

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

INCLUANT LES RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT

**ADMELOG<sup>®</sup> et ADMELOG<sup>®</sup> SoloSTAR<sup>®</sup>**  
(insuline lispro injectable)

Solution pour injection à 100 unités/ml, sous-cutanée

Agent antidiabétique

Code ATC : A10AB04  
Analogue de l'insuline à action rapide

sanofi-aventis Canada Inc.  
1755 Avenue Steeles Ouest,  
Toronto ON,  
M2R 3T4

Date d'approbation initiale :  
16 novembre 2017

Date de révision :  
2 décembre 2021

Numéro de contrôle de la présentation : 253748

Version s-a 5.1 datée du 15 novembre 2023

## RÉCENTES MODIFICATIONS IMPORTANTES DE L'ÉTIQUETTE

4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, 4.4 Administration	05/2021
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	05/2021

### TABLEAU DES MATIÈRES

Les sections ou sous-sections qui ne sont pas pertinentes au moment de l'autorisation ne sont pas énumérées.

<b>PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ</b> .....	<b>4</b>
<b>1 INDICATIONS</b> .....	<b>4</b>
1.1 Enfants .....	4
1.2 Personnes âgées.....	4
<b>2 CONTRE-INDICATIONS</b> .....	<b>4</b>
<b>3 ENCADRÉ « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES »</b> .....	<b>4</b>
<b>4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION</b> .....	<b>5</b>
4.1 Considérations posologiques .....	5
4.2 Dose recommandée et modification posologique.....	5
4.3 Administration .....	6
<b>5 SURDOSAGE</b> .....	<b>7</b>
<b>6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE</b> .....	<b>8</b>
<b>7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS</b> .....	<b>8</b>
7.1 Populations particulières.....	12
7.1.1 Femmes enceintes.....	12
7.1.2 Allaitement.....	12
7.1.3 Enfants.....	13
7.1.4 Personnes âgées .....	13
<b>8 EFFETS INDÉSIRABLES</b> .....	<b>13</b>
8.1 Aperçu des effets indésirables .....	13
8.2 Effets indésirables observés dans les essais cliniques .....	14
8.3 Effets indésirables observés après la mise en marché .....	15
<b>9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES</b> .....	<b>15</b>
9.4 Interactions médicament-médicament.....	15
9.5 Interactions médicament-aliment.....	15
9.6 Interactions médicament-plante médicinale.....	15

9.7	Interactions médicament-tests de laboratoire.....	16
<b>10</b>	<b>PHARMACOLOGIE CLINIQUE .....</b>	<b>16</b>
10.1	Mode d'action .....	16
10.2	Pharmacodynamie .....	16
10.3	Pharmacocinétique .....	17
<b>11</b>	<b>ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET TRAITEMENT .....</b>	<b>19</b>
<b>12</b>	<b>INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION .....</b>	<b>19</b>
<b>PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES.....</b>		<b>20</b>
<b>13</b>	<b>RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES .....</b>	<b>20</b>
<b>14</b>	<b>ESSAIS CLINIQUES .....</b>	<b>21</b>
14.1	Conception des essais et caractéristiques démographiques des études.....	21
14.2	Résultats des études .....	24
14.3	Études de biodisponibilité comparatives.....	24
14.3.1	Études de biodisponibilité comparatives.....	24
14.3.2	Études comparatives sur l'innocuité et l'efficacité .....	25
14.4	Immunogénicité .....	27
14.5	Essais cliniques – Médicament biologique de référence .....	27
<b>15</b>	<b>MICROBIOLOGIE .....</b>	<b>31</b>
<b>16</b>	<b>TOXICOLOGIE NON CLINIQUE.....</b>	<b>31</b>
16.1	Pharmacologie et toxicologie non cliniques comparatives.....	36
16.1.1	Pharmacodynamique comparative non clinique .....	36
16.1.2	Toxicologie comparative.....	36
<b>17</b>	<b>MONOGRAPHIES DE PRODUIT DE SOUTIEN.....</b>	<b>37</b>
<b>RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT – Fiole D'ADMELOG® .....</b>		<b>38</b>
<b>RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT – Cartouche ADMELOG® .....</b>		<b>48</b>
<b>RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT – ADMELOG® SoloSTAR® .....</b>		<b>57</b>
<b>ADMELOG® SoloSTAR® - MODE D'EMPLOI.....</b>		<b>66</b>

ADMELOG (insuline lispro injectable) est un médicament biologique similaire (biosimilaire) à HUMALOG (Eli Lilly Inc.).

## **PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ**

### **1 INDICATIONS**

Les indications ont été accordées sur la base de la similarité établie entre ADMELOG et le médicament biologique de référence, HUMALOG.

ADMELOG (insuline lispro injectable), est indiqué dans le traitement des patients atteints de diabète sucré ayant besoin d'insuline pour maintenir l'homéostasie de la glycémie. L'insuline ADMELOG est également indiquée pour la stabilisation initiale du diabète sucré. ADMELOG (insuline lispro injectable) est un analogue d'insuline à courte durée utilisé en combinaison avec une insuline à action prolongée, sauf en cas d'utilisation avec une pompe à perfusion sous-cutanée d'insuline.

#### **1.1 Enfants**

Enfants (de 3 à 18 ans) : D'après les données examinées par Santé Canada, l'innocuité et l'efficacité d'ADMELOG dans la population pédiatrique ont été démontrées. Par conséquent, Santé Canada a autorisé une indication d'utilisation dans la population pédiatrique (voir 7 MISES EN GARDES ET PRÉCAUTIONS).

#### **1.2 Personnes âgées**

Personnes âgées : Les données tirées des études cliniques et de l'expérience laissent entendre que l'utilisation du produit au sein de la population gériatrique entraîne des différences en matière d'innocuité ou d'efficacité (voir 7 MISES EN GARDES ET PRÉCAUTIONS).

### **2 CONTRE-INDICATIONS**

ADMELOG (insuline lispro) est contre-indiqué durant les épisodes d'hypoglycémie (voir la section 5 SURDOSAGE) et chez les patients ayant une hypersensibilité à l'insuline lispro ou à l'un des excipients (pour connaître la liste complète des excipients, voir la section 6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE).

### **3 ENCADRÉ « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES »**

#### **Mises en garde et précautions importantes**

- L'hypoglycémie est l'effet indésirable le plus fréquemment associé aux insulines, y compris à ADMELOG. Comme pour toutes les insulines, l'hypoglycémie peut survenir à différents moments selon le type de préparation d'insuline. Il est recommandé de surveiller la glycémie chez tous les patients atteints de diabète. Les réactions hypoglycémiques ou hyperglycémiques non corrigées peuvent provoquer une perte de connaissance, le coma ou même la mort (voir la section 5 SURDOSAGE).
- En raison de son début d'action rapide, ADMELOG (insuline lispro injectable) doit être administré dans les 15 minutes précédant un repas.
- Si nécessaire, ADMELOG (insuline lispro injectable) peut être administré peu après le repas (dans les 20 minutes suivant le début du repas).

### Mises en garde et précautions importantes

- Lorsqu'il est administré à l'aide d'une pompe à perfusion sous-cutanée d'insuline, ADMELOG (insuline lispro injectable) à 100 unités/ml ne doit pas être dilué ni mélangé avec quelque autre forme d'insuline que ce soit. Avant d'utiliser la pompe à perfusion d'insuline, les patients doivent lire attentivement et suivre rigoureusement les instructions du fabricant ainsi que la section RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT.
- Tout changement d'insuline ou d'analogue de l'insuline humaine doit se faire avec prudence et sous surveillance médicale uniquement. Des changements dans la pureté, la teneur, la marque (fabricant), le type (insuline lispro, régulière, NPH, etc.), la source (bovine, porcine, bovine-porcine, humaine) ou le procédé de fabrication (ADN recombiné par rapport à insuline de source animale) peuvent nécessiter une modification de la posologie (voir la section 4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).
- La solution ADMELOG ne doit être utilisée que si elle est limpide et incolore et qu'aucun dépôt de particules solides ne s'est formé sur la paroi de la fiole ou de la cartouche.

## 4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

### 4.1 Considérations posologiques

La posologie d'ADMELOG est déterminée par le médecin en fonction des besoins du patient.

Bien que les insulines lispro aient un début d'action plus rapide et une durée d'action plus courte que l'insuline humaine régulière, les posologies sont comparables. La posologie d'ADMELOG, comme celle de toutes les autres préparations d'insuline, est fonction des besoins particuliers du patient et doit reposer sur la quantité d'insuline et la fréquence d'administration nécessaires pour maintenir la glycémie aussi près de la normale que possible.

Des ajustements supplémentaires de la posologie peuvent s'imposer en cas d'insuffisance rénale, de maladie intercurrente ou de troubles affectifs.

Un ajustement de la posologie peut aussi s'imposer lorsque les patients accroissent leur activité physique ou modifient leur alimentation habituelle.

### 4.2 Dose recommandée et modification posologique

#### *Nouveaux patients*

Chez les patients qui reçoivent de l'insuline pour la première fois, le traitement par une insuline ADMELOG peut être instauré de la même façon que celui par une insuline de source animale ou une insuline humaine.

On doit surveiller de près les patients pendant la période d'ajustement.

#### *Patients qui changent d'insuline*

Chez les patients qui passent à ADMELOG, il faut administrer la même dose et utiliser le même schéma posologique. Toutefois, certains patients passant à ADMELOG peuvent nécessiter une posologie différente de celle de leur insuline précédente. L'analyse d'une base de données sur les patients atteints de diabète de type 1 a indiqué que les besoins en insuline basale ont augmenté de 0,04 U/kg tandis que les besoins d'insuline lispro ont diminué de 0,03 U/kg après un an de traitement. Chez les patients atteints de diabète de type 2, les besoins en insuline à courte durée d'action et en insuline

basale ont augmenté légèrement après un an de traitement avec l'insuline lispro à 100 unités/ml et HUMULIN R.

Le transfert d'un patient d'HUMALOG à ADMELOG peut être fait unité pour unité en fonction de la précédente dose d'insuline à action rapide.

#### *Optimisation de la maîtrise glycémique*

Afin d'optimiser la maîtrise de la glycémie, il peut être nécessaire d'apporter des changements à la dose quotidienne totale, au nombre d'injections par jour ou au moment des injections chez les patients utilisant ADMELOG.

Il a été montré qu'une fois le traitement par ADMELOG instauré, la réévaluation et l'ajustement, au besoin, du traitement par l'insuline basale (dose et nombre d'injections) permettaient d'optimiser la maîtrise glycémique globale.

### **4.3 Administration**

ADMELOG est une solution limpide et incolore. Il est important de toujours examiner l'apparence de la fiole ou de la cartouche d'ADMELOG avant d'administrer le produit. Il ne doit pas être utilisé si le contenu est trouble, inhabituellement visqueux ou gélifié, ou légèrement coloré, ou s'il renferme des précipités, si des grumeaux flottent dans la solution, ou si des particules semblent adhérer aux parois ou au fond de la fiole ou de la cartouche.

ADMELOG à 100 unités/ml doit être administré par injection sous-cutanée ou de façon continue à l'aide d'une pompe à perfusion sous-cutanée d'insuline. On peut aussi recourir à l'injection intramusculaire, bien que celle-ci ne soit pas recommandée. Lorsqu'il est administré par perfusion sous-cutanée continue à l'aide d'une pompe externe, l'ADMELOG contenu dans le réservoir devrait être changé au moins tous les 14 jours. Les systèmes de perfusion devraient être changés selon les instructions du fabricant (3 jours sont habituellement recommandés) ou selon les directives des professionnels de la santé. L'administration par voie intraveineuse est également possible dans les mêmes conditions que celles de l'insuline humaine régulière. Lorsqu'il est employé comme insuline prandiale, ADMELOG devrait être administré dans les 15 minutes précédant un repas ou peu après le repas lorsque cela est nécessaire (dans les 20 minutes suivant le début du repas).

L'injection sous-cutanée, effectuée de préférence par le patient, doit se faire dans la partie supérieure des bras, les cuisses, les fesses ou l'abdomen. Par rapport à HUMULIN R, l'insuline lispro conserve son début d'action plus rapide et sa durée d'action plus courte quel que soit le point d'injection sous-cutanée.

Il y a donc lieu de faire la rotation des points d'injection (abdomen, cuisses et fesses), de façon à ne pas utiliser le même point plus d'une fois par mois environ. On réduit ainsi le risque de lipodystrophie et d'amylose cutanée localisée. Ne pas injecter dans une région atteinte de lipodystrophie ou d'amylose cutanée localisée (voir les sections 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS et 8 EFFETS INDÉSIRABLES).

