

NovoMix® 30 FlexPen®

(insuline asparte biphasique)

NovoMix® 30 FlexPen® : Composition qualitative et quantitative : Insuline asparte soluble*/ insuline asparte* sous forme de cristaux de protamine.....100 U/ml dans un rapport de 30/70 * produite par la technique de l'ADN recombinant sur *Saccharomyces cerevisiae*. Une unité d'insuline asparte correspond à 6 nmol, 0,035 mg d'insuline asparte anhydre exempt de sel. Forme pharmaceutique : Suspension injectable - Suspension blanche contenant 30% d'insuline asparte soluble et 70% de cristaux de protamine d'insuline asparte. Données cliniques : Indications thérapeutiques : Traitement du diabète. Posologie et mode d'administration : Posologie : La posologie de NovoMix® 30 dépend de chaque individu et est déterminée en fonction des besoins du patient. NovoMix® 30 présente 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. Les besoins individuels en insuline se situent généralement entre 0,5 et 1,0 unité/kg/jour et ils peuvent être couverts en partie ou en totalité par NovoMix® 30. Les besoins quotidiens peuvent être plus élevés chez les patients qui présentent une insulino-résistance (due à l'obésité par exemple) ou plus faibles en cas d'insulino-sécrétion endogène résiduelle. Administration : NovoMix® 30 est administré par voie sous-cutanée au niveau de la cuisse ou la paroi abdominale. Selon le cas, on pourra aussi réaliser l'injection dans la région fessière ou deltaïde. Les sites d'injection devront être alternés au sein d'une même région. Comme pour toutes les insulines, 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. L'influence des différents sites d'injection sur l'absorption de NovoMix® 30 n'a pas été étudiée. Les troubles rénaux ou hépatiques peuvent réduire les besoins en insuline du patient. NovoMix® 30 peut être utilisé chez les enfants et les adolescents âgés de 10 ans ou plus lorsque l'insuline pré-mélangée est préconisée. Pour les enfants de 6 à 9 ans il existe des données cliniques limitées. Les effets de NovoMix® 30 n'ont pas été étudiés chez les enfants de moins de 6 ans. NovoMix® 30 ne doit jamais être administré par voie intraveineuse. Chez les patients diabétiques de type 2, NovoMix® 30 peut être administré seul ou en association avec des antidiabétiques oraux pour lesquels l'association avec l'insuline a été approuvée, lorsque la glycémie est insuffisamment contrôlée par ces antidiabétiques oraux seuls. Pour les patients diabétiques de type 2, la dose initiale de NovoMix® 30 recommandée est de 6 U au petit-déjeuner et de 6 U au dîner (repas du soir). NovoMix® 30 peut également être initié en une injection par jour de 12 U 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. La glycémie préprandiale la plus basse des trois derniers jours doit être

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

prise en compte. La dose ne doit pas être augmentée si l'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'HbA1c soit atteint. Les glycémies mesurées avant le repas doivent être utilisées pour adapter la dose précédente. L'association de NovoMix® 30 avec la pioglitazone doit uniquement être envisagée après évaluation clinique du risque de survenue de signes ou symptômes d'effets indésirables liés à une retention hydrique chez un patient traité. L'initiation de NovoMix® 30 doit être effectuée avec précaution en augmentant la posologie jusqu'à la plus petite dose nécessaire pour atteindre le contrôle glycémique. Chez les patients diabétiques de type 1, les besoins individuels en insuline se situent généralement entre 0,5 et 1,0 Unité/kg/jour. Ils peuvent être couverts en partie ou en totalité par NovoMix® 30. Les besoins journaliers en insuline peuvent être plus élevés chez les patients présentant une résistance à l'insuline (due à l'obésité par exemple) et plus faibles en cas d'insulinosécrétion endogène résiduelle. En cas de transfert d'une insuline humaine biphasique vers NovoMix® 30, conserver tout d'abord la même dose et le même schéma d'injections. Adapter ensuite la dose en fonction des besoins individuels (voir les recommandations de titration dans le tableau ci-dessus). NovoMix® 30 peut être utilisé chez les sujets âgés; cependant l'expérience de l'utilisation de NovoMix® 30 en association avec les ADO chez les patients de plus de 75 ans est limitée. Contre-indications : Hypoglycémie. Hypersensibilité à l'insuline asparte ou à l'un des excipients. Mises en garde spéciales et précautions particulières d'emploi: L'utilisation de posologies inadaptées ou l'arrêt du traitement, en particulier chez les diabétiques insulinodépendants, peut entraîner une hyperglycémie et à une acidocétose diabétique ; deux situations potentiellement fatales. NovoMix® 30 pourrait avoir un effet hypoglycémiant plus important que celui de l'insuline humaine biphasique jusqu'à 6 heures après l'injection. En fonction du patient, il pourrait être nécessaire de compenser ce phénomène en adaptant la dose d'insuline et/ou la prise d'aliments. Les patients dont le contrôle glycémique est nettement amélioré, par exemple dans le cadre d'une insulinothérapie intensifiée, peuvent constater un changement

