposer en permanence d'une autre cartouche Penfill si vous endommagez ou perdez celle en cours d'utilisation.

Remise en suspension de NovoMix 50

Vérifiez toujours qu'il reste assez d'insuline (au moins 12 unités) dans la cartouche, afin de garantir une remise en suspension homogène. S'il ne reste pas assez d'insuline, utilisez une cartouche neuve. Voir la notice d'utilisation de votre stylo pour plus d'informations.

- ▶ **Chaque fois que vous utilisez un NovoMix 50 Penfill neuf** (avant d'insérer la cartouche dans un système d'administration d'insuline)
 - Laissez l'insuline atteindre la température ambiante avant de l'utiliser. Cela facilite la remise en suspension.
 - Faites rouler 10 fois la cartouche entre vos mains - il est important de garder la cartouche horizontale (en parallèle du sol) (voir figure **A**).
 - Retournez ensuite 10 fois la cartouche de la position a à la position b (voir figure **B**) afin que la bille de verre se déplace d'une extrémité à l'autre de la cartouche.
 - Répétez la procédure (rouler et retourner) jusqu'à ce que le liquide soit uniformément blanc, opaque et aqueux (voir figures **A** et **B**). N'utilisez pas la cartouche si l'insuline remise en suspension n'apparaît pas uniformément blanche, opaque et aqueuse.
 - Procédez immédiatement à l'injection selon les étapes suivantes.
- ▶ **Pour toutes les injections suivantes**
 - Retournez au moins 10 fois le système d'administration avec la cartouche à l'intérieur de la position a à la position b (voir figure **B**), jusqu'à ce que le liquide soit uniformément blanc, opaque et aqueux. N'utilisez pas la cartouche si l'insuline remise en suspension n'apparaît pas uniformément blanche, opaque et aqueuse.
 - Si ce mouvement est insuffisant pour obtenir un liquide uniformément blanc, opaque et aqueux, répétez la procédure (rouler et retourner) décrite ci-dessus, jusqu'à ce que le liquide soit uniformément blanc, opaque et aqueux.
 - Procédez immédiatement à l'injection selon les étapes suivantes.



Comment injecter NovoMix 50

- ▶ Injectez l'insuline sous votre peau. Utilisez la méthode d'injection conseillée par votre médecin ou votre infirmier/ère et décrite dans le mode d'emploi de votre stylo.

- ▶ Gardez l'aiguille sous votre peau pendant au moins 6 secondes. Gardez le bouton-poussoir totalement enfoncé après l'injection jusqu'à ce que l'aiguille ait été retirée de la peau. Ceci permettra de garantir un dosage correct et de limiter l'éventuelle remontée de sang dans l'aiguille ou dans le réservoir d'insuline.
- ▶ Assurez-vous de retirer et de jeter l'aiguille après chaque injection et de conserver NovoMix 50 sans l'aiguille attachée. Sinon, le liquide risque de s'échapper ce qui peut entraîner une dose incorrecte.

Si vous avez pris plus d'insuline que vous n'auriez dû

Si vous prenez trop d'insuline, votre taux de sucre dans le sang peut devenir trop bas (hypoglycémie). Voir a) Résumé des effets indésirables graves et très fréquents à la rubrique 4.

Si vous oubliez de prendre votre insuline

Si vous oubliez de prendre votre insuline, votre taux de sucre dans le sang peut devenir trop élevé (hyperglycémie). Voir c) Effets du diabète à la rubrique 4.

Si vous arrêtez de prendre votre insuline

N'arrêtez pas votre insuline sans en parler à votre médecin, il vous dira ce qu'il y a besoin de faire. Cela peut entraîner un taux très élevé de sucre dans le sang (hyperglycémie sévère) et une acidocétose. Voir c) Effets du diabète à la rubrique 4.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez plus d'informations à votre médecin, à votre infirmier/ère ou à votre pharmacien.

4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

a) Résumé des effets indésirables graves et très fréquents

Un faible taux de sucre dans le sang (hypoglycémie) est un effet indésirable très fréquent. Il peut survenir chez plus de 1 personne sur 10.

Un faible taux de sucre dans le sang peut arriver si vous :

- Injectez trop d'insuline.
- Mangez trop peu ou sautez un repas.
- Faites plus d'efforts physiques que d'habitude.
- Buvez de l'alcool (voir Boissons alcoolisées et prise de NovoMix 50 à la rubrique 2).

Les signes d'un faible taux de sucre dans le sang sont les suivants : sueurs froides, pâleur et froideur de la peau, maux de tête, rythme cardiaque rapide, nausées, sensation de faim excessive, troubles visuels passagers, somnolence, fatigue et faiblesse inhabituelles, nervosité ou tremblement, anxiété, confusion, difficultés de concentration.

Un faible taux de sucre dans le sang sévère peut entraîner une perte de connaissance. S'il n'est pas traité, le faible taux de sucre dans le sang sévère et prolongé peut causer des lésions cérébrales (temporaires ou permanentes) et même la mort. Vous pouvez reprendre connaissance plus rapidement si une personne ayant appris à le faire vous administre du glucagon. Si on vous injecte du glucagon, vous devrez absorber du glucose ou un aliment sucré dès que vous reprendrez connaissance. Si vous ne répondez pas au traitement par glucagon, vous devrez être traité à l'hôpital.

Si votre taux de sucre dans le sang est trop bas :

- ▶ Si vous sentez un faible taux de sucre dans le sang arriver, avalez des comprimés de glucose ou un aliment riche en sucre (bonbons, biscuits, jus de fruits). Mesurez votre taux de sucre dans le sang, si possible, et reposez-vous. Vous devez toujours avoir sur vous des comprimés de glucose ou un autre aliment riche en sucre, si nécessaire.
- ▶ Lorsque les signes d'un faible taux de sucre dans le sang ont disparu ou lorsque votre taux de sucre dans le sang s'est stabilisé, continuez votre traitement par l'insuline comme d'habitude.
- ▶ Si vous vous évanouissez à la suite d'un faible taux de sucre dans le sang, si vous avez eu besoin d'une injection de glucagon ou si vous avez souvent des faibles taux de sucre dans le sang, consultez votre médecin. Il est peut être nécessaire de modifier votre dose d'insuline, les horaires d'injection, votre régime alimentaire ou votre activité physique.