Des précautions s'avèrent nécessaires pour éviter d'injecter l'insuline dans un vaisseau sanguin. Il ne faut pas frotter le point d'injection.

#### *Directives d'utilisation et de manipulation*

Afin de prévenir la transmission possible de maladies, les patients ne doivent jamais partager un même stylo ou une même cartouche ADMELOG, même si l'aiguille sur le dispositif d'injection a été changée.

### *Mélange d'insulines*

Mélanger l'insuline lispro à 100 unités/ml avec de l'insuline NPH ne diminue pas le taux d'absorption ni la biodisponibilité totale de l'insuline lispro. Administrée seule ou mélangée à de l'insuline NPH, l'insuline lispro entraîne une absorption et un effet hypoglycémiant plus rapides que l'insuline humaine régulière.

Si ADMELOG à 100 unités/ml est mélangé avec une insuline à action prolongée comme une insuline NPH, il doit être prélevé avant l'insuline à action prolongée afin d'éviter que cette insuline ne donne à ADMELOG à 100 unités/ml un aspect trouble. ADMELOG à 100 unités/ml doit être injecté aussitôt mélangé. Les mélanges ne doivent pas être administrés par voie intraveineuse. Lorsqu'il est administré à l'aide d'une pompe à perfusion sous-cutanée d'insuline, ADMELOG ne devrait pas être dilué ni mélangé avec quelque autre forme d'insuline que ce soit.

### ADMELOG en cartouches

Les cartouches ADMELOG ne devraient être utilisées qu'avec les stylos suivants :

- JuniorSTAR qui distribue ADMELOG par palier de la dose de 0,5 unité
- AllStar PRO qui distribue ADMELOG par palier de la dose de 1 unité

Ces cartouches ne devraient pas être utilisées avec d'autres stylos injecteurs réutilisables, car l'exactitude de la dose administrée n'a été établie qu'avec les stylos mentionnés précédemment.

## **5 SURDOSAGE**

Puisque ADMELOG commence à agir rapidement, il est important que l'administration de cet analogue de l'insuline soit rapprochée des repas (dans les 15 minutes précédant un repas). Si nécessaire, ADMELOG peut être administré peu après le repas (dans les 20 minutes suivant le début du repas). Un écart important pourrait exposer le patient à un risque d'hypoglycémie.

Il n'existe aucune définition précise du surdosage d'insuline parce que les concentrations sériques de glucose résultent d'interactions complexes entre les taux d'insuline, la biodisponibilité du glucose et d'autres processus métaboliques.

L'hypoglycémie peut survenir à la suite d'un excès d'insuline ou d'ADMELOG relativement à l'apport alimentaire et à la dépense énergétique ou chez les patients qui ont une infection ou qui sont malades (surtout en cas de diarrhée ou de vomissements).

L'hypoglycémie peut entraîner de l'apathie, de la confusion, des palpitations, des céphalées, des sueurs et des vomissements.

Les épisodes d'hypoglycémie légère peuvent être traités par l'administration orale de glucose ou d'aliments contenant du sucre.

On peut corriger une hypoglycémie modérée à grave par l'administration de glucagon par voie intramusculaire ou sous-cutanée, suivie de glucides par voie orale lorsque le patient est suffisamment rétabli. Les patients qui ne réagissent pas au glucagon doivent recevoir une solution de glucose par voie intraveineuse.

Les patients qui sont incapables de prendre des glucides par voie orale ou qui sont sans connaissance doivent recevoir une solution de glucose par voie intraveineuse sous surveillance médicale ou une

injection de glucagon (intramusculaire ou sous-cutanée). Dès que le patient a repris connaissance, il doit prendre des glucides par voie orale.

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

## 6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE

Tableau 1 – Formes posologiques, concentrations, composition et emballage

Voie d'administration	Forme posologique / concentration / composition	Ingrédients non médicinaux
Parentérale (injection sous-cutanée)	Solution pour injection à 100 unités/ml	m-Crésol [3,15 mg/ml], Glycérol, Phosphate dibasique de sodium, Oxyde de zinc, Eau pour injection, de l'acide chlorhydrique ou de l'hydroxyde de sodium peut être ajouté pour ajuster le pH de 7,0 à 7,8.

ADMELOG (insuline lispro injectable) à 100 unités/ml est une solution aqueuse, limpide et incolore destinée à l'administration par voie parentérale et présentée dans des fioles, des cartouches ou des dispositifs pré-remplis d'administration de l'insuline :

- Fiole, 10 ml, 1 fiole/boîte
- Cartouche, 3 ml, 5 cartouches/boîte
- SoloSTAR jetable, stylo pré-rempli de 3 ml, 5 stylos/boîte

Ingrédient actif : insuline lispro à 100 unités/ml

1 ml contient 3,5 mg d'insuline lispro, ce qui correspond à 100 unités d'insuline lispro.

## 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Veuillez consulter la section « 3 ENCADRÉ MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES ».

### Généralités

Comme pour toutes les préparations d'insuline, la durée d'action d'ADMELOG peut varier d'une personne à une autre, voire chez une même personne, en fonction de la dose, du point d'injection, du débit sanguin, de la température corporelle et de l'intensité de l'activité physique.

L'hypokaliémie est l'un des effets indésirables cliniques possibles associés à toutes les insulinothérapies, y compris ADMELOG. Cet éventuel effet indésirable clinique peut être pertinent chez les patients qui prennent des hypokaliémisants ou qui subissent une perte de potassium attribuable à d'autres causes (p. ex., la diarrhée).

Le stress ou une maladie concomitante, particulièrement les infections et les états fébriles, peuvent modifier les besoins en insuline. Dans ces cas, les patients doivent communiquer avec leur médecin et contrôler leur glycémie avec soin.

Pour éviter la transmission de maladies, une même cartouche ou seringue pré-remplie ne doit être utilisée que par une seule personne.

Au cours des essais cliniques, l'insuline lispro à 100 unités/ml a montré un profil d'innocuité semblable à celui d'HUMULIN® R (insuline injectable (source ADNr) régulière). Au cours d'études comparatives

spécifiquement conçues pour évaluer l'administration d'insuline au moment des repas, sans optimisation des schémas d'insuline basale, il a été montré que l'insuline lispro maîtrisait aussi bien les taux d'hémoglobine glyquée (HbA<sub>1c</sub>) que l'insuline humaine. Il a été montré qu'une fois le traitement par ADMELOG instauré, la réévaluation et l'ajustement, au besoin, du traitement par l'insuline basale (dose et nombre d'injections) permettaient d'optimiser la maîtrise glycémique globale.

Toute insuline à action rapide ou à courte durée d'action doit être administrée avec prudence chez les patients atteints de gastroparésie. Toutefois, certains de ces patients pourraient bénéficier de l'administration postprandiale d'ADMELOG qui procure la même maîtrise glycémique postprandiale que l'insuline humaine injectée 30 minutes avant le repas. L'administration postprandiale permet d'ajuster la dose d'insuline en fonction de l'apport calorique réel ou de l'augmentation de la glycémie observée après un repas.

#### Insuline plus thiazolidinédiones (TZD)

Les TZD, utilisées seules ou en association avec d'autres agents antidiabétiques (y compris l'insuline), peuvent entraîner de l'insuffisance cardiaque et de l'œdème. L'association d'une insuline et d'une TZD n'est pas indiquée dans le traitement du diabète de type 2. Veuillez consulter la section Mises en garde et précautions de la monographie de la TZD en question avant d'administrer une TZD en concomitance avec une insuline, y compris ADMELOG.

#### Changement d'insuline

Il se peut qu'un changement de posologie soit nécessaire pour les patients passant à ADMELOG, par rapport à leurs insulines habituelles. Si un tel ajustement est nécessaire, il peut être effectué lors de l'administration de la première dose ou au cours des premières semaines ou des premiers mois.

Lorsque les patients passent d'un type d'insuline à un autre, y compris les insulines de source animale, les symptômes prémonitoires de l'hypoglycémie peuvent être différents ou moins marqués que ceux causés par leur insuline précédente. Tout remplacement d'insuline par un nouveau type ou une autre marque doit être effectué seulement sous étroite surveillance médicale. Les changements relatifs à la teneur en insuline, au moment d'administration, au fabricant, au type d'insuline (p. ex., insuline régulière, insuline NPH ou analogues de l'insuline) ou au procédé de fabrication (ADN recombiné par rapport à l'insuline de source animale) peuvent nécessiter une modification de la posologie. De plus, il pourrait être nécessaire d'ajuster le traitement antidiabétique oral concomitant. Si un tel ajustement est nécessaire, il peut être effectué lors de l'administration des premières doses ou au cours des premières semaines ou des premiers mois, et sous surveillance médicale (voir la section 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

Lorsque la glycémie d'un patient est grandement améliorée (p. ex., par l'intensification de l'insulinothérapie), il se peut que certains voire tous les signes prémonitoires d'hyperglycémie disparaissent et il faut en aviser le patient.

Les réactions hypoglycémiques ou hyperglycémiques non corrigées peuvent entraîner la perte de connaissance, le coma ou la mort.

#### Renseignements pour les patients

Il faut informer les patients des bienfaits et des inconvénients possibles du traitement par ADMELOG, y compris des effets indésirables éventuels. De plus, les patients doivent recevoir un enseignement continu et des conseils sur l'insulinothérapie, les options concernant les dispositifs d'administration de l'insuline, la prise en charge du mode de vie, l'autosurveillance de la glycémie, les complications de l'insulinothérapie, la fréquence d'administration et les doses à administrer ainsi que des instructions sur le mode d'emploi du dispositif d'injection, la conservation de l'insuline, les déplacements et autres sujets (voir RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT).

Il faut conseiller aux patientes diabétiques d'informer leur médecin si elles sont enceintes ou souhaitent le devenir. Il est essentiel de surveiller attentivement la glycémie ainsi que l'état de santé général de ces patientes (voir les sections Populations particulières et RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT).

### **Cancérogène et mutagène**

Au cours d'études de 1 an menées sur des animaux, l'insuline lispro, tout comme l'insuline humaine, n'a pas entraîné d'effets prolifératifs ni de formation de tumeurs dans les organes et les tissus lorsqu'elle était administrée à des doses très élevées par voie sous-cutanée lors d'épreuves d'évaluation de la toxicité chronique. Lors des études menées sur des animaux, aucune donnée n'a indiqué que l'insuline lispro altérerait la fécondité (voir la section 16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE).

### **Système endocrinien et métabolisme**

#### Hypoglycémie

L'hypoglycémie est l'effet indésirable le plus fréquent de l'insulinothérapie, y compris ADMELOG. Une hypoglycémie grave peut entraîner une perte transitoire ou permanente de la fonction cérébrale, voire la mort (voir la section 8 EFFETS INDÉSIRABLES).

L'hypoglycémie peut se manifester lorsque la dose d'insuline est trop élevée par rapport aux besoins en insuline du patient (voir la section 5 SURDOSAGE).

Les réactions hypoglycémiques survenant après l'administration de produits insuliniques, y compris ADMELOG, sont habituellement légères et faciles à maîtriser.

Des changements apportés à l'insulinothérapie ou au mode de vie (p. ex., régime alimentaire, exercices/activité physique) peuvent exiger une modification de la dose afin d'éviter l'hypoglycémie. L'omission d'un repas ou une activité physique intense et imprévue peuvent causer une hypoglycémie.

Une surveillance de la glycémie est recommandée pour tous les diabétiques qui prennent ADMELOG (voir la section Surveillance et épreuves de laboratoire).

La capacité du patient à se concentrer et à réagir peut être altérée en raison de l'hypoglycémie, ce qui pourrait constituer un risque lorsque ces capacités revêtent une importance particulière (p. ex., conduire une voiture ou faire fonctionner des machines), surtout chez les patients qui perçoivent peu ou pas du tout les signes prémonitoires d'hypoglycémie ou qui ont des épisodes fréquents d'hypoglycémie.

On doit recommander aux patients diabétiques de toujours avoir sur eux des morceaux de sucre, des bonbons ou des biscuits afin de prévenir l'évolution d'une réaction hypoglycémique dont ils pourraient être victimes (voir la section RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT).

L'hypoglycémie peut survenir sans égard au type d'insuline utilisé et peut causer les manifestations suivantes : fatigue, sueurs, palpitations, comportement inhabituel, faim, convulsions ou perte de connaissance. Dans les cas extrêmes, la mort peut s'ensuivre même en l'absence de symptômes reconnaissables. Il est possible que certaines personnes ne reconnaissent pas les signes d'une baisse de leur taux de sucre sanguin.