de leurs symptômes précurseurs habituels d'hypoglycémie et doivent être avertis de cette éventualité. NovoMix® 30 doit être administré immédiatement avant ou après un repas. Il faudra donc 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, augmentent habituellement les besoins en insuline du patient. Si le patient change de type d'insuline, les symptômes précurseurs d'hypoglycémie peuvent être modifiés ou devenir moins prononcés que ceux provoqués par la précédente insuline. 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, de type, d'espèce (animale, humaine ou analogue de l'insuline humaine) et/ou de méthode de fabrication peuvent nécessiter une modification de la posologie. Chez les patients traités avec NovoMix® 30, il peut être nécessaire de modifier la posologie par rapport à leur insuline habituelle. Si un ajustement de la posologie s'avère nécessaire, il pourra être effectué dès la première injection ou durant les premières semaines ou les premiers mois de traitement. L'omission d'un repas ou un exercice physique important non prévu peut entraîner une hypoglycémie. Comparé à l'insuline humaine biphasique, NovoMix® 30 peut avoir un effet hypoglycémiant plus fort jusqu'à 6 heures après l'injection. En fonction du patient, il pourra être nécessaire de compenser ce phénomène en adaptant la dose d'insuline et/ou sa prise d'aliments. Un ajustement de la posologie peut également s'avérer nécessaire si le patient augmente son activité physique ou modifie son régime alimentaire habituel. Les exercices physiques initiés immédiatement après un repas peuvent augmenter le risque d'hypoglycémie. Les suspensions d'insuline ne doivent pas être utilisées dans les pompes à perfusion d'insuline. Interractions 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 : Antidiabétiques oraux (ADO), octréotide, inhibiteurs de la monoamine-oxydase (IMAO), agents bêta-bloquants non sélectifs, inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IECA), salicylés, alcool, stéroïdes anabolisants et sulfamides. Les substances suivantes peuvent accroître les besoins en insulin : Contraceptifs oraux, thiazidiques, glucocorticoïdes, hormones thyroïdiennes, sympathomimétiques et danazol. Les agents bêta-bloquants peuvent masquer les symptômes d'hypoglycémie. L'octréotide/lanréotide peuvent accroître ou réduire les besoins en insuline. L'alcool peut intensifier et prolonger l'effet hypoglycémiant de l'insuline. Grossesse et allaitement : L'expérience clinique relative à l'usage de l'insuline asparte pendant la grossesse est limitée. Les études sur la reproduction animale n'ont révélé aucune différence entre l'insuline asparte et l'insuline humaine en termes d'embryotoxicité ou d'effets tératogènes. Chez la femme enceinte diabétique, il est recommandé d'intensifier le contrôle glycémique et la surveillance tout au long de la grossesse. Ceci est aussi valable en cas de projet de grossesse. Les besoins en insuline chutent habituellement au cours du premier trimestre puis augmentent lors des deuxième et troisième trimestres. Après l'accouchement, les besoins en insuline reviennent rapidement au niveau antérieur à la grossesse. L'administration de NovoMix® 30 pendant l'allaitement ne fait l'objet d'aucune restriction. L'insulinothérapie de la femme allaitante n'implique aucun risque pour le bébé. Cependant, il pourra être nécessaire d'ajuster le régime alimentaire et la posologie de NovoMix® 30. Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines : Les capacités de concentration et les réflexes peuvent être diminués en cas d'hypoglycémie. Ceci pourrait constituer un risque dans les situations où ces facultés sont indispensables (comme la conduite automobile ou l'utilisation de machines). Les patients doivent être informés des précautions à prendre afin d'éviter éviter toute hypoglycémie pendant la conduite de véhicules. Ceci est particulièrement important chez les patients peu ou mal familiarisés avec les signes précurseurs d'hypoglycémie ou sujets à de fréquents épisodes hypoglycémiques. Dans de telles circonstances, l'aptitude à conduire des véhicules doit être évaluée. Effets indésirables : Les effets indésirables observés chez les patients traités par NovoMix® 30 sont le plus souvent dose-dépendants et sont dus à l'action pharmacologique de l'insuline. Comme pour toutes les autres insulines, l'effet indésirable le plus fréquent 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 causer une altération transitoire ou définitive des fonctions cérébrales, voire le décès. Lors des essais cliniques et depuis la mise sur le marché, la fréquence des hypoglycémies a varié en fonction de la population de patients et des doses utilisées, c'est pourquoi il n'est pas possible de l'évaluer. Lors des essais cliniques, le taux moyen d'hypoglycémie n'a pas été différent entre les patients traités par l'insuline asparte et ceux traités par l'insuline humaine. Les fréquences des effets indésirables issus des études cliniques, et considérés comme imputables à NovoMix® 30 (insuline asparte), sont répertoriées ci-dessous. Les fréquences sont définies comme suit : peu fréquent (> 1/1 000, < 1/100) et rare (> 1/10 000, < 1/1 000). Les cas spontanés isolés sont considérés comme très rares (< 1/10 000). Affections du système immunitaire : Peu fréquent - urticaire, rash, éruptions - Très rare - Réactions anaphylactiques - Les symptômes de l'hypersensibilité généralisée peuvent inclure des éruptions cutanées généralisées, démangeaisons, sueurs, troubles gastro-intestinaux, œdème angioneurotique, difficultés respiratoires, palpitations et baisse de la pression artérielle. Les réactions d'hypersensibilité généralisée peuvent menacer le pronostic vital. Affections du système nerveux : Rare - Neuropathie périphérique - Une amélioration rapide du contrôle glycémique peut être associée à un état appelé neuropathie douloureuse aiguë, qui est habituellement réversible. Affections oculaires : Peu fréquent - Anomalies de la réfraction - Des anomalies de la réfraction peuvent survenir au début de l'insulinothérapie. Ces symptômes sont habituellement transitoires - Peu fréquent - Rétinopathie diabétique - Le contrôle glycémique à long terme diminue le risque de progression de la rétinopathie diabétique. Cependant, une intensification de l'insulinothérapie avec amélioration soudaine du contrôle glycémique peut être associée à une aggravation temporaire de la rétinopathie diabétique. Affections de la peau et du tissu sous-cutané : Peu fréquent - Lipodystrophie L'apparition d'une lipodystrophie au niveau du site d'injection est possible lorsque l'alternance des sites d'injection au sein d'une même région n'est pas respectée - Peu fréquent - Hypersensibilité locale - Des réactions d'hypersensibilité locale (rougeur, tuméfaction et démangeaisons au site d'injection) peuvent survenir au cours de l'insulinothérapie. Ces réactions sont habituellement transitoires et disparaissent généralement lors de la poursuite du traitement. Troubles gé néraux et anomalies au site d'administration : Peu fréquent - œdème - Un œdème peut survenir au début de l'insulinothérapie. Ces symptômes sont habituellement transitoires. Un œdème et une prise de poids peuvent survenir lorsque NovoMix® 30 est utilisé en association avec des ADO. 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 : 1. Les épisodes d'hypoglycémie modérée peuvent être traités par administration orale de glucose ou de produits sucrés. On conseille donc aux patients diabétiques d'avoir en permanence sur eux des produits sucrés. 2. Les épisodes d'hypoglycémie sévère, avec perte de connaissance du patient, 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 le personnel médical. Si le patient ne répond pas au glucagon dans un délai de 10 à 15 minutes, du glucose devra aussi être administré par voie intra-veineuse. Dès que le patient a repris connaissance, une prise orale d'hydrates de carbone est recommandée afin de prévenir une rechute. Propriétés pharmacologiques : Propriétés pharmacodynamiques : Classe pharmaco-thérapeutique : agent antidiabétique. Code ATC : A10AD05. NovoMix® 30 est une suspension biphasique d'insuline asparte (analogue de l'insuline humaine à action rapide) et d'insuline asparte protéamine (analogue de l'insuline humaine à action intermédiaire). L'effet hypoglycémiant de l'insuline résulte de la fixation des molécules sur les récepteurs d'insuline des cellules musculaires et adipeuses, ce qui facilite l'assimilation du glucose et inhibe simultanément 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 (0 à 10 minutes avant/après le repas) que l'insuline humaine soluble. La phase cristalline (70%) est constituée d'insuline asparte protéamine, 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 est atteint 1 à 4 heures après l'injection. Sa durée d'action peut atteindre 24 heures. 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 équivalent à celui associé au traitement par 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), permet d'obtenir une glycémie postprandiale plus basse en

comparaison à l'insuline humaine biphasique 30 administrée après les 2 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'HbA1C après 16 semaines de traitement – n'a pas montré de différence 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 HbA1C de départ supérieure à 9%; dans ce groupe de patients, le taux d'HbA1C 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 glargin 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'HbA1c était de 2,8 % avec NovoMix® 30 (moyenne d'HbA1c à l'inclusion = 9,7 %). 66 % et 42 % des patients traités par NovoMix® 30 ont atteint un taux d'HbA1c 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.

Enfants et adolescents : Un essai clinique de 16 semaines comparant le contrôle glycémique postprandial sous NovoMix® 30 (BIAsp 30) administré lors des repas versus insuline humaine/insuline humaine biphasique 30 administré lors des repas et NPH au coucher a été réalisé chez 167 sujets âgés de 10 ans à 18 ans. Le taux moyen d'HbA1c 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 sujets) 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'HbA1c finale était significativement plus basse dans le groupe traité par l'insuline humaine biphasique 30 que dans le groupe NovoMix® 30.

Propriétés pharmacocinétiques : Propriétés pharmacocinétiques : Par comparaison avec l'insuline humaine soluble, 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 dans la fraction soluble de NovoMix® 30. 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 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 U/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.

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

Données de sécurité précliniques : Lors des essais *in vitro* évaluant à la fois la liaison aux récepteurs de l'insuline et de l'IGF-I 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. Les études de toxicité aiguë, après un mois et après 12 mois, effectuées avec l'insuline asparte n'ont mis en évidence aucun signe de toxicité cliniquement significatif.

Données pharmaceutiques : Liste des excipients: Glycérol - Phénol - Méthacrylate - Chlorure de zinc - Chlorure de Sodium - Phosphate disodique dihydraté Sulfate de protamine - Hydroxyde de sodium - Acide chlorhydrique - Eau pour préparations injectables.

Incompatibilités : NovoMix® 30 ne doit pas être mélangé aux solutés de perfusion. Durée de conservation : 24 mois.

Précautions particulières de conservation : Tenir hors de la portée et de la vue des enfants. A conserver entre +2°C et +8°C (au réfrigérateur). Ne pas congeler. NovoMix® 30 FlexPen® en cours d'utilisation ou gardé en réserve : peut être conservé à température ambiante (ne dépassant pas 30°C) pour une durée de 4 semaines mais tout reste doit être jeté. Ne pas mettre au réfrigérateur. A conserver à une température ne dépassant pas 30°C. En dehors des périodes d'utilisation, conserver le capuchon sur NovoMix® FlexPen® pour le protéger de la lumière. Ne pas utiliser NovoMix® 30 après la date de péremption figurant sur l'étiquette et sur la boîte. Nature et contenu de l'emballage extérieur : Cartouche en verre (type 1) obturée par un piston en caoutchouc d'un côté et un disque en caoutchouc sans latex de l'autre et contenant 3 ml de suspension. La cartouche contient une bille de verre qui facilite la remise en suspension dans un stylo injectable, multi-dose et pré-rempli jetable (plastique). Boîte de 5 stylos pré-remplis. La cartouche contient une bille de verre pour faciliter la remise en suspension. Fabriqué par : Novo Nordisk A/S. Novo Allé. DK-2880 Bagsvaerd, Danemark. Instructions pour l'utilisation, la manipulation et l'élimination : La boîte contient une notice expliquant comment utiliser et manipuler le produit. Il est nécessaire de préciser au patient qu'il est important de remettre en suspension NovoMix® 30 immédiatement avant de l'utiliser. Le liquide remis en suspension doit être uniformément blanc et opaque. NovoMix® 30 FlexPen est réservé à l'utilisation par un seul patient. NovoMix® 30 FlexPen ne peut être rerempli. Les aiguilles NovoFine® S sont conçues pour être utilisées avec le FlexPen®.

Liste II. Décision d'enregistrement N° : 069/14B 225/06. Novo Nordisk Algérie, coopérative Immobilière El Bouroudj, section N°02, îlot de propriété N° 428, Aïn Allah, Dély Brahim, Alger - Algérie.