Dites aux personnes de votre entourage concernées que vous êtes diabétique et quelles en sont les conséquences, comme le risque d'évanouissement (perte de connaissance) due à un faible taux de sucre dans le sang. Dites aux personnes de votre entourage concernées que si vous vous évanouissez, elles doivent vous allonger sur le côté et appeler immédiatement un médecin. Elles ne doivent rien vous donner à manger ni à boire. Cela pourrait vous étouffer.

Une réaction allergique grave à NovoMix 50 ou à l'un de ses composants (appelée réaction allergique systémique) est un effet indésirable très rare mais qui peut potentiellement menacer la vie. Cela peut survenir chez moins de 1 personne sur 10 000.

Consultez immédiatement un médecin :

- Si les signes d'allergie s'étendent à d'autres parties de votre corps.
- Si vous ne vous sentez soudainement pas bien et si vous commencez : à transpirer, à être malade (vomissements), si vous avez des difficultés à respirer, un rythme cardiaque rapide, si vous avez des vertiges.
- ▶ Si vous remarquez un de ces effets, demandez immédiatement un avis médical.

Modifications cutanées au site d'injection : Si vous injectez votre insuline au même endroit, le tissu adipeux peut soit s'amincir (lipoatrophie), soit s'épaissir (lipohypertrophie) (pouvant survenir chez moins de 1 personne sur 100). Des grosseurs sous la peau peuvent également être causées par l'accumulation d'une protéine appelée amyloïde (amyloïdose cutanée ; la fréquence à laquelle cela se produit est indéterminée). L'insuline risque de ne pas agir correctement si vous l'injectez dans une zone présentant une grosseur, un amincissement ou un épaississement. Changez de site d'injection à chaque injection pour éviter de telles modifications cutanées.

b) Liste des autres effets indésirables

Effets indésirables peu fréquents

Pouvant survenir chez moins de 1 personne sur 100.

Signes d'allergie : Des réactions allergiques locales (douleur, rougeur, urticaire, inflammation, ecchymose, gonflement et démangeaison) au site d'injection peuvent survenir. Généralement, ces réactions disparaissent après quelques semaines de traitement insulinaire. Si elles ne disparaissent pas, consultez votre médecin.

Troubles de la vision : Lorsque vous débutez votre traitement à l'insuline, votre vision peut être perturbée, mais ce phénomène est habituellement transitoire.

Gonflement des articulations : Lorsque vous commencez votre traitement à l'insuline, la rétention d'eau peut provoquer un gonflement de vos chevilles et des autres articulations. Généralement, cela disparaît rapidement. Si ce n'est pas le cas, parlez-en à votre médecin.

Rétinopathie diabétique (une maladie des yeux liée au diabète pouvant conduire à une perte de la vue) : Si vous avez une rétinopathie diabétique et que votre taux de sucre dans le sang s'améliore très rapidement, il se peut que votre rétinopathie s'aggrave. Demandez plus d'informations à votre médecin.

Effets indésirables rares

Pouvant survenir chez moins de 1 personne sur 1 000.

Neuropathie douloureuse (douleur liée à une lésion au niveau des nerfs) : Une amélioration très rapide de votre taux de sucre dans le sang peut entraîner une douleur liée aux nerfs. Il s'agit d'une neuropathie douloureuse aiguë qui est habituellement transitoire.

Déclaration des effets secondaires

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin, votre infirmier/ère ou à votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via le système national de déclaration décrit en [Annexe V](#). En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

c) Effets du diabète

Taux élevé de sucre dans le sang (hyperglycémie)

Un taux élevé de sucre dans le sang peut arriver si vous :

- N'avez pas injecté suffisamment d'insuline.
- Avez oublié de prendre votre insuline ou si vous avez arrêté de prendre de l'insuline.
- Prenez de façon répétée une dose d'insuline inférieure à vos besoins.
- Avez une infection et/ou de la fièvre.
- Mangez plus que d'habitude.
- Faites moins d'efforts physiques que d'habitude.

Signes annonciateurs d'un taux élevé de sucre dans le sang :

Les signes annonciateurs apparaissent progressivement. Ces symptômes sont les suivants : envie fréquente d'uriner, sensation de soif, perte d'appétit, sensation de malaise (nausées ou vomissements), somnolence ou fatigue, rougeur et sécheresse de la peau, sécheresse de la bouche et odeur fruitée (acétonique) de l'haleine.

Si votre taux de sucre dans le sang est trop élevé :

- ▶ Si vous ressentez l'un de ces signes : contrôlez votre taux de sucre dans le sang, recherchez si possible la présence de corps cétoniques dans vos urines, puis contactez immédiatement un médecin.
- ▶ Ces signes peuvent indiquer que vous souffrez d'un état très grave appelé acidocétose diabétique (accumulation d'acide dans le sang car l'organisme dégrade les graisses au lieu du sucre). Si vous ne le soignez pas, il peut entraîner un coma diabétique et éventuellement la mort.

5. Comment conserver NovoMix 50 ?

Tenir ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants.

N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur l'étiquette et sur l'emballage de la cartouche après « EXP ». La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.

Conservez toujours la cartouche dans l'emballage extérieur quand vous ne l'utilisez pas, à l'abri de la lumière. NovoMix 50 doit être mis à l'abri de la chaleur excessive et de la lumière.

Avant ouverture : NovoMix 50 Penfill non utilisé doit être conservé au réfrigérateur entre 2°C et 8°C, à distance de l'élément de refroidissement. Ne pas congeler.

Avant d'utiliser NovoMix 50 Penfill, sortez-le du réfrigérateur. Il est recommandé de mélanger l'insuline comme indiqué dans la rubrique Chaque fois que vous utilisez un NovoMix 50 Penfill neuf. Voir Remise en suspension de NovoMix 50 à la rubrique 3.

En cours d'utilisation ou gardé sur soi en réserve : NovoMix 50 Penfill en cours d'utilisation ou gardé sur soi en réserve ne doit pas être conservé au réfrigérateur. Vous pouvez le garder sur vous et le conserver à température ambiante (ne dépassant pas 30°C) pendant 4 semaines au maximum.

Ne jetez aucun médicament au tout-à-l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien d'éliminer les médicaments que vous n'utilisez plus. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement.

6. Contenu de l'emballage et autres informations

Ce que contient NovoMix 50

- La substance active est l'insuline asparte. NovoMix 50 est un mélange de 50 % d'insuline asparte soluble et 50 % d'insuline asparte cristallisée avec de la protamine. 1 ml contient 100 unités d'insuline asparte. Chaque cartouche contient 300 unités d'insuline asparte dans 3 ml de suspension injectable.
- Les autres composants sont : le glycérol, le phénol, le métacrésol, le chlorure de zinc, le phosphate disodique dihydraté, le chlorure de sodium, le sulfate de protamine, l'acide chlorhydrique, l'hydroxyde de sodium et l'eau pour préparations injectables.

Qu'est-ce que NovoMix 50 et contenu de l'emballage extérieur

NovoMix 50 se présente comme une suspension injectable. La cartouche contient une bille de verre pour faciliter la mise en suspension. Après la remise en suspension, le liquide doit être uniformément blanc, opaque et aqueux. N'utilisez pas l'insuline si elle n'apparaît pas uniformément blanche, opaque et aqueuse après la remise en suspension.

Boîtes de 1, 5 et 10 cartouches de 3 ml. Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

La suspension est opaque, blanche et aqueuse.

Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché et fabricant

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

La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est

Autres sources d'informations

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

Notice : Information de l'utilisateur

NovoMix 50 FlexPen 100 unités/ml, suspension injectable en stylo prérempli
50 % d'insuline asparte soluble et 50 % d'insuline asparte cristallisée avec de la protamine

Veillez lire attentivement cette notice avant d'utiliser ce médicament car elle contient des informations importantes pour vous.

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin, votre infirmier/ère ou votre pharmacien.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez pas à d'autres personnes. Il pourrait leur être nocif, même si les signes de leur maladie sont identiques aux vôtres.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin, votre infirmier/ère ou votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.

Que contient cette notice :

1. Qu'est-ce que NovoMix 50 et dans quel cas est-il utilisé ?
2. Quelles sont les informations à connaître avant d'utiliser NovoMix 50 ?
3. Comment utiliser NovoMix 50 ?
4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?
5. Comment conserver NovoMix 50 ?
6. Contenu de l'emballage et autres informations

1. Qu'est-ce que NovoMix 50 et dans quel cas est-il utilisé ?

NovoMix 50 est une insuline moderne (analogue de l'insuline) avec une action rapide et une action intermédiaire, dans un rapport de 50/50. Les insulines modernes sont des versions améliorées de l'insuline humaine.

NovoMix 50 est utilisé pour diminuer le taux élevé de sucre dans le sang chez les patients diabétiques. Le diabète est une maladie au cours de laquelle votre organisme ne produit pas assez d'insuline pour contrôler votre taux de sucre dans le sang. NovoMix 50 peut être utilisé en association avec la metformine.

NovoMix 50 commence à faire baisser votre taux de sucre dans le sang 10 à 20 minutes après l'injection, son effet maximum apparaît 1 à 4 heures après l'injection et l'effet dure de 14 à 24 heures.

2. Quelles sont les informations à connaître avant d'utiliser NovoMix 50 ?

N'utilisez jamais NovoMix 50

- ▶ Si vous êtes allergique à l'insuline asparte ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament (voir rubrique 6, Contenu de l'emballage et autres informations).
- ▶ Si vous suspectez une hypoglycémie (faible taux de sucre dans le sang) imminente, voir a) Résumé des effets indésirables graves et très fréquents à la rubrique 4.
- ▶ Dans les pompes à perfusion d'insuline.
- ▶ Si FlexPen est tombé, a été endommagé ou a été écrasé.
- ▶ S'il n'a pas été conservé correctement ou s'il a été congelé, voir rubrique 5, Comment conserver NovoMix 50 ?
- ▶ Si l'insuline remise en suspension n'apparaît pas uniformément blanche, opaque et aqueuse.
- ▶ Si après la remise en suspension, des grumeaux sont présents ou si des particules solides et blanches restent collées au fond ou sur la paroi de la cartouche.

Si vous êtes concerné par une de ces situations, n'utilisez pas NovoMix 50. Demandez conseil à votre médecin, votre infirmier/ère ou votre pharmacien.

Avant d'utiliser NovoMix 50

- ▶ Contrôlez l'étiquette pour vous assurer que vous disposez du type d'insuline correct.
- ▶ Utilisez toujours une aiguille neuve lors de chaque injection pour prévenir le risque de contamination.
- ▶ Les aiguilles et NovoMix 50 FlexPen ne doivent pas être partagés.
- ▶ NovoMix 50 FlexPen ne convient que pour les injections sous-cutanées. Veuillez consulter votre médecin si vous devez employer une autre méthode pour vous injecter de l'insuline.

Avertissements et précautions

Certaines conditions physiques et activités peuvent modifier votre besoin en insuline. Consultez votre médecin :

- ▶ Si vous avez des problèmes de reins, de foie, de glandes surrénales, d'hypophyse ou de thyroïde.
- ▶ Si vous faites plus d'efforts physiques que d'habitude ou si vous voulez modifier votre régime alimentaire habituel, car ceci peut modifier votre taux de sucre dans le sang.
- ▶ Si vous êtes malade, continuez à prendre votre insuline et consultez votre médecin.
- ▶ Si vous partez en voyage à l'étranger, les décalages horaires entre pays peuvent modifier vos besoins en insuline et les horaires de vos injections.

Modifications cutanées au site d'injection

Il faut effectuer une rotation des sites d'injection pour aider à prévenir les modifications du tissu adipeux sous la peau, telles qu'un épaissement de la peau, un amincissement de la peau ou des grosseurs sous la peau. L'insuline risque de ne pas agir correctement si vous l'injectez dans une zone présentant une grosseur, un amincissement ou un épaissement (voir rubrique 3 « Comment utiliser NovoMix 50 ? »). Contactez votre médecin si vous remarquez des changements cutanés au site d'injection. Contactez votre médecin si vous injectez actuellement dans ces zones affectées avant de commencer à injecter dans une autre zone. Votre médecin peut vous demander de contrôler votre glycémie de plus près et d'ajuster votre dose d'insuline ou celle de vos autres médicaments antidiabétiques.

Autres médicaments et NovoMix 50

Informez votre médecin, votre infirmier/ère ou votre pharmacien si vous prenez, avez récemment pris ou pourriez prendre tout autre médicament. Certains médicaments influent sur votre taux de sucre dans le sang et peuvent entraîner un changement de votre dose d'insuline. Les principaux médicaments susceptibles de modifier votre traitement à l'insuline sont indiqués ci-dessous.

Votre taux de sucre dans le sang peut diminuer (hypoglycémie) si vous prenez :

- Autres médicaments pour le traitement du diabète
- Inhibiteurs de la monoamine-oxydase (IMAO) (utilisés pour traiter la dépression)
- Bêtabloquants (utilisés pour traiter l'hypertension artérielle)
- Inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IEC) (utilisés pour traiter certaines maladies cardiaques ou l'hypertension artérielle)
- Salicylés (utilisés pour soulager la douleur et faire diminuer la fièvre)
- Stéroïdes anabolisants (tels que la testostérone)
- Sulfamides (utilisés pour traiter les infections).

Votre taux de sucre dans le sang peut augmenter (hyperglycémie) si vous prenez :

- Contraceptifs oraux (pilules contraceptives)
- Thiazidiques (utilisés pour traiter l'hypertension artérielle ou une rétention excessive de liquide)
- Glucocorticoïdes (tels que la « cortisone » utilisée pour traiter l'inflammation)

- Hormones thyroïdiennes (utilisées pour traiter les dysfonctionnements de la glande thyroïdienne)
- Sympathomimétiques (tels que l'épinéphrine [adrénaline], le salbutamol ou la terbutaline utilisés pour traiter l'asthme)
- Hormone de croissance (médicament stimulant la croissance du squelette et la croissance somatique, et agissant 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 survient généralement chez les adultes d'âge moyen, dû à une sécrétion excessive d'hormone de croissance par la glande hypophysaire) peuvent augmenter ou diminuer votre taux de sucre dans le sang.

Les bêtabloquants (utilisés pour traiter l'hypertension artérielle) peuvent atténuer ou supprimer entièrement les premiers symptômes annonciateurs qui vous aident à reconnaître un faible taux de sucre dans le sang.

Pioglitazone (comprimés utilisés dans le traitement du diabète de type 2)

Certains patients ayant un diabète de type 2 ancien, atteints de maladies cardiaques ou ayant déjà présenté un accident vasculaire cérébral, et traités par la pioglitazone en association avec de l'insuline ont développé une insuffisance cardiaque. Informez votre médecin dès que possible si vous avez des signes d'une insuffisance cardiaque tels qu'une difficulté à respirer inhabituelle, une augmentation rapide du poids ou un gonflement localisé (œdème).

Si vous avez pris un des médicaments mentionnés ci-dessus, parlez-en à votre médecin, à votre infirmier/ère ou à votre pharmacien.

Boissons alcoolisées et prise de NovoMix 50

- ▶ Si vous buvez de l'alcool, vos besoins en insuline peuvent changer car votre taux de sucre dans le sang peut augmenter ou diminuer. Une surveillance attentive est recommandée.

Grossesse et allaitement

- ▶ Si vous êtes enceinte, si vous pensez être enceinte ou planifiez une grossesse, demandez conseil à votre médecin avant de prendre ce médicament. L'expérience clinique de l'utilisation de l'insuline aspartate pendant la grossesse est limitée. Il peut être nécessaire de modifier votre dose d'insuline pendant la grossesse et après l'accouchement. Un contrôle attentif de votre diabète, en particulier la prévention des hypoglycémies, est important pour la santé de votre bébé.
- ▶ L'administration de NovoMix 50 pendant l'allaitement ne fait l'objet d'aucune restriction.

Demandez conseil à votre médecin, à votre infirmier/ère ou à votre pharmacien avant de prendre tout médicament pendant la grossesse ou l'allaitement.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

- ▶ Demandez à votre médecin si vous pouvez conduire un véhicule ou manœuvrer des machines :
 - Si vous avez souvent des hypoglycémies.
 - Si vous avez des difficultés à reconnaître une hypoglycémie.

Si votre taux de sucre dans le sang est bas ou élevé, vos capacités de concentration et de réaction peuvent être altérées, et donc diminuer vos capacités à conduire ou manœuvrer des machines. Rappelez-vous que vous pouvez mettre votre vie ou celle des autres en danger.

Information importante concernant certains composants de NovoMix 50

NovoMix 50 contient moins de 1 mmol de sodium (23 mg) par dose ; NovoMix 50 est essentiellement « sans sodium ».

3. Comment utiliser NovoMix 50 ?

Dose et quand prendre votre insuline

Veillez à toujours utiliser votre insuline et à ajuster votre dose en suivant exactement les indications de votre médecin. Vérifiez auprès de votre médecin, infirmier/ère ou pharmacien en cas de doute.

NovoMix 50 est généralement administré immédiatement avant le repas. Prenez un repas ou un en-cas dans les 10 minutes qui suivent l'injection pour éviter une hypoglycémie. Si nécessaire, NovoMix 50 peut être administré immédiatement après le repas. Voir Comment et où injecter, ci-dessous pour plus d'informations. Quand NovoMix 50 est utilisé en association avec la metformine, la dose doit être ajustée.

Ne changez pas votre insuline sauf si votre médecin vous le demande. Si votre médecin vous a fait changer de type ou de marque d'insuline, il pourra être nécessaire qu'il ajuste votre dose.

Utilisation chez les enfants et les adolescents

Aucune étude clinique n'a été réalisée avec NovoMix 50 chez l'enfant et l'adolescent de moins de 18 ans.

Utilisation chez des groupes de patients particuliers

Si vous avez une fonction rénale ou hépatique diminuée, ou si vous avez plus de 65 ans, vous devez vérifier votre taux de sucre dans le sang plus régulièrement et discuter des changements de votre dose d'insuline avec votre médecin.

Comment et où injecter

NovoMix 50 est administré par injection sous la peau (voie sous-cutanée). N'injectez jamais votre insuline directement dans une veine (voie intraveineuse) ou dans un muscle (voie intramusculaire). NovoMix 50 FlexPen ne convient que pour les injections sous-cutanées. Veuillez consulter votre médecin si vous devez employer une autre méthode pour vous injecter de l'insuline.

Lors de chaque injection, changez de site d'injection au sein de la zone d'injection que vous utilisez. Ceci permettra de réduire le risque de développer des épaissements ou des amincissements de la peau (voir rubrique 4, Quels sont les effets indésirables éventuels ?). Les meilleurs endroits pour réaliser vos injections sont : le ventre (abdomen), la fesse, le dessus de la cuisse ou le haut du bras. L'insuline agira plus rapidement si vous l'injectez dans le ventre. Vous devez toujours contrôler régulièrement votre taux de sucre dans le sang.

Comment manipuler NovoMix 50 FlexPen

NovoMix 50 FlexPen est un stylo prérempli jetable avec un code couleur contenant un mélange d'insuline asparte d'action rapide et d'insuline asparte d'action intermédiaire dans un rapport de 50/50.

Lisez attentivement les instructions d'utilisation mentionnées dans cette notice. Vous devez utiliser le stylo tel que décrit dans les instructions d'utilisation.

Assurez-vous que vous utilisez le stylo adéquat avant d'injecter votre insuline.

Si vous avez pris plus d'insuline que vous n'auriez dû

Si vous prenez trop d'insuline, votre taux de sucre dans le sang peut devenir trop bas (hypoglycémie). Voir a) Résumé des effets indésirables graves et très fréquents à la rubrique 4.

Si vous oubliez de prendre votre insuline

Si vous oubliez de prendre votre insuline, votre taux de sucre dans le sang peut devenir trop élevé (hyperglycémie). Voir c) Effets du diabète à la rubrique 4.

Si vous arrêtez de prendre votre insuline

N'arrêtez pas votre insuline sans en parler à votre médecin, il vous dira ce qu'il y a besoin de faire. Cela peut entraîner un taux très élevé de sucre dans le sang (hyperglycémie sévère) et une acidocétose. Voir c) Effets du diabète à la rubrique 4.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez plus d'informations à votre médecin, à votre infirmier/ère ou à votre pharmacien.

4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

a) Résumé des effets indésirables graves et très fréquents

Un faible taux de sucre dans le sang (hypoglycémie) est un effet indésirable très fréquent. Il peut survenir chez plus de 1 personne sur 10.

Un faible taux de sucre dans le sang peut arriver si vous :

- Injectez trop d'insuline.
- Mangez trop peu ou sautez un repas.
- Faites plus d'efforts physiques que d'habitude.
- Buvez de l'alcool (voir Boissons alcoolisées et prise de NovoMix 50 à la rubrique 2).

Les signes d'un faible taux de sucre dans le sang sont les suivants : sueurs froides, pâleur et froideur de la peau, maux de tête, rythme cardiaque rapide, nausées, sensation de faim excessive, troubles visuels passagers, somnolence, fatigue et faiblesse inhabituelles, nervosité ou tremblement, anxiété, confusion, difficultés de concentration.

Un faible taux de sucre dans le sang sévère peut entraîner une perte de connaissance. S'il n'est pas traité, le faible taux de sucre dans le sang sévère et prolongé peut causer des lésions cérébrales (temporaires ou permanentes) et même la mort. Vous pouvez reprendre connaissance plus rapidement si une personne ayant appris à le faire vous administre du glucagon. Si on vous injecte du glucagon, vous devrez absorber du glucose ou un aliment sucré dès que vous reprendrez connaissance. Si vous ne répondez pas au traitement par glucagon, vous devrez être traité à l'hôpital.

Si votre taux de sucre dans le sang est trop bas :

- ▶ Si vous sentez un faible taux de sucre dans le sang arriver, avalez des comprimés de glucose ou un aliment riche en sucre (bonbons, biscuits, jus de fruits). Mesurez votre taux de sucre dans le sang, si possible, et reposez-vous. Vous devez toujours avoir sur vous des comprimés de glucose ou un autre aliment riche en sucre, si nécessaire.
- ▶ Lorsque les signes d'un faible taux de sucre dans le sang ont disparu ou lorsque votre taux de sucre dans le sang s'est stabilisé, continuez votre traitement par l'insuline comme d'habitude.
- ▶ Si vous vous évanouissez à la suite d'un faible taux de sucre dans le sang, si vous avez eu besoin d'une injection de glucagon ou si vous avez souvent des faibles taux de sucre dans le

sang, consultez votre médecin. Il est peut être nécessaire de modifier votre dose d'insuline, les horaires d'injection, votre régime alimentaire ou votre activité physique.

Dites aux personnes de votre entourage concernées que vous êtes diabétique et quelles en sont les conséquences, comme le risque d'évanouissement (perte de connaissance) due à un faible taux de sucre dans le sang. Dites aux personnes de votre entourage concernées que si vous vous évanouissez, elles doivent vous allonger sur le côté et appeler immédiatement un médecin. Elles ne doivent rien vous donner à manger ni à boire. Cela pourrait vous étouffer.

Une réaction allergique grave à NovoMix 50 ou à l'un de ses composants (appelée réaction allergique systémique) est un effet indésirable très rare mais qui peut potentiellement menacer la vie. Cela peut survenir chez moins de 1 personne sur 10 000.

Consultez immédiatement un médecin :

- Si les signes d'allergie s'étendent à d'autres parties de votre corps.
- Si vous ne vous sentez soudainement pas bien et si vous commencez : à transpirer, à être malade (vomissements), si vous avez des difficultés à respirer, un rythme cardiaque rapide, si vous avez des vertiges.
- ▶ Si vous remarquez un de ces effets, demandez immédiatement un avis médical.

b) Liste des autres effets indésirables

Effets indésirables peu fréquents

Pouvant survenir chez moins de 1 personne sur 100.

Signes d'allergie : Des réactions allergiques locales (douleur, rougeur, urticaire, inflammation, ecchymose, gonflement et démangeaison) au site d'injection peuvent survenir. Généralement, ces réactions disparaissent après quelques semaines de traitement insulinique. Si elles ne disparaissent pas, consultez votre médecin.

Troubles de la vision : Lorsque vous débutez votre traitement à l'insuline, votre vision peut être perturbée, mais ce phénomène est habituellement transitoire.

Altérations au site d'injection (lipodystrophie) : Au niveau du site d'injection, le tissu adipeux sous la peau peut s'amincir (lipoatrophie) ou s'épaissir (lipohypertrophie). Changer de site d'injection à chaque injection diminue le risque de développer de telles modifications de la peau. Si vous remarquez que votre peau s'amincit ou s'épaissit au site d'injection, parlez-en à votre médecin ou à votre infirmier/ère. Ces altérations peuvent devenir plus sévères ou modifier l'absorption de l'insuline si l'injection est réalisée dans une telle zone.

Gonflement des articulations : Lorsque vous commencez votre traitement à l'insuline, la rétention d'eau peut provoquer un gonflement de vos chevilles et des autres articulations. Généralement, cela disparaît rapidement. Si ce n'est pas le cas, parlez-en à votre médecin.

Rétinopathie diabétique (une maladie des yeux liée au diabète pouvant conduire à une perte de la vue) : Si vous avez une rétinopathie diabétique et que votre taux de sucre dans le sang s'améliore très rapidement, il se peut que votre rétinopathie s'aggrave. Demandez plus d'informations à votre médecin.

Effets indésirables rares

Pouvant survenir chez moins de 1 personne sur 1 000.

Neuropathie douloureuse (douleur liée à une lésion au niveau des nerfs) : Une amélioration très rapide de votre taux de sucre dans le sang peut entraîner une douleur liée aux nerfs. Il s'agit d'une neuropathie douloureuse aiguë qui est habituellement transitoire.

Déclaration des effets secondaires

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin, votre infirmier/ère ou à votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via le système national de déclaration décrit en [Annexe V](#). En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

c) Effets du diabète

Taux élevé de sucre dans le sang (hyperglycémie)

Un taux élevé de sucre dans le sang peut arriver si vous :

- N'avez pas injecté suffisamment d'insuline.
- Avez oublié de prendre votre insuline ou si vous avez arrêté de prendre de l'insuline.
- Prenez de façon répétée une dose d'insuline inférieure à vos besoins.
- Avez une infection et/ou de la fièvre.
- Mangez plus que d'habitude.
- Faites moins d'efforts physiques que d'habitude.

Signes annonciateurs d'un taux élevé de sucre dans le sang :

Les signes annonciateurs apparaissent progressivement. Ces symptômes sont les suivants : envie fréquente d'uriner, sensation de soif, perte d'appétit, sensation de malaise (nausées ou vomissements), somnolence ou fatigue, rougeur et sécheresse de la peau, sécheresse de la bouche et odeur fruitée (acétonique) de l'haleine.

Si votre taux de sucre dans le sang est trop élevé :

- ▶ Si vous ressentez l'un de ces signes : contrôlez votre taux de sucre dans le sang, recherchez si possible la présence de corps cétoniques dans vos urines, puis contactez immédiatement un médecin.
- ▶ Ces signes peuvent indiquer que vous souffrez d'un état très grave appelé acidocétose diabétique (accumulation d'acide dans le sang car l'organisme dégrade les graisses au lieu du sucre). Si vous ne le soignez pas, il peut entraîner un coma diabétique et éventuellement la mort.

5. Comment conserver NovoMix 50 ?

Tenir ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants.

N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur l'étiquette et sur l'emballage du FlexPen après « EXP ». La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.

Conservez toujours le capuchon du stylo sur votre FlexPen quand vous ne l'utilisez pas, à l'abri de la lumière.

NovoMix 50 doit être mis à l'abri de la chaleur excessive et de la lumière.

Avant ouverture : NovoMix 50 FlexPen non utilisé doit être conservé au réfrigérateur entre 2°C et 8°C, à distance de l'élément de refroidissement. Ne pas congeler.

Avant d'utiliser NovoMix 50 FlexPen, sortez-le du réfrigérateur. Il est recommandé de mélanger l'insuline comme indiqué dans la rubrique Chaque fois que vous utilisez un stylo neuf. Voir les instructions d'utilisation.

En cours d'utilisation ou gardé sur soi en réserve : NovoMix 50 FlexPen en cours d'utilisation ou gardé sur soi en réserve ne doit pas être conservé au réfrigérateur. Vous pouvez le garder sur vous et le conserver à température ambiante (ne dépassant pas 30°C) pendant 4 semaines au maximum.

Ne jetez aucun médicament au tout-à-l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien d'éliminer les médicaments que vous n'utilisez plus. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement.

6. Contenu de l'emballage et autres informations

Ce que contient NovoMix 50

- La substance active est l'insuline asparte. NovoMix 50 est un mélange de 50 % d'insuline asparte soluble et 50 % d'insuline asparte cristallisée avec de la protamine. 1 ml contient 100 unités d'insuline asparte. Chaque stylo prérempli contient 300 unités d'insuline asparte dans 3 ml de suspension injectable.
- Les autres composants sont : le glycérol, le phénol, le métacrésol, le chlorure de zinc, le phosphate disodique dihydraté, le chlorure de sodium, le sulfate de protamine, l'acide chlorhydrique, l'hydroxyde de sodium et l'eau pour préparations injectables.

Qu'est-ce que NovoMix 50 et contenu de l'emballage extérieur

NovoMix 50 se présente comme une suspension injectable dans un stylo prérempli. La cartouche contient une bille de verre pour faciliter la mise en suspension. Après la remise en suspension, le liquide doit être uniformément blanc, opaque et aqueux. N'utilisez pas l'insuline si elle n'apparaît pas uniformément blanche, opaque et aqueuse après la remise en suspension.

Boîtes de 1, 5 et 10 stylos préremplis de 3 ml. Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

La suspension est opaque, blanche et aqueuse.

Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché et fabricant

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

Consultez le dos de cette notice pour savoir comment utiliser votre FlexPen.

La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est

Autres sources d'informations

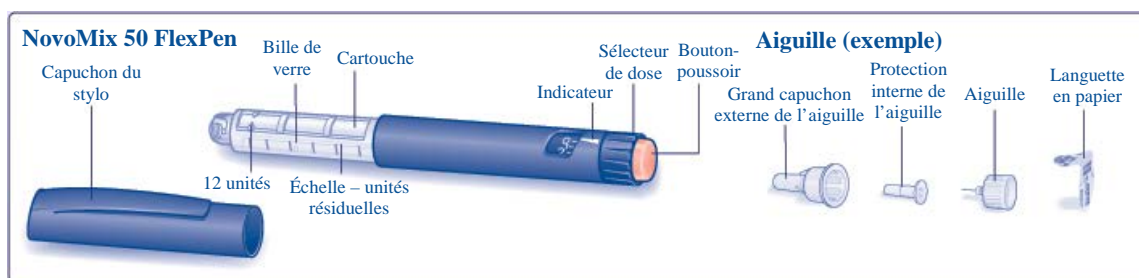
Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu>.

Instructions d'utilisation de NovoMix 50 FlexPen suspension injectable.

Veillez lire attentivement les instructions ci-dessous avant d'utiliser votre FlexPen. Si vous ne suivez pas attentivement ces instructions, vous risquez de ne pas recevoir assez ou de recevoir trop d'insuline, pouvant entraîner un taux de sucre dans le sang trop élevé ou trop bas.

Votre FlexPen est un stylo prérempli sélecteur de dose d'insuline.

- ▶ Vous pouvez sélectionner des doses entre 1 et 60 unités par paliers de 1 unité.
- ▶ FlexPen est conçu pour être utilisé avec les aiguilles NovoFine ou NovoTwist à usage unique d'une longueur maximale de 8 mm.
- ▶ Vous devez toujours avoir un système d'administration d'insuline de rechange au cas où vous perdriez ou endommageriez votre FlexPen en cours d'utilisation.



Entretien de votre stylo

- ▶ Votre FlexPen doit être manipulé avec soin. S'il tombe, s'il est endommagé ou écrasé, il existe un risque de fuite d'insuline. Ce qui peut entraîner une dose incorrecte, qui pourrait provoquer un taux de sucre dans le sang trop élevé ou trop bas.
- ▶ Vous pouvez nettoyer l'extérieur de votre FlexPen en l'essuyant avec une compresse antiseptique. Ne le trempez pas, ne le lavez pas ou ne le graissez pas car ceci pourrait endommager le stylo.
- ▶ **Ne remplissez pas votre FlexPen.**

Remise en suspension de votre insuline

A

Contrôlez le nom et la couleur de l'étiquette de votre stylo pour vous assurer qu'il contient le bon type d'insuline. Ceci est particulièrement important si vous utilisez plus d'un type d'insuline. Si vous ne prenez pas le bon type d'insuline, votre taux de sucre dans le sang peut devenir trop élevé ou trop bas.

Chaque fois que vous utilisez un stylo neuf

Laissez l'insuline atteindre la température ambiante avant de l'utiliser. Cela facilite la remise en suspension.

Retirez le capuchon du stylo.



B

Avant votre première injection avec un FlexPen neuf, vous devez remettre en suspension l'insuline :

Faites rouler le stylo entre vos mains 10 fois – il est important de garder le stylo **horizontal** (en parallèle du sol).



C

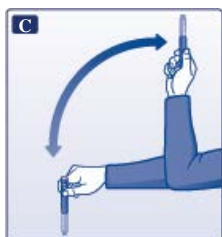
Puis retournez le stylo de haut en bas 10 fois entre les deux positions comme indiqué, afin que la **bille de verre se déplace** d'une extrémité à l'autre de la cartouche.

Continuez de rouler et de retourner le stylo jusqu'à ce que le liquide soit uniformément blanc, opaque et aqueux.

Pour chaque injection suivante

Retournez le stylo de haut en bas entre les deux positions au moins 10 fois jusqu'à ce que le liquide apparaisse uniformément blanc, opaque et aqueux. Si ce mouvement est insuffisant pour obtenir un liquide uniformément blanc, opaque et aqueux, répétez la procédure (rouler et retourner) (voir B et C), jusqu'à ce que le liquide soit uniformément blanc, opaque et aqueux.

- ▶ Assurez-vous d'avoir toujours bien remis en suspension l'insuline avant chaque injection. Ceci réduit le risque d'un taux de sucre dans le sang trop élevé ou trop bas. Après la remise en suspension de l'insuline, passez immédiatement aux étapes suivantes de l'injection.



⚠ Vérifiez toujours qu'il reste au moins **12 unités d'insuline** dans la cartouche, afin de garantir la remise en suspension. S'il reste moins de 12 unités, utilisez un FlexPen neuf. Les 12 unités sont indiquées sur l'échelle des unités résiduelles. Voir la grande image au début de cette notice.

⚠ N'utilisez pas le stylo si l'insuline **remise en suspension** n'apparaît pas **uniformément blanche, opaque et aqueuse**.

Fixation de l'aiguille

D

Prenez une aiguille neuve et retirez la languette en papier.

Vissez l'aiguille solidement et de manière bien droite sur votre FlexPen.



E

Retirez le grand capuchon externe de l'aiguille et conservez-le pour plus tard.



F

Retirez la protection interne de l'aiguille et jetez-la.

N'essayez jamais de remettre la protection interne de l'aiguille une fois que vous l'avez retirée de l'aiguille. Vous risqueriez de vous piquer.



- ⚠ Utilisez toujours une aiguille neuve lors de chaque injection. Ceci réduit le risque de contamination, d'infection, de fuite d'insuline, d'obstruction des aiguilles et de dose incorrecte.
- ⚠ Prenez garde à ne pas plier ou abîmer l'aiguille avant son utilisation.

Vérification de l'écoulement de l'insuline

Avant chaque injection, de petites quantités d'air peuvent s'accumuler dans la cartouche durant une utilisation normale. Pour éviter toute injection d'air et garantir une dose correcte :

G

Tournez le sélecteur de dose afin de sélectionner 2 unités.



H

Maintenez votre FlexPen avec l'aiguille pointée vers le haut et tapotez doucement la cartouche avec votre doigt plusieurs fois pour faire remonter les éventuelles bulles d'air vers le haut de la cartouche.



I

Gardez l'aiguille pointée vers le haut et appuyez à fond sur le bouton-poussoir. Le sélecteur de dose revient à 0.

Une goutte d'insuline doit apparaître au bout de l'aiguille. Si ce n'est pas le cas, changez d'aiguille mais ne répétez pas l'opération plus de 6 fois.

Si aucune goutte d'insuline n'apparaît, le stylo est défectueux et vous devez utiliser un stylo neuf.



- ⚠ Assurez-vous toujours qu'une goutte apparaît au bout de l'aiguille avant de réaliser votre injection. Ceci permet de s'assurer de l'écoulement de l'insuline. Si aucune goutte n'apparaît, vous n'injecterez pas d'insuline, même si le sélecteur de dose bouge. Cela peut indiquer que l'aiguille est bouchée ou endommagée.
- ⚠ Il est important de toujours contrôler l'écoulement avant de réaliser l'injection. Si vous ne contrôlez pas l'écoulement, vous risquez de ne pas recevoir assez d'insuline ou de ne pas en recevoir du tout. Cela peut entraîner un taux de sucre dans le sang trop élevé.

Sélection de votre dose

Vérifiez que le sélecteur de dose est en position 0.

J

Tournez le sélecteur de dose pour sélectionner le nombre d'unités nécessaires à votre injection.

Vous pouvez **augmenter ou réduire la dose** en tournant le sélecteur de dose dans l'une ou l'autre direction jusqu'à ce que la dose souhaitée s'aligne en face de l'indicateur. Quand vous tournez le sélecteur de dose, prenez garde à ne pas enfoncer le bouton-poussoir car de l'insuline s'échapperait.

Vous ne pouvez pas sélectionner une dose supérieure au nombre d'unités restant dans la cartouche.



- ⚠ Avant d'injecter l'insuline, utilisez toujours le sélecteur de dose et l'indicateur pour voir le nombre d'unités sélectionné.
- ⚠ Ne comptez pas les clics du stylo. Si vous n'avez pas sélectionné et injecté la bonne dose, votre taux de sucre dans le sang peut devenir trop élevé ou trop bas. N'utilisez pas l'échelle des unités résiduelles car elle ne donne qu'une indication approximative de la quantité d'insuline qui reste dans votre stylo.

Réalisation de l'injection

Insérez l'aiguille dans votre peau. Utilisez la méthode d'injection indiquée par votre médecin ou votre infirmier/ère.

K

Injectez la dose en appuyant à fond sur le bouton-poussoir jusqu'à ce que le 0 s'aligne en face de

l'indicateur. Prenez garde à n'appuyer sur le bouton-poussoir qu'au moment de l'injection.

Tourner le sélecteur de dose n'entraînera pas d'injection de l'insuline.



L

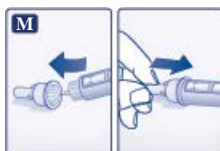
- ▶ Gardez le **bouton-poussoir totalement enfoncé** et laissez l'aiguille sous la peau **pendant au moins 6 secondes** afin d'être certain que la totalité de la dose a été délivrée.
- ▶ Retirez l'aiguille de la peau et relâchez la pression du bouton-poussoir.
- ▶ Assurez-vous toujours que le sélecteur de dose revient à 0 après l'injection. Si le sélecteur de dose s'arrête avant de revenir à 0, la dose n'a pas été totalement délivrée, ce qui peut entraîner un taux de sucre dans le sang trop élevé.



M

Placez l'aiguille à l'intérieur du grand capuchon externe sans le toucher. Lorsque l'aiguille est recouverte, emboîtez complètement et avec précaution le grand capuchon externe, puis dévissez l'aiguille.

Jetez-la avec précaution et remettez le capuchon du stylo sur votre FlexPen.



- ⚠ Retirez toujours l'aiguille après chaque injection et conservez votre FlexPen sans l'aiguille attachée. Ceci réduit le risque de contamination, d'infection, de fuite d'insuline, d'obstruction des aiguilles et de dose incorrecte.

Informations supplémentaires importantes

- ⚠ Le personnel soignant doit être très attentif lors de la manipulation des aiguilles usagées afin de réduire le risque de pénétration de l'aiguille et d'infection croisée.
- ⚠ Éliminez votre FlexPen usagé prudemment, sans l'aiguille attachée.
- ⚠ Ne partagez jamais votre stylo ou vos aiguilles avec d'autres personnes. Cela pourrait entraîner des infections croisées.
- ⚠ Ne partagez jamais votre stylo avec d'autres personnes. Votre médicament pourrait être néfaste pour leur santé.
- ⚠ Tenez toujours votre stylo et vos aiguilles hors de la vue et de la portée d'autres personnes, en particulier des enfants.