Dans certains cas (p. ex., diabète installé depuis longtemps, neuropathie diabétique, maîtrise accrue du diabète, trouble psychiatrique, âge avancé ou prise de médicaments comme les bêtabloquants), la nature des symptômes prémonitoires d'hypoglycémie (pâleur, sueurs, anxiété, céphalées, tachycardie, faim) peut différer et leur intensité peut être moins marquée.

### Hyperglycémie

Une posologie non adéquate ou l'arrêt du traitement par ADMELOG, surtout chez les patients atteints de diabète de type 1, peuvent donner lieu à une hyperglycémie. Des épisodes hyperglycémiques non corrigés peuvent ultérieurement provoquer une acidocétose diabétique ou un coma pouvant mener à la mort (voir la section 8 EFFETS INDÉSIRABLES). En règle générale, les premiers symptômes de l'hyperglycémie apparaissent de façon graduelle en quelques heures ou quelques jours; ils comprennent : polydipsie, polyurie, nausées, douleur abdominale, vomissements, somnolence, vision trouble, sécheresse et rougeur de la peau, perte d'appétit, perte de poids et haleine à odeur d'acétone (voir la section 8 EFFETS INDÉSIRABLES).

La capacité du patient à se concentrer et à réagir peut être altérée en raison de l'hyperglycémie ou d'un trouble visuel induit par l'hyperglycémie, ce qui pourrait constituer un risque lorsque ces capacités revêtent une importance particulière (p. ex., conduire une voiture ou faire fonctionner des machines).

### **Fonctions hépatique, biliaire et pancréatique**

Bien que l'insuffisance hépatique n'ait pas d'effet sur l'absorption ni sur le devenir d'ADMELOG, il peut être nécessaire de surveiller attentivement la glycémie et d'ajuster la dose d'insuline, y compris ADMELOG.

### **Système immunitaire**

#### Réactions au point d'injection et réactions allergiques locales

La prise d'insuline, y compris ADMELOG, peut entraîner les réactions suivantes au point d'injection : rougeur, enflure, douleur, inflammation ou démangeaisons (voir la section 8 EFFETS INDÉSIRABLES).

La plupart de ces réactions mineures disparaissent habituellement en quelques jours ou en quelques semaines. Elles peuvent survenir si l'insuline est mal administrée (substances irritantes contenues dans les nettoyants pour la peau ou mauvaise technique d'injection) ou si le patient est allergique à l'insuline ou à l'un de ses excipients (voir la section 2 CONTRE-INDICATIONS).

#### Lipodystrophie et amylose cutanée

L'injection sous-cutanée de préparations d'insuline, incluant ADMELOG, peut entraîner une lipoatrophie (petites dépressions de la peau) ou une lipohypertrophie (augmentation de volume ou épaississement du tissu adipeux), ou encore une amylose cutanée localisée (formation de bosses sous la peau).

Il faut aviser les patients d'effectuer la rotation continue des points d'injection pour réduire le risque de lipodystrophie et d'amylose cutanée localisée, et de consulter leur professionnel de la santé s'ils remarquent de telles réactions, ainsi qu'avant de changer de point d'injection. Si l'insuline est injectée dans une zone de lipodystrophie ou d'amylose cutanée, son absorption peut être retardée, ce qui risque de nuire à la maîtrise de l'équilibre glycémique. Par ailleurs, le passage soudain à une zone d'injection où la peau est saine peut provoquer une hypoglycémie. Il est recommandé de surveiller la glycémie après avoir changé de point d'injection, et de modifier la dose des antidiabétiques au besoin (voir la section 8 EFFETS INDÉSIRABLES).

#### Réactions allergiques généralisées

Les réactions allergiques généralisées sont rares lors de l'insulinothérapie, y compris lors du traitement par ADMELOG (voir la section 8 EFFETS INDÉSIRABLES). Ces réactions peuvent se traduire par une éruption cutanée généralisée (s'accompagnant de prurit), un essoufflement, une respiration sifflante, un œdème de Quincke et une chute de la tension artérielle (voir la section 8 EFFETS INDÉSIRABLES).

Les cas graves d'allergie généralisée, notamment la réaction anaphylactique, peuvent mettre la vie du patient en danger (voir la section 2 CONTRE-INDICATIONS).

#### Production d'anticorps

L'insuline peut déclencher une réponse immunitaire, notamment la production d'autoanticorps (IgG). En règle générale, la présence d'autoanticorps n'a aucun effet sur la maîtrise de la glycémie. Dans de très rares cas, les autoanticorps peuvent causer une hyperglycémie (résistance à l'insuline) ou une hypoglycémie (libération inappropriée d'insuline). Les anticorps anti-insuline ont souvent une activité croisée. Les patients qui ont déjà manifesté une réaction allergique à d'autres insulines pourraient avoir une telle réaction lors du traitement par ADMELOG.

### **Surveillance et épreuves de laboratoire**

#### Autosurveillance de la glycémie

Lors du traitement par l'insuline, y compris par ADMELOG, il faut envisager le recours à l'autosurveillance de la glycémie à intervalles réguliers afin d'obtenir une maîtrise optimale de la glycémie (voir RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT). Le taux d'HbA<sub>1c</sub> doit être mesuré tous les 3 à 4 mois chez tous les patients qui prennent de l'insuline.

### **Fonction rénale**

Les besoins en insuline peuvent diminuer en présence d'une insuffisance rénale.

### **Santé reproductive : Potentiel des femmes et des hommes**

- **Fertilité**

Aucune étude adéquate et bien contrôlée n'a été réalisée au cours de la grossesse et de l'allaitement chez des femmes traitées par ADMELOG (voir la section 16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE).

#### **7.1 Populations particulières**

##### **7.1.1 Femmes enceintes**

ADMELOG peut être utilisé durant la grossesse s'il est cliniquement indiqué. D'après des données recueillies auprès d'un grand nombre de patientes enceintes exposées à HUMALOG à 100 unités/ml, l'insuline lispro à 100 unités/ml n'aurait aucun effet indésirable sur la grossesse ni sur la santé du fœtus ou du nouveau-né. Une bonne maîtrise de la glycémie est essentielle en cas de diabète de grossesse ainsi que durant toute la grossesse dans le cas des patientes atteintes de diabète de type 1 ou de type 2. Les besoins en insuline diminuent habituellement au cours du premier trimestre et augmentent au cours des deuxième et troisième trimestres. Il faut conseiller aux patientes diabétiques d'informer leur médecin si elles sont enceintes ou souhaitent le devenir. Il est essentiel de surveiller attentivement la glycémie ainsi que l'état de santé général de ces patientes. Pendant la période périnatale, le suivi rigoureux des nourrissons de mères atteintes de diabète est recommandé.

##### **7.1.2 Allaitement**

L'administration des insulines lispro aux femmes qui allaitent n'a pas été étudiée. Il sera peut-être nécessaire d'ajuster la dose d'insuline ou le régime alimentaire des femmes diabétiques qui allaitent.

### 7.1.3 Enfants

Enfants (de 3 à 18 ans) : Selon des études cliniques menées auprès d'enfants (61 patients âgés de 3 à 11 ans) et d'adolescents (481 patients âgés de 9 à 18 ans) au cours desquelles l'insuline lispro à 100 unités/ml a été comparée à l'insuline humaine régulière, l'insuline lispro à 100 unités/ml a procuré une meilleure maîtrise de la glycémie postprandiale tout en conservant un profil d'innocuité similaire.

Comme chez les adultes, ADMELOG à 100 unités/ml devrait être administré dans les 15 minutes précédant un repas. Si nécessaire, ADMELOG à 100 unités/ml peut être administré peu après le repas (dans les 20 minutes suivant le début du repas).

### 7.1.4 Personnes âgées

ADMELOG peut être administré aux patients âgés si le traitement est cliniquement indiqué. On ne dispose pas de données quant à l'incidence de l'âge et du sexe sur la pharmacocinétique de l'insuline lispro. Toutefois, lors de vastes études cliniques, l'analyse de sous-groupes formés en fonction de l'âge et du sexe n'a pas révélé de différences quant aux paramètres glycémiques postprandiaux entre l'insuline lispro à 100 unités/ml et l'insuline humaine régulière.

Lors d'études cliniques menées sur l'insuline lispro à 100 unités/ml, les taux d'hémoglobine glyquée (HbA<sub>1c</sub>) et d'hypoglycémie chez les patients de 65 ans ou plus ne différaient pas de ceux des patients plus jeunes.

Lors du choix de la dose pour un patient âgé, il faut, en général, prendre en considération la fréquence accrue d'atteinte de la fonction hépatique, rénale ou cardiaque et de maladies concomitantes ainsi que les autres pharmacothérapies chez cette population.

#### Autres maladies

La maîtrise du diabète sucré peut également être compliquée par des maladies telles que l'acromégalie, le syndrome de Cushing, l'hyperthyroïdisme et le phéochromocytome.

## 8 EFFETS INDÉSIRABLES

Les profils des effets indésirables aux médicaments signalés dans les études cliniques qui ont comparé ADMELOG au médicament biologique de référence se sont révélés comparables. La description des effets indésirables dans cette section repose sur l'expérience clinique obtenue avec le médicament biologique de référence.

### 8.1 Aperçu des effets indésirables

#### Organisme entier – Réactions allergiques

Les réactions allergiques locales peuvent se manifester chez les patients sous la forme de rougeur, d'enflure ou de démangeaisons au point d'injection. Ces réactions mineures disparaissent habituellement en quelques jours ou en quelques semaines. Dans certains cas, ces réactions peuvent être liées à des facteurs autres que l'insuline, comme des substances irritantes contenues dans les nettoyants pour la peau ou une mauvaise technique d'injection.

Les réactions allergiques généralisées à l'insuline sont moins fréquentes, mais elles peuvent être plus graves. Elles se traduisent par des éruptions cutanées sur tout le corps, un essoufflement, une respiration sifflante, une chute de la tension artérielle, un pouls rapide ou des sueurs. Les cas graves d'allergie généralisée peuvent mettre la vie du patient en danger.

### Peau et annexes cutanées – Réaction au point d’injection, lipodystrophie, prurit, éruption cutanée

Dans de rares cas, l’injection sous-cutanée de préparations d’insuline peut entraîner une lipoatrophie (petites dépressions de la peau) ou une lipohypertrophie (augmentation de volume ou épaissement du tissu adipeux).

Il faut recommander aux patients de consulter leur médecin s’ils remarquent de telles réactions. La modification de la technique d’injection pourrait atténuer ce problème.

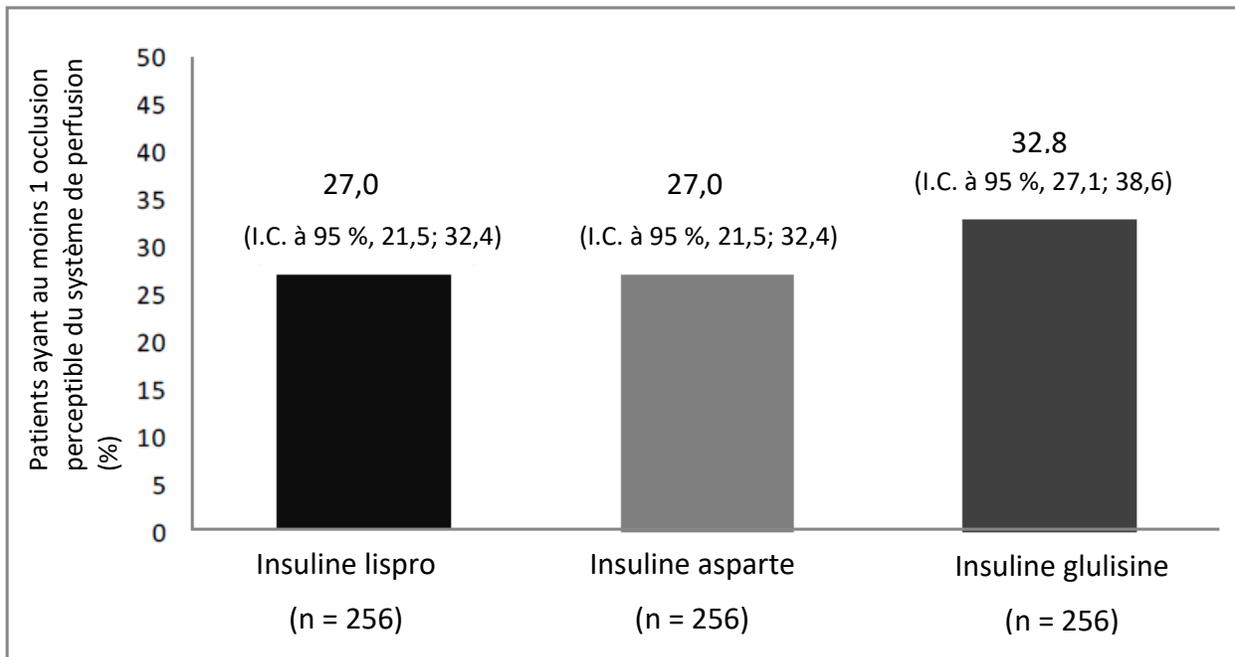
### Métabolisme

L’hypoglycémie est l’effet indésirable le plus fréquent chez les diabétiques traités par l’insuline. Une hypoglycémie grave peut causer une perte de connaissance et, dans des cas extrêmes, la mort.

## 8.2 Effets indésirables observés dans les essais cliniques

### Perfusion sous-cutanée continue d’insuline – Insuline lispro à 100 unités/ml

Lors d’une étude croisée à 3 groupes, multicentrique, contrôlée, à répartition aléatoire et sans insu, menée pendant 39 semaines auprès de patients atteints de diabète de type 1, on a observé des taux semblables d’occlusions perceptibles du cathéter de perfusion chez des patients prenant différents analogues d’insuline à action rapide, y compris de l’insuline lispro à 100 unités/ml, de l’insuline asparte et de l’insuline glulisine (voir Figure 1).



**Figure 1 – Patients ayant présenté au moins une occlusion perceptible du système de perfusion (%) sur une période de 13 semaines.**

Lors d’une étude croisée à répartition aléatoire menée pendant 12 semaines auprès de patients adultes atteints de diabète de type 1 (n = 39), les taux d’occlusions perceptibles du cathéter de perfusion et de réactions au point de perfusion observés chez les patients prenant l’insuline lispro à 100 unités/ml étaient semblables à ceux observés chez les patients prenant de l’insuline humaine régulière (Tableau 2).

**Tableau 2 – Taux d’occlusions du cathéter et de réactions au point de perfusion**

	<b>Insuline lispro à 100 unités/ml</b> (n = 38)	<b>Insuline humaine régulière à 100 unités/ml</b> (n = 39)
Nombre d’occlusions du cathéter par mois	0,09	0,10
Réactions au point de perfusion	2,6 % (1/38)	2,6 % (1/39)

### 8.3 Effets indésirables observés après la mise en marché

Des cas d’œdème ont été signalés lors de l’administration d’insuline, y compris l’insuline lispro à 100 unités/ml, particulièrement lorsque l’intensification de l’insulinothérapie permet d’améliorer un mauvais contrôle métabolique.

## 9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

### 9.4 Interactions médicament-médicament

Les interactions médicamenteuses avec les préparations d’insuline, y compris les insulines lispro, peuvent inclure les suivantes :

Les besoins en insuline peuvent diminuer lors de la prise d’hypoglycémifiants oraux, d’octréotide, de salicylés, de sulfamides, de certains antidépresseurs (inhibiteurs de la monoamine oxydase), de bêtabloquants non sélectifs, d’alcool, d’inhibiteurs de l’enzyme de conversion de l’angiotensine, d’antagonistes des récepteurs de l’angiotensine II et de stéroïdes anabolisants.

Certains médicaments peuvent augmenter les besoins en insuline; ces médicaments comprennent, entre autres, les contraceptifs oraux, les diurétiques thiazidiques, les glucocorticoïdes, les hormones thyroïdiennes, les sympathomimétiques et le danazol. L’action hypoglycémifiante de l’insuline peut également être entravée par la phénytoïne.

Certaines hormones tendent à neutraliser les effets hypoglycémifiants de l’insuline, par exemple, l’hormone de croissance, la corticotrophine, les glucocorticoïdes, les hormones thyroïdiennes et le glucagon. L’adrénaline inhibe non seulement la sécrétion de l’insuline, mais elle stimule également la transformation du glycogène en glucose. Par conséquent, la présence d’acromégalie, d’un syndrome de Cushing, d’hyperthyroïdisme ou d’un phéochromocytome complique le traitement du diabète.

Les besoins en insuline peuvent être augmentés, diminués ou stables chez les patients recevant des diurétiques. La prise concomitante d’une TZD et d’insuline n’est pas indiquée afin d’éviter le risque d’apparition ou d’aggravation d’une insuffisance cardiaque (voir la section 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

Le patient doit consulter son médecin lorsqu’il prend d’autres médicaments en plus d’ADMELOG.

### 9.5 Interactions médicament-aliment

L’hypoglycémie peut être provoquée par un excès d’insuline dans le sang par rapport à la quantité d’aliments consommée ou par une dépense d’énergie trop importante, ou les deux à la fois. L’omission d’un repas ou une activité physique intense et imprévue peuvent causer une hypoglycémie (voir les sections 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS et 5 SURDOSAGE).

### 9.6 Interactions médicament-plante médicinale

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

## 9.7 Interactions médicament-tests de laboratoire

Aucune preuve selon laquelle le médicament nuit aux épreuves de laboratoire n'a été établie.

## 10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE

### 10.1 Mode d'action

L'insuline lispro, le principe actif dans ADMELOG à 100 unités/ml, résulte de l'inversion de la lysine et de la proline entre les acides aminés 28 et 29 de la partie terminale C de la chaîne B de l'insuline humaine. Ce changement de la séquence des acides aminés modifie légèrement les propriétés physico-chimiques de la molécule par rapport à celles de l'insuline humaine naturelle de sorte que l'auto-association de l'insuline lispro est beaucoup moins marquée que celle de l'insuline régulière et la dissociation en monomères beaucoup plus rapide. L'insuline lispro est ainsi absorbée plus rapidement dans les tissus sous-cutanés que l'insuline soluble régulière, et sa durée d'action est aussi plus courte.

L'inversion de la lysine et de la proline dans l'insuline lispro est identique à celle qu'on retrouve sur la chaîne B des facteurs de croissance insulino-mimétiques de type 1 (IGF-1). On sait que l'incidence d'auto-association est moins élevée avec l'IGF-1 qu'avec l'insuline humaine. L'incorporation de cette caractéristique des IGF-1 dans la molécule d'insuline humaine modifie de façon marquée les propriétés physico-chimiques de l'insuline lispro obtenue, mais n'altère pas significativement son action pharmacodynamique parce que la partie terminale de la chaîne B ne participe pas à l'interaction de l'insuline avec le récepteur de l'insuline. Des expériences *in vitro* ont montré que l'insuline lispro interagit avec le récepteur de l'insuline de la même façon que l'insuline humaine régulière. Même si son affinité pour le récepteur de IGF-1 est plus grande (1,5 fois plus grande) que celle de l'insuline humaine régulière, elle est nettement inférieure à celle de l'IGF-1 même (plus de 1 000 fois moindre). Cette affinité ne favorise pas la croissance cellulaire à un plus haut degré que l'insuline humaine dans différents tests biologiques.

L'activité principale des insulines, y compris ADMELOG, est la régulation du métabolisme du glucose. De plus, toutes les insulines ont plusieurs actions anabolisantes et anticataboliques sur de nombreux tissus de l'organisme. Dans le muscle et d'autres tissus (sauf le cerveau), l'insuline entraîne le transport intracellulaire rapide du glucose et des acides aminés, favorise l'anabolisme et inhibe le catabolisme des protéines. Dans le foie, l'insuline favorise l'absorption et le stockage du glucose sous forme de glycogène, inhibe la gluconéogenèse et favorise la conversion de l'excès de glucose en gras.

### 10.2 Pharmacodynamie

#### *Insuline lispro à 100 unités/ml*

L'insuline lispro est absorbée plus rapidement dans les tissus sous-cutanés que l'insuline soluble régulière, et sa durée d'action est aussi plus courte. Vu son début d'action rapide, ADMELOG doit être administré dans les 15 minutes précédant un repas. Si nécessaire, ADMELOG peut être administré peu après le repas (dans les 20 minutes suivant le début du repas). La durée d'action d'ADMELOG s'inscrit entre 2 et 5 heures.

Généralement, l'insulinémie consécutive à l'injection sous-cutanée de l'insuline régulière atteint sa valeur maximale plus tard et demeure élevée pendant une période plus longue que celle qui résulte de la sécrétion pancréatique normale d'insuline chez les non-diabétiques. L'insuline régulière est souvent incapable de maîtriser adéquatement les oscillations glycémiques postprandiales parce que la quantité d'insuline régulière alors requise entraîne souvent une hypoglycémie tardive. En permettant d'obtenir

plus rapidement une insulinémie plus élevée tout en ayant une durée d'action plus courte, l'insuline lispro diminue les oscillations glycémiques pendant et après les repas et réduit les risques d'hypoglycémie.

En utilisant la méthode du clamp hyperinsulinémique euglycémique chez des sujets sains volontaires, on a comparé une dose de 10 unités d'insuline lispro à 100 unités/ml à HUMULIN R. Les doses ont été administrées par voie sous-cutanée; une dose supplémentaire de 10 unités d'insuline régulière a été administrée par voie intraveineuse pour servir de référence absolue.

Avec l'insuline lispro à 100 unités/ml, les concentrations maximales d'insuline ( $C_{max}$ ) étaient atteintes plus rapidement ( $t_{max}$ ) et étaient statistiquement plus élevées qu'avec HUMULIN R. L'absorption totale était comparable, et les concentrations sériques en fonction du temps non statistiquement différentes, comme le montrent les surfaces sous la courbe (Tableau 3 et Tableau 4).

**Tableau 3 – Paramètres pharmacodynamiques de l'insuline lispro à 100 unités/ml et d'HUMULIN R à 100 unités/ml chez des volontaires sains**

Moyenne	Insuline lispro à 100 unités/ml	HUMULIN R à 100 unités/ml
Durée d'action (h)*	3,5-4,75 h	5,0-7,5 h
Début d'action (h)*	0,5-0,75 h	0,5-1,0 h
Pic d'action (h)*	0,75-2,5 h	0,75-4,5 h

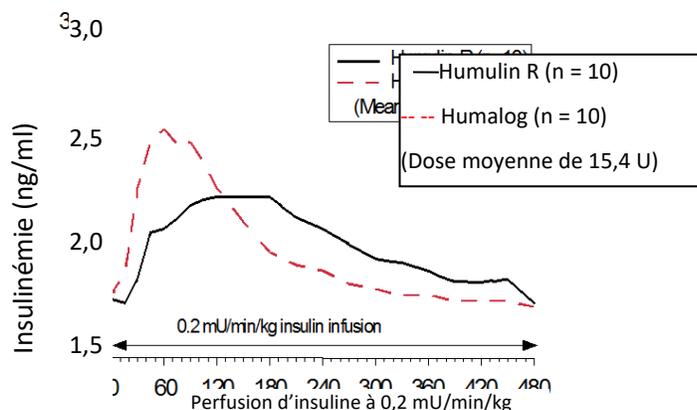
\* Résultats tirés d'un modèle de couplage pharmacocinétique-pharmacodynamique

### 10.3 Pharmacocinétique

**Tableau 4 – Paramètres pharmacocinétiques de l'insuline lispro à 100 unités/ml et d'HUMULIN R à 100 unités/ml chez des volontaires sains**

Moyenne	Insuline lispro à 100 unités/ml	HUMULIN R à 100 unités/ml
$t_{max}$ (min)	53 ± 30	101 ± 40
$C_{max}$ (ng/ml)	3,20 ± 1,33	1,79 ± 0,77
SSC (ng•min/ml)	380 ± 52,2	423 ± 71,8

Des études pharmacocinétiques ultérieures chez des patients atteints de diabète de type 1 ont confirmé une augmentation significativement plus rapide de l'insulinémie et une demi-vie plasmatique plus courte après injection d'insuline lispro à 100 unités/ml par rapport à HUMULIN R (Figure 2).



**Fig 1,0 – Insulinémie moyenne chez des patients atteints de diabète de type 1 après une injection d'HUMULIN R et d'insuline lispro à 100 unités/ml (perfusion d'insuline basale à 0,2 mU/min/kg)**  
Durée (minutes)

**Maîtrise glycémique postprandiale et globale** : Lors d'essais cliniques, après 1 an, la diminution des oscillations glycémiques durant et après les repas était constante avec l'insuline lispro à 100 unités/ml, bien qu'elle ne soit pas toujours significative, par comparaison avec HUMULIN R. Toutefois, il n'y avait aucune différence significative entre les taux d'HbA<sub>1c</sub> dans les 2 groupes de traitement. Ces études étaient spécifiquement conçues pour évaluer l'administration d'insuline au moment des repas, sans optimisation de l'insuline basale.

Des études cliniques menées par la suite ont permis de montrer que, lors d'une insulinothérapie intensive avec optimisation de l'insuline basale, l'insuline lispro à 100 unités/ml maîtrisait la glycémie postprandiale et contribuait à abaisser les taux d'HbA<sub>1c</sub> mieux que l'insuline humaine régulière, sans augmenter le risque d'hypoglycémie.

**Hypoglycémie** : Dans les essais en parallèle de 1 an, la fréquence d'hypoglycémie n'était pas statistiquement significative (insuline lispro à 100 unités/ml, n = 543; HUMULIN R, n = 561). Cependant, elle était nettement inférieure avec un traitement à l'insuline lispro dans un essai croisé de 6 mois mené chez des patients atteints de diabète de type 1 (n = 1008). Cet essai a également montré une diminution significative des épisodes d'hypoglycémie nocturne avec l'insuline lispro.

**Administration à l'aide d'une pompe à perfusion** : Il a été montré que, lorsqu'elle est administrée à l'aide d'une pompe à perfusion sous-cutanée d'insuline, l'insuline lispro à 100 unités/ml entraîne une plus forte réduction des taux d'HbA<sub>1c</sub> que l'insuline humaine régulière, sans augmenter le risque d'hypoglycémie. Au cours d'essais cliniques comparant l'insuline lispro à 100 unités/ml avec l'insuline humaine régulière, l'insuline lispro à 100 unités/ml a produit de façon constante une amélioration importante des taux d'HbA<sub>1c</sub> dans l'intervalle allant de 0,33 à 0,65 %.

### **Populations et états pathologiques particuliers**

- **Insuffisance hépatique** : Certaines études sur l'insuline humaine ont révélé une augmentation des taux d'insuline circulante chez les patients atteints d'insuffisance hépatique. Lors d'une étude sur 22 patients atteints de diabète de type 2, l'insuffisance hépatique n'a pas influencé l'absorption sous-cutanée ni le devenir général de l'insuline lispro comparativement aux patients n'ayant aucun antécédent d'insuffisance hépatique. Dans cette étude, l'insuline lispro a maintenu son absorption et son élimination plus rapides comparativement à l'insuline humaine régulière. Une surveillance étroite de la glycémie et des ajustements de la dose d'insuline, y compris ADMELOG, pourraient être nécessaires chez les patients atteints d'insuffisance hépatique.
- **Insuffisance rénale** : Certaines études sur l'insuline humaine ont révélé une augmentation des taux d'insuline circulante chez les patients atteints d'insuffisance rénale. Lors d'une étude sur 25 patients atteints de diabète de type 2 présentant divers degrés de fonction rénale (de la fonction rénale normale à l'insuffisance grave, y compris l'insuffisance rénale terminale), les différences pharmacocinétiques entre l'insuline lispro et l'insuline humaine régulière se maintenaient généralement. Toutefois, la sensibilité des patients à l'insuline était différente, avec une augmentation de la réponse à l'insuline à mesure que la fonction rénale déclinait. Une surveillance étroite de la glycémie et des ajustements de la dose d'insuline, y compris ADMELOG, pourraient être nécessaires chez les patients atteints d'insuffisance rénale.

## **11 ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET TRAITEMENT**

Ne pas utiliser après la date de péremption.

Les cartouches ou les stylos d'ADMELOG neufs (non ouverts) doivent être conservés au réfrigérateur (entre 2 °C et 8 °C), pas au congélateur. Protéger contre la lumière. Ne pas utiliser les cartouches ou les stylos d'ADMELOG si la préparation qu'ils contiennent a gelé.

Les cartouches et les fioles d'ADMELOG et d'ADMELOG SoloSTAR en cours d'utilisation (ouvertes) devraient être conservées à température ambiante, soit sous les 30 °C, et être utilisées dans les 28 jours; si tel n'est pas le cas, elles doivent être jetées, et ce même si elles contiennent encore de l'ADMELOG. À protéger de la chaleur directe et de la lumière.

Lorsqu'il est administré par perfusion sous-cutanée continue à l'aide d'une pompe externe, l'ADMELOG contenu dans le réservoir devrait être changé au moins tous les 14 jours. Les systèmes de perfusion devraient être changés selon les instructions du fabricant (3 jours sont habituellement recommandés) ou selon les directives des professionnels de la santé.

## **12 INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION**

Voir les RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT, et aviser les patients de consulter la dépliant fourni avec la FIOLE d'ADMELOG, la CARTOUCHE ADMELOG et ADMELOG SoloSTAR pour de plus amples renseignements.

## PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

### 13 RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

#### Substance pharmaceutique

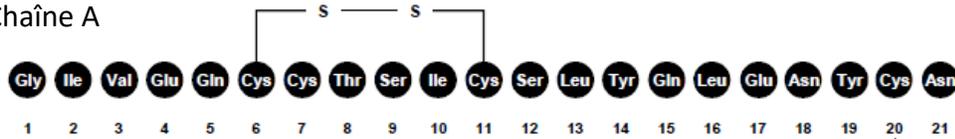
Nom propre : Insuline lispro

Nom chimique : Insuline 28B-L-Lysine-29B-L-proline (humaine) Analogue recombiné de l'insuline humaine)

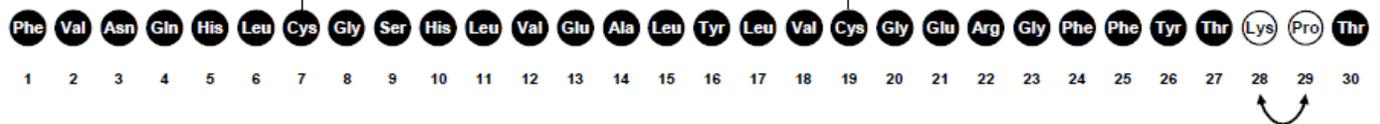
Formule moléculaire et masse moléculaire : C<sub>257</sub>H<sub>383</sub>N<sub>65</sub>O<sub>77</sub>S<sub>6</sub> et 5807,6

Formule de structure :

Chaîne A



Chaîne B



#### Caractéristiques du produit :

L'insuline lispro possède la même structure que l'insuline humaine, à l'exception des acides aminés 28 et 29 de la chaîne B; les positions B28 et B29 sont occupées respectivement par la lysine et la proline dans l'analogue, et inversement par la proline et la lysine dans l'insuline humaine.

L'insuline lispro est obtenue à l'aide de la technologie de l'ADN recombinant en utilisant une souche de laboratoire d'*Escherichia coli* (K12) comme organisme de production.

Description : L'insuline lispro est une poudre blanche ou presque blanche.

Profil de solubilité Soluble dans :  
l'acide chlorhydrique 0,01 M  
le sulfate de sodium 0,2 M, pH 2,3  
le phosphate de sodium 0,2 M, pH 2,2  
le bicarbonate d'ammonium 0,4 M, pH 7,5

pl : environ 5,9 (calculé 5,4)

## 14 ESSAIS CLINIQUES

### 14.1 Conception des essais et caractéristiques démographiques des études

Les études cliniques qui ont servi à appuyer la similarité entre ADMELOG et le médicament biologique de référence comprennent :

- PDY12704, une étude avec répartition aléatoire menée auprès de patients atteints de diabète sucré de type 1 (DT1) visant à démontrer la similarité entre ADMELOG et Humalog sur les plans de l'exposition pharmacocinétique et de l'activité pharmacodynamique.
- EFC12619 (SORELLA 1), une étude avec répartition aléatoire menée auprès de patients atteints de DT1 comparant l'innocuité et l'efficacité d'ADMELOG à celles d'Humalog.
- EFC13403 (SORELLA 2), une étude avec répartition aléatoire menée auprès de patients atteints de diabète sucré de type 2 (DT2) comparant l'innocuité et l'efficacité d'ADMELOG à celles d'Humalog.

Un aperçu des conceptions des études et des caractéristiques démographiques des patients participant à chacune des études cliniques sont présentés dans le Tableau 5.

**Tableau 5 – Résumé de la conception des essais et des données démographiques sur les patients**

N° d'étude	Conception de l'étude	Posologie, voie d'administration et durée	Nombre de sujets (n)	Âge moyen (Tranche)	Sexe (H/F)
PDY12704	Phase I, à répartition aléatoire, à double insu, contrôlée, croisée à 3 traitements 3 périodes et 6 séquences, pour comparer l'exposition et l'activité d'ADMELOG à celles d'Humalog à l'aide de la méthode du clamp hyperinsulinémique euglycémique chez des patients atteints de DT1	Injection sous-cutanée d'une dose unique de 0,3 U/kg par période.  Durée : 3 périodes de 24 h	ADMELOG : 29 Humalog É.-U. : 29 Humalog UE : 29 Total : 30	44,0 ± 9,4 (20-59)	30/0

**Tableau 5 – Résumé de la conception des essais et des données démographiques sur les patients**

N° d'étude	Conception de l'étude	Posologie, voie d'administration et durée	Nombre de sujets (n)	Âge moyen (Tranche)	Sexe (H/F)
EFC12619 (SORELLA 1)	Phase III, multicentrique, à groupes parallèles à 2 volets, ouvert, à répartition aléatoire pour comparer l'innocuité et l'efficacité d'ADMELOG et d'HUMALOG, tous deux en association avec l'insuline glargine, chez des patients adultes souffrant de DT1	Injection SC avant ou immédiatement après chaque repas de façon à obtenir une glycémie postprandiale en 2 h de 6,7 à 8,9 mmol/l tout en évitant l'hypoglycémie 26 semaines + prolongation d'innocuité de 26 semaines	Répartition aléatoire : ADMELOG : 253; Humalog : 254 (Humalog É.-U. : 140/Humalog UE : 114)	43,0 ± 14,2 (18-84)	302/205
EFC13403 (SORELLA 2)	Phase III, multicentrique, à groupes parallèles à 2 volets, ouvert, à répartition aléatoire pour comparer l'innocuité et l'efficacité d'ADMELOG et d'HUMALOG, tous deux en association avec l'insuline glargine, chez des patients adultes souffrant de DT2	Injection SC avant ou immédiatement après chaque repas de façon à obtenir une glycémie postprandiale en 2 h de 6,7 à 8,9 mmol/l tout en évitant l'hypoglycémie 26 semaines	Répartition aléatoire : ADMELOG : 253; Humalog : 252 (Humalog É.-U. : 120/Humalog UE : 132)	62,5 ± 9,1 (35-88)	268/237

SC : sous-cutané; DT1 : diabète sucré de type 1, DT2 : diabète sucré de type 2

La pharmacocinétique et la pharmacodynamie d'une dose unique d'insuline lispro (0,3 U/kg) d'ADMELOG et de chacun des produits de référence (Humalog UE et Humalog É.-U.) ont été comparées dans le cadre de l'étude PDY12704, une étude à répartition aléatoire, à double insu, contrôlée, à dose unique et croisée à 3 traitements, 3 périodes et 6 séquences, menée chez des sujets à jeun. L'étude comptait 30 sujets de sexe masculin. Comme 2 d'entre eux n'ont pas reçu les 3 traitements, il n'y a que 29 patients dans chaque groupe pour la comparaison statistique. Les traitements étaient séparés par une période d'élimination d'au moins 5 jours. Les effets pharmacodynamiques ont été évalués et comparés à l'aide de la méthode du clamp hyperinsulinémique euglycémique, appliquée sur une période pouvant aller jusqu'à 12 heures. Le paramètre pharmacodynamique principal était la vitesse de

perfusion du glucose (VPG)-SSC<sub>0-12</sub>. L'un des paramètres pharmacodynamiques secondaires était la vitesse de perfusion du glucose maximale (VPG<sub>max</sub>). Des échantillons de sang ont été prélevés avant l'administration de la dose et à différents moments durant la période de 12 heures suivant l'administration pour évaluer la pharmacocinétique. Les paramètres pharmacodynamiques et pharmacocinétiques sont présentés dans le Tableau 6 et le Tableau 7, respectivement. Il a été établi qu'ADMELOG avait des propriétés pharmacodynamiques comparables à celles des produits de référence et qu'il affiche un profil d'action à courte durée. Les propriétés pharmacocinétiques d'ADMELOG sont également comparables à celles des produits de référence.

Deux études de phase III multinationales, en mode ouvert, avec répartition aléatoire et contrôlées ont été menées chez des patients atteints de DT1 (EFC12619) ou de DT2 (EFC13403) afin de comparer l'efficacité et l'innocuité d'ADMELOG et d'Humalog (100 U/ml), tous deux administrés en association avec LANTUS (insuline glargine à 100 U/ml).

Dans les 2 études, la répartition des traitements était stratifiée en fonction du taux d'HbA<sub>1c</sub> au moment de la sélection (< 8,0 %, ≥ 8,0 %) et de l'utilisation antérieure d'Humalog (oui, non). En outre, la région géographique (hors Japon, Japon) constituait un facteur de stratification dans l'étude EFC12619. Les patients sélectionnés aléatoirement pour recevoir Humalog ont reçu le produit approuvé dans leur région, soit Humalog É.-U. ou Humalog UE.

La période de traitement des études de phase III était de 6 mois (période de traitement principale de 6 mois), et était suivie d'une période de prolongation de 6 mois dans le cas de l'étude EFC12619 afin d'évaluer l'innocuité comparative.

Dans les deux études, le paramètre d'efficacité principal visait à déterminer la non-infériorité d'ADMELOG par rapport à Humalog en ce qui a trait à la variation du taux d'HbA<sub>1c</sub> entre le début de l'étude et la semaine 26. La marge de non-infériorité prédéfinie à l'égard du taux d'HbA<sub>1c</sub> était de 0,3 %.

Dans le cadre de l'étude EFC12619, la répartition aléatoire a porté sur 507 adultes atteints de DT1 (ADMELOG : 253; Humalog : 254). L'âge moyen était de 43 ans et la durée moyenne du diabète était de 19 ans. La majorité des patients étaient de race blanche (82,1 %); 4,7 % étaient noirs ou afro-américains et 5,3 %, hispaniques. On note que 48,7 % des patients avaient un taux de filtration glomérulaire (TFG) ≥ 90 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>. L'IMC moyen était d'environ 26 kg/m<sup>2</sup>. Avant la répartition aléatoire, 60,6 %, 37,5 % et 2,0 % des patients prenaient respectivement le produit de référence ou l'insuline aspartate, tous deux à 100 unités/ml. Ces patients ont ensuite changé pour ADMELOG ou le produit de référence avec une conversion unité pour unité de la dose d'insuline à action rapide prise avant l'essai ou avec une dose à la discrétion du chercheur, tout en tenant compte du contrôle de glycémie lors de la répartition aléatoire. ADMELOG ou le produit de référence ont été administrés par injection sous-cutanée immédiatement avant les repas.

Dans le cadre de l'étude EFC13403, la répartition aléatoire a porté sur 505 adultes souffrant de diabète de type 2 (ADMELOG : 253; Humalog : 252). L'âge moyen était de 62,5 ans et la durée moyenne du diabète était de 17,1 ans; La majorité des patients étaient de race blanche (88,3 %); 6,1 % étaient noirs ou afro-américains et 17,8 %, hispaniques. On note que 26,9 % des patients présentaient un TFG ≥ 90 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>. L'IMC moyen était d'environ 32,2 kg/m<sup>2</sup>. Lors de la répartition aléatoire, tous les patients étaient traités avec LANTUS et des analogues d'insuline prandiale à courte durée d'action. Avant la répartition aléatoire, 51,4 %, 48,2 % et 0,4 % des patients prenaient respectivement le produit de référence ou l'insuline aspartate, tous deux à 100 unités/ml. Ces patients ont ensuite changé pour ADMELOG ou le produit de référence avec une conversion unité pour unité de la dose d'insuline à action rapide prise avant l'essai ou avec une dose à la discrétion du chercheur, tout en tenant compte

du contrôle de glycémie lors de la répartition aléatoire. ADMELOG ou le produit de référence ont été administrés par injection sous-cutanée immédiatement avant les repas.

## 14.2 Résultats des études

Voir la section 14.3 Études de biodisponibilité comparatives.

## 14.3 Études de biodisponibilité comparatives

### 14.3.1 Études de biodisponibilité comparatives

#### Pharmacodynamie

**Tableau 6– Données pharmacodynamiques comparatives avec ADMELOG par rapport aux produits de référence chez des patients souffrant de DT1 après administration d’une dose unique**

PARAMÈTRES	ADMELOG N = 29	Produit de référence Humalog É.-U. N = 29	Produit de référence Humalog UE N = 29
<b>VPG-SCC<sub>De 0 à 12 h</sub> (mg/kg)</b>			
Moyenne (É.-T.)	1953,50 (547,32)	1993,09 (551,08)	1904,57 (566,39)
Estimation ponctuelle du taux de traitement (IC de 95 %) ADMELOG vs Humalog É.-U. ou UE		1,00 (0,93 à 1,08)	1,06 (0,95 à 1,17)
<b>VPG<sub>max</sub> (mg/kg/min)</b>			
Moyenne (É.-T.)	9,97 (2,37)	9,79 (2,41)	9,50 (2,09)
Estimation ponctuelle du taux de traitement (IC de 95 %) ADMELOG vs Humalog É.-U. ou UE		1,04 (0,96 à 1,12)	1,07 (0,98 à 1,16)
<b>VPG-t<sub>max</sub> (heures)</b>			
Moyenne (É.-T.)	2,07 (0,78)	2,30 (0,83)	2,37 (0,85)
Estimation ponctuelle de la variation du taux de traitement (IC de 95 %) ADMELOG vs Humalog É.-U. ou UE		-0,30 (de -0,64 à 0,02)	-0,26 (de -0,67 à 0,05)

IC : intervalle de confiance; VPG : vitesse de perfusion du glucose; É.-T. : écart-type

Les paramètres VPG<sub>max</sub> et VPG t<sub>max</sub> ont été établis à partir d’une fonction de lissage LOESS (de l’anglais *locally weighted regression in smoothing scatter plots*, régression à pondération locale permettant de produire une courbe lissée ajustée à un nuage de points) appliquée aux données sur la VPR normalisées en fonction du poids corporel brut (facteur de lissage LOESS de 0,06).

Pharmacocinétique

**Tableau 7– Données pharmacocinétiques comparatives avec ADMELOG par rapport aux produits de référence chez des patients souffrant de DT1 après administration d’une dose unique**

PARAMÈTRES	ADMELOG N = 29	Produit de référence Humalog É.-U. N = 29	Produit de référence Humalog UE N = 29
<b>INS-C<sub>max</sub> (pg/ml)</b>			
Moyenne (É.-T.)	5070 (1420)	5170 (1290)	5310 (1600)
Estimation ponctuelle du taux de traitement (IC de 90 %) ADMELOG vs Humalog É.-U. ou UE		0,97 (de 0,89 à 1,05)	0,96 (de 0,89 à 1,04)
<b>INS-SCC<sub>fin</sub> (pg.h/ml)</b>			
Moyenne (É.-T.)	12 500 (3560)	13 100 (3450)	12 800 (3510)
Estimation ponctuelle du taux de traitement (IC de 90 %) ADMELOG vs Humalog É.-U. ou UE		0,95 (de 0,91 à 0,99)	0,97 (de 0,94 à 1,01)
<b>INS-SCC (pg.h/ml)</b>			
Moyenne (É.-T.)	12 800 (3720)	13 400 (3620)	13 100 (3680)
Estimation ponctuelle du taux de traitement (IC de 90 %) ADMELOG vs Humalog É.-U. ou UE		0,95 ( 0,92 à 0,99)	0,97 (de 0,94 à 1,00)

IC : intervalle de confiance; INS : insuline; É.-T. : écart-type; SSC : surface sous la courbe

14.3.2 Études comparatives sur l’innocuité et l’efficacité

Résultats d’efficacité

**Diabète de type 1 chez l’adulte**

ADMELOG n’était pas inférieur à Humalog en ce qui a trait à la variation entre le taux d’HbA<sub>1c</sub> de référence et celui de la semaine 26 selon la marge de non-infériorité de 0,3 %.

**Tableau 8– Étude EFC12619 : sommaire de l’efficacité d’ADMELOG vs Humalog à la semaine 26 chez les patients atteints de DT1**

	ADMELOG	Humalog
Traitement d’association avec		LANTUS
Nombre de sujets répartis aléatoirement (IDT <sup>a</sup> )	253	254
<b>HbA<sub>1c</sub> (%)</b>		
Nombre de sujets	247	249
Moyenne au départ	8,08	7,99
Variation moyenne (MC) par rapport au départ <sup>b</sup>	-0,42	-0,47
Variation moyenne (MC) <sup>b</sup>		0,06
[Intervalle de confiance à 95 %] <sup>c</sup>		[-0,084 à 0,197]
<b>Dose quotidienne d’insuline au repas (U/kg/jour)</b>		
Moyenne au départ [n]	0,364 [240]	0,355 [244]
Moyenne à la semaine 26 [n]	0,367 [222]	0,349 [229]
Variation moyenne par rapport au départ [n]	0,005 [217]	-0,005 [222]
<b>Dose quotidienne d’insuline totale (U/kg/jour)</b>		

**Tableau 8– Étude EFC12619 : sommaire de l’efficacité d’ADMELOG vs Humalog à la semaine 26 chez les patients atteints de DT1**

	ADMELOG	Humalog
Moyenne au départ [n]	0,705 [238]	0,685[241]
Semaine 26 (moyenne) [n]	0,733 [221]	0,694 [228]
Variation moyenne par rapport au départ [n]	0,019 [215]	0,010 [220]

a IDT : intention de traiter; MC : méthode des moindres carrés

b Modèle à effets mixtes et à mesures répétées (MMMR) comprenant : le groupe de traitement (ADMELOG, Humalog); la strate de répartition aléatoire en fonction du taux d’HbA<sub>1c</sub> au moment de la sélection (< 8,0, ≥ 8,0 %), de l’utilisation antérieure d’Humalog (Oui, Non) et de la région géographique (Japon, hors Japon); la visite (semaine 12, semaine 26) et l’interaction traitement par visite comme effets catégoriels fixes; et le taux d’HbA<sub>1c</sub> de référence et l’interaction taux d’HbA<sub>1c</sub> de référence par visite comme covariables fixes continues.

c ADMELOG n’était pas inférieur à HUMALOG dans le cadre de la comparaison principale, selon la marge de non-infériorité de 0,3 %.

### Diabète de type 2 chez l’adulte

ADMELOG n’était pas inférieur à Humalog en ce qui a trait à la variation entre le taux d’HbA<sub>1c</sub> de référence et celui de la semaine 26, selon la marge de non-infériorité de 0,3 %.

**Tableau 9– Étude EFC13403 : sommaire de l’efficacité d’ADMELOG vs Humalog à la semaine 26 (fin de l’étude) chez les patients atteints de DT2**

	ADMELOG	Humalog
Traitement d’association avec LANTUS		
Nombre de sujets répartis aléatoirement (IDT <sup>a</sup> )	253	252
<b>HbA<sub>1c</sub> (%)</b>		
Nombre de sujets	239	246
Moyenne au départ	8,00	8,03
Variation moyenne (MC) par rapport au départ <sup>b</sup>	-0,92	-0,85
Différence moyenne (MC) <sup>b</sup>		-0,07
[Intervalle de confiance à 95 %] <sup>c</sup>		[de -0,215 à 0,067]
<b>Dose quotidienne d’insuline au repas (U/kg/jour)</b>		
Moyenne au départ [n]	0,449 [231]	0,433 [243]
Fin de l’étude (moyenne) [n]	0,524 [214]	0,512 [223]
Variation moyenne par rapport à la valeur de départ [n]	0,087 [197]	0,080 [218]
<b>Dose quotidienne d’insuline totale (U/kg/jour)</b>		
Moyenne au départ [n]	0,927 [230]	0,888 [242]
Fin de l’étude (moyenne) [n]	1,077 [213]	1,038 [222]
Variation moyenne par rapport à la valeur de départ [n]	0,172 [196]	0,151 [216]

a IDT : intention de traiter; MC : méthode des moindres carrés

b Modèle à effets mixtes et à mesures répétées (MMMR) comprenant : le groupe de traitement (ADMELOG, Humalog); la strate de répartition aléatoire en fonction du taux d’HbA<sub>1c</sub> au moment de la sélection (< 8,0, ≥ 8,0 %), de l’utilisation antérieure d’Humalog (Oui, Non) et de la région géographique (Japon, hors Japon); la visite (semaine 12, semaine 26) et l’interaction traitement par visite comme effets catégoriels fixes; et le taux d’HbA<sub>1c</sub> de référence et l’interaction taux d’HbA<sub>1c</sub> de référence par visite comme covariables fixes continues.

c ADMELOG n’était pas inférieur à HUMALOG dans le cadre de la comparaison principale, selon la marge de non-infériorité de 0,3 %.

### Innocuité

Les types, la fréquence et la gravité des effets indésirables du produit biologique ultérieur et du médicament biologique de référence étaient comparables.

#### 14.4 Immunogénicité

La comparaison de l'incidence des anticorps dans les essais décrits ci-dessous avec l'incidence des anticorps dans d'autres essais ou avec d'autres produits peut être trompeuse.

Des analyses par dosage radio-immunologique validées menées par un laboratoire central ne connaissant pas les groupes de traitement ont révélé la présence d'anticorps anti-insuline lispro chez les sujets participant aux études EFC12619 (DT1) et EFC13403 (DT2) au départ et aux semaines 4, 12, 26 et 52 (étude EFC12619 seulement).

Les résultats des études comparant ADMELOG et Humalog présentaient des similarités au chapitre de la production d'anticorps à l'insuline (voir le Tableau 10). Aucun effet sur l'efficacité, l'innocuité ou la dose d'insuline n'a été observé. La prévalence d'anticorps anti-insuline (AAI), qui correspond au nombre de patients présentant un résultat positif à au moins un AAI durant la période de traitement, était de 62,5 % chez les sujets ayant reçu ADMELOG et de 63,1 % chez les sujets ayant reçu Humalog dans l'étude EFC12619 après 12 mois, et de 38,4 % chez les sujets ayant reçu ADMELOG et de 36,7 % chez les sujets ayant reçu Humalog dans l'étude EFC13403 après 6 mois.

**Tableau 10 – Patients ayant produit des anticorps anti-insuline (AAI) durant le traitement**

	EFC12619 DT1; après 6 mois		EFC12619 DT1; après 12 mois		EFC13403 DT2; après 6 mois (fin de l'étude)	
	ADMELOG (N = 247)	Humalog (N = 252)	ADMELOG (N = 248)	Humalog (N = 252)	ADMELOG (N = 245)	Humalog (N = 248)
<b>Patients ayant produit des AAI durant le traitement (incidence) [n(%)]<sup>a</sup></b>	43/247 (17,4 %)	44/252 (17,5 %)	56/248 (22,6 %)	61/252 (24,2 %)	46/245 (18,8 %)	36/248 (14,5 %)

a) Patients ayant produit des AAI (incidence des AAI) durant le traitement : patients chez qui le traitement a induit ou stimulé la production d'AAI.

La stimulation de la production d'AAI s'entend de l'augmentation du titre des AAI préexistants à des taux considérablement plus élevés après l'administration du produit médicamenteux expérimental (PME) (titre  $\geq 4$  fois plus élevé).

L'induction de la production d'AAI s'entend de la production *de novo* d'AAI (par séroconversion) après l'administration du PME. La population des patients ayant produit des AAI correspondait à tous les patients soumis à la répartition aléatoire et exposés pour lesquels au moins un échantillon d'AAI était disponible pour analyse durant la période de traitement.

#### 14.5 Essais cliniques – Médicament biologique de référence

##### Pharmacologie clinique

*Études utilisant la méthode du clamp hyperinsulinémique euglycémique : Comparaison de l'insuline lispro à 100 unités/ml) et de l'insuline régulière*

En utilisant la méthode du clamp hyperinsulinémique euglycémique chez des sujets sains volontaires, on a comparé une dose de 10 U d'insuline lispro à 100 unités/ml à HUMULIN R. Les doses ont été administrées par voie sous-cutanée; une dose supplémentaire de 10 U d'HUMULIN R a été administrée par voie intraveineuse pour servir de référence absolue (Tableau 11).

Avec l'insuline lispro à 100 unités/ml), les concentrations maximales d'insuline ( $C_{max}$ ) étaient atteintes plus rapidement ( $T_{max}$ ) et étaient statistiquement plus élevées qu'avec HUMULIN R. L'absorption totale était comparable, et les concentrations sériques en fonction du temps non statistiquement différentes, comme le montrent les surfaces sous la courbe (SSC).

**Tableau 11 – Paramètres pharmacocinétiques de l’insuline lispro à 100 unités/ml) et d’HUMULIN R à 100 unités/ml chez des volontaires sains**

Traitement	N	Dose	C <sub>max</sub> (ng/ml)	t <sub>max</sub> (min.)	SSC (ng•min/ml)
Insuline lispro, SC (A)	10	10 U	3,20 ± 1,33	53 ± 30	380 ± 52,2
HUMULIN R, SC (B)	10	10 U	1,79 ± 0,77	101 ± 40	423 ± 71,8
HUMULIN R, IV (C)	10	10 U	58 ± 25,1	2 ± 1	601 ± 163
Résultats ANOVA*			<u>A B C</u>	<u>A B C</u>	<u>A B C</u>
Valeur p			< 0,001	0,001	< 0,001

\* Les traitements ayant des valeurs statistiquement comparables sont soulignés par le même trait.

SC : sous-cutané; IV : intraveineuse; C<sub>max</sub> : concentration maximale; t<sub>max</sub> : délai avant la concentration maximale; SSC : surface sous la courbe

Les données glucodynamiques tirées de la même étude ont montré une vitesse maximale de perfusion du glucose (R<sub>max</sub>) légèrement inférieure avec HUMULIN R par rapport à l’insuline lispro à 100 unités/ml, bien que cette comparaison ne soit pas statistiquement différente. Toutefois, le temps nécessaire pour atteindre cette vitesse de perfusion maximale (TR<sub>max</sub>) était significativement plus court pour l’insuline lispro à 100 unités/ml. Les quantités totales de glucose perfusé (G<sub>tot</sub>) étaient comparables quelle que soit l’insuline administrée par voie sous-cutanée (Tableau 12).

**Tableau 12 – Glucodynamique de l’insuline lispro à 100 unités/ml et d’HUMULIN R à 100 unités/ml chez des volontaires sains**

Traitement	R <sub>max</sub> (mg/min)	TR <sub>max</sub> (min)	G <sub>tot</sub> (gm)
Insuline lispro, SC (A)	550 ± 203	116 ± 43	85,1 ± 28,2
HUMULIN R, SC (B)	393 ± 180	179 ± 93	81,2 ± 29,9
HUMULIN R, IV (C)	718 ± 247	23 ± 5	50,1 ± 12,9
Résultats ANOVA*	<u>A B C</u>	<u>A B C</u>	<u>A B C</u>
Valeur p	< 0,01	< 0,01	< 0,001

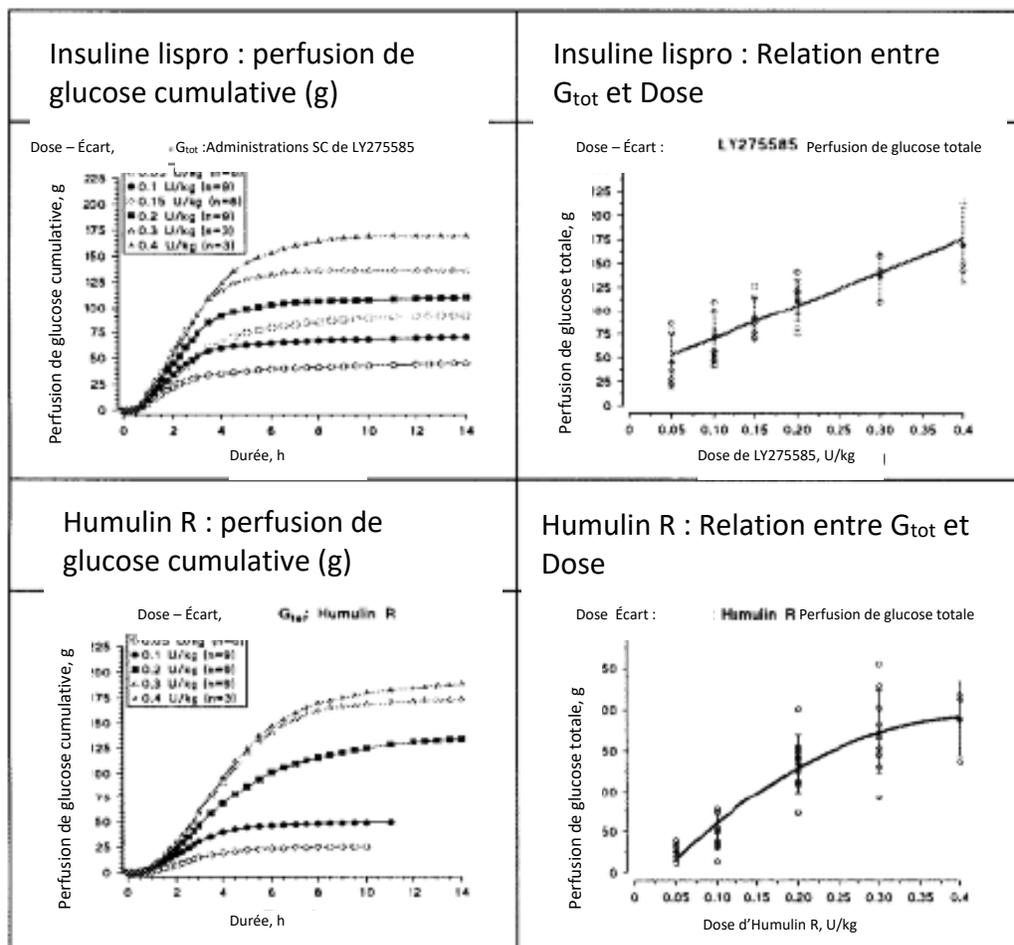
\* Les traitements ayant des valeurs statistiquement comparables sont soulignés par le même trait.

SC : sous-cutané; IV : intraveineux; R<sub>max</sub> : vitesse de perfusion du glucose maximale; TR<sub>max</sub> : délai pour R<sub>max</sub>; G<sub>tot</sub> : quantité totale de glucose perfusé

### Études avec un éventail de doses

Six doses différentes d’insuline ont été administrées par voie sous-cutanée à chacun des 18 volontaires sains recrutés dans l’étude.

Comme on l’a montré précédemment avec HUMULIN R, le pic d’insulinémie a été atteint plus tard et la durée de l’effet glucodynamique se prolongeait à mesure que la dose augmentait. Cette étude a révélé que le moment du pic d’insulinémie changeait très peu à l’augmentation de la dose d’insuline lispro; il n’y avait qu’une légère prolongation de la durée de la perfusion de glucose requise pour compenser l’augmentation des doses. Il est aussi intéressant de souligner la relation linéaire entre la dose et l’effet du glucose dans le cas de l’insuline lispro, alors que celle-ci était non linéaire avec HUMULIN R. Cette constatation laisse entendre que l’effet de l’insuline lispro sur la glycémie peut être plus prévisible d’un bout à l’autre de la gamme posologique (Figure 3).



Perfusion de glucose totale (G<sub>tot</sub>) pour l'insuline lispro et Humulin R

**Figure 3 – Études avec un éventail de doses chez des volontaires sains**

Une étude a été menée pour comparer la capacité de l'insuline lispro à 100 unités/ml et d'HUMULIN R à maîtriser la glycémie chez des patients atteints de diabète de type 1 après un repas hypercalorique. On a administré une perfusion d'insuline à faible dose (0,2 mU/kg/min) pour les besoins de base, suivie d'une dose d'HUMULIN R ou d'insuline lispro à 100 unités/ml par voie sous-cutanée juste avant un repas composé de pizza, de Coke® et de tiramisu (1 016 calories en tout, 57 % de glucides et 31,6 % de lipides). Le patient a déterminé sa dose d'insuline régulière ou d'insuline lispro à 100 unités/ml en fonction de son utilisation passée d'insuline. La dose est demeurée la même pour les 2 traitements pour un même patient. La dose moyenne ± l'écart-type d'HUMULIN R et d'insuline lispro administrée par voie sous-cutanée était de 15,4 ± 3,5 U. La concentration de glucose dans le sang entier a été mesurée de façon continue après l'administration d'insuline. Des prélèvements de sang ont été effectués en vue de déterminer les concentrations d'insuline et d'insuline lispro.

Les concentrations sériques des insulines ont confirmé les résultats des études menées chez des volontaires sains par la méthode du clamp hyperinsulinémique euglycémique (Figure 4, Tableau 13). Elles montrent que l'insuline lispro à 100 unités/ml est absorbée plus rapidement, que son pic d'action est plus élevé et plus rapide qu'HUMULIN R. L'absorption totale était comparable.

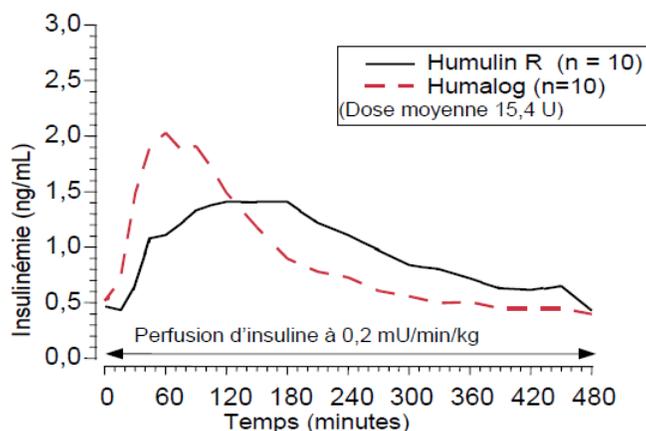


Figure 4 – Insulinémie moyenne chez des patients atteints de diabète de type 1 après une injection d’HUMULIN R et de l’insuline lispro à 100 unités/ml (perfusion d’insuline basale à 0,2 mU/min/kg)

Tableau 13 – Moyenne (± écart-type) des paramètres pharmacocinétiques de l’insuline lispro à 100 unités/ml et d’HUMULIN R, ajustés pour la perfusion d’insuline

Traitement	Dose, U	C <sub>max</sub> , ng/ml	t <sub>max</sub> , hr	SSC <sub>0-4</sub> , ng•hr/ml
Insuline lispro	15,4 ± 3,5	1,66 ± 0,42	1,13 ± 0,29	3,64 ± 0,88
HUMULIN R	15,4 ± 3,5	1,07 ± 0,30	1,90 ± 0,46	4,05 ± 0,75
p†	--	< 0,001	< 0,001	0,205

Normalisé pour la dose

† Comparaisons statistiques; p < 0,05 considéré statistiquement significatif

U : unité; C<sub>max</sub> : concentration maximale; t<sub>max</sub> : délai avant la concentration maximale; SSC : surface sous la courbe

Les glycémies ont montré que l’insuline lispro à 100 unités/ml maîtrise mieux les excursions du glucose après ce type de repas que l’insuline régulière (Figure 5). Avec l’insuline lispro à 100 unités/ml, les valeurs de départ des glycémies ont été atteintes dans les 2 heures suivant le repas. Par comparaison, les valeurs de départ des glycémies n’ont été atteintes qu’après de 4 à 5 heures avec l’insuline régulière. De plus, les possibilités d’hypoglycémie tardive semblaient être plus élevées avec l’insuline régulière. Il faut toutefois noter que les insulines ont été administrées juste avant le repas et qu’HUMULIN R n’a pas été administré comme l’indique le dépliant de conditionnement.

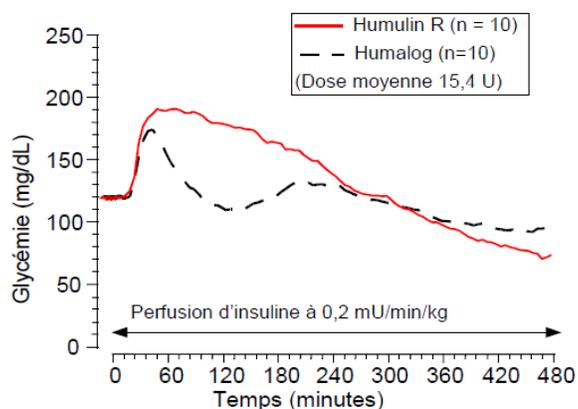


Figure 5 – Glycémies moyennes chez des patients atteints de diabète de type 1 à la suite de l’administration d’HUMULIN R et d’insuline lispro à 100 unités/ml juste avant un repas.

## 15 MICROBIOLOGIE

Aucune information microbiologique n'est requise pour ce produit pharmaceutique.

## 16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE

Toxicologie générale :

Toxicité aiguë

Tableau 14 – Résultats des études de toxicité aiguë menées avec l'insuline lispro

Espèce, souche	Nombre/Sexe/Group e; Âge	Dose (U/kg )	Voie d'administratio n	Durée des observation s	Paramètres évalués	Observations
Rat, Fischer 344	5; 8-9 semaines	0, 10	Intraveineuse	2 semaines	Mortalité; obs. clin.; poids corporel; pathologie	Aucun effet DLM <sup>a</sup> > 10 unités/kg
Rat, Fischer 344	5; 8-9 semaines	0, 10	Sous-cutanée	2 semaines	Mortalité; obs. clin.; poids corporel; pathologie	Aucun effet DLM <sup>a</sup> > 10 unités/kg
Rat, Fischer 344	5; 8-9 semaines	0, 10 <sup>b</sup>	Sous-cutanée	2 semaines	Mortalité; obs. clin.; poids corporel; pathologie	Aucun effet DLM <sup>a</sup> > 10 unités/kg
Chien, beagle	2; 17-21 mois	0, 0,1	Intraveineuse	2 semaines	Mortalité, obs. clin.; poids corporel; consommation d'aliments; hématologie; données biologiques	↓ glycémie DLM <sup>a</sup> > 0,1 unité/kg
Chien, beagle	2; 11-29 mois	0, 2	Sous-cutanée	2 semaines	Mortalité, obs. clin.; poids corporel; consommation d'aliments; hématologie; données biologiques	↓ glycémie DLM <sup>a</sup> > 2 unités/kg

<sup>a</sup> DLM = dose létale médiane

<sup>b</sup> Nouvelle préparation renfermant une plus grande quantité de m-Crésol comme agent de conservation

**Tableau 15 – Résultats des études de toxicité subchronique/chronique menées avec l'insuline lispro**

Espèce souche	Nombre/Sexe / Groupe; Âge	Dose (U/kg )	Voie d'administration	Durée du traitement	Paramètres évalués	Observations
Rat, Fischer 344	10; de 4 à 5 semaines	0, 3	Sous-cutanée	1 mois	Survie; obs. clin.; examen ophtalmique; poids corporel; consommation d'aliments; hématologie; données biologiques; analyse des urines; poids des organes; pathologie	Aucun effet
Chien, beagle	4; 10 mois	0, 2	Sous-cutanée	1 mois	Survie; obs. clin.; examens ophtalmique et physique; électrocardiogrammes ; poids corporel; consommation d'aliments; hématologie; données biologiques; analyse des urines; poids des organes; pathologie	↓ glycémie ↑ fréquence cardiaque (M, jour 30)
Rat, Fischer 344	15; 7 semaines	0, 5, 20	Sous-cutanée	6 mois	Survie; obs. clin.; examen ophtalmique; poids corporel; consommation d'aliments; hématologie; données biologiques; analyse des urines; poids des organes; pathologie	↑ prise de poids corporel (M et F : 5 et 20 U/kg) ↑ consommation d'aliments (F : 20 U/kg) ↑ EAA (M et F : 5 et 20 U/kg) ↓ triglycérides et cholestérol (M et F : 5 et 20 U/kg)
Chien, beagle	4; de 7 à 8 mois	0, 1, 2	Sous-cutanée	1 an	Survie; obs. clin.; examens ophtalmique et physique; électrocardiogrammes ; poids corporel; consommation d'aliments; hématologie; données biologiques; analyse des urines; poids des organes; pathologie	↓ glycémie (M et F : 2 U/kg) ↑ triglycérides et cholestérol ↑ fréquence cardiaque et altération onde T

**Tableau 15 – Résultats des études de toxicité subchronique/chronique menées avec l’insuline lispro**

Espèce souche	Nombre/Sexe / Groupe; Âge	Dose (U/kg )	Voie d’administration	Durée du traitement	Paramètres évalués	Observations
Rat, Fischer 344	30; de 7 à 8 semaines	0, 20, 200	Sous-cutanée	1 an	Survie; obs. clin.; examen ophtalmique; poids corporel; consommation d’aliments; hématologie; données biologiques; analyse des urines; immunotoxicité; poids des organes; pathologie	↑ poids corporel, prise de poids corporel; consommation d’aliments; EAA (M et F : 200 U/kg) ↑ EAA (F : 20 U/kg) ↑ glucose (M et F : 200 U/kg) ↓ triglycérides (F : 20 et 200 U/kg) ↓ cholestérol (M et F : 20 et 200 U/kg)

### Effets génotoxiques

L’insuline lispro injectable n’a manifesté aucun pouvoir mutagène lors de 5 épreuves sur les effets génotoxiques, soit l’induction de mutations réverses chez *Salmonella typhimurium* et *Escherichia coli*, l’induction d’une synthèse imprévue d’ADN dans des cultures primaires d’hépatocytes de rats adultes, l’induction de mutations dans des cellules de lymphome chez la souris L5178Y TK±, l’induction *in vivo* de micronoyaux dans la moelle osseuse de souris ICR mâles et femelles et l’induction d’aberrations chromosomiques dans des cellules ovariennes de hamsters chinois.

### Pharmacologie détaillée

L’absorption de l’insuline dépend de la dissociation de l’insuline hexamérique qui se forme aux concentrations des préparations commerciales d’insuline. La formation d’hexamères se produit par l’auto-association des molécules d’insuline dans la partie terminale C de la chaîne B. L’un des sites de l’IGF-1 a une certaine homologie avec l’insuline humaine.

Des études antérieures ont montré que l’IGF-1 ne forme pas d’hexamères. On a également remarqué qu’au site de IGF-1 qui est analogue aux positions 28 et 29 de la chaîne B de l’insuline humaine, la séquence des acides aminés est lysine-proline, soit l’inverse de la séquence dans l’insuline humaine. La mise au point de l’insuline lispro est basée sur l’inversion de ces 2 acides aminés par rapport à la séquence de l’insuline humaine.

En l’absence d’excipients, l’insuline lispro manifeste peu de tendance à l’auto-association. Contrairement à l’insuline soluble, l’insuline lispro ne formera pas d’hexamères ni de cristaux, sauf en présence de zinc ou de phénol ou de *m*-Crésol. Ces derniers sont largement utilisés comme agents de conservation dans les préparations pharmaceutiques d’insuline. Ainsi, par un mécanisme unique, les

préparations d'insuline lispro sont stabilisées contre la dégradation physique et chimique, mais se dissocient plus rapidement que les préparations d'insuline traditionnelles après l'injection.

En solution diluée, l'insuline lispro se dissocie en monomères presque immédiatement, vu la libération rapide du phénol ou du *m*-Crésol des complexes insuline-zinc. On présume qu'un phénomène semblable survient après l'injection sous-cutanée. À remarquer que l'adjonction de zinc et de *m*-Crésol aux préparations d'insuline lispro ralentit légèrement l'absorption comparativement aux solutions de cristaux d'insuline lispro pure, mais les préparations d'insuline lispro sont absorbées plus vite que les préparations solubles d'insuline régulière et conservent leurs avantages glucodynamiques.

### **Pharmacologie préclinique**

Comme on le décrit ci-après, l'inversion minime de la séquence des acides aminés ne modifie pas significativement les propriétés biologiques de l'insuline lispro. Des études *in vivo* ont été menées chez le rat, le lapin et le chien, ainsi que dans 2 modèles différents chez le porc. Ces études ont montré que le pouvoir hypoglycémiant de l'insuline lispro est comparable à celui de l'insuline humaine. L'étude chez le chien et l'une des 2 études chez le porc ont également montré de façon très convaincante l'absorption plus rapide de l'insuline lispro aux points d'injection sous-cutanée.

#### *Études in vitro*

L'insuline lispro a été comparée à l'insuline humaine et déclarée aussi puissante en ce qui concerne la fixation aux récepteurs de l'insuline dans le placenta humain et la stimulation de l'absorption du glucose marqué [14C] dans des cellules adipeuses de rat. On a montré que l'insuline lispro manifestait une affinité légèrement plus grande (environ 1,5 fois) que celle de l'insuline humaine pour les récepteurs de l'IGF-1 dans le placenta et les muscles squelettiques humains. Toutefois, l'affinité de l'insuline lispro et celle de l'insuline humaine sont approximativement 0,001 fois celle de l'IGF-1.

Dans une étude, a observé que l'insuline lispro était environ 2 fois plus puissante que l'insuline humaine pour stimuler l'incorporation de thymidine marquée [3H] dans les cellules musculaires lisses de l'aorte humaine (mesure de la prolifération cellulaire). Dans une autre étude, l'insuline lispro et l'insuline humaine se sont révélées de puissance égale pour stimuler la croissance des cellules épithéliales mammaires humaines (dose efficace 50 % [DE<sub>50</sub>] de l'insuline, 16,0 ± 3,0 nM, DE<sub>50</sub> de l'insuline lispro, 18,6 ± 4,0 nM, n = 4, p = NS).

#### *Études in vivo*

*Épreuve d'hypoglycémie chez le rat* : Des études menées chez des rats mâles normaux ont montré que la dose efficace requise pour entraîner une réponse hypoglycémique de 50 % (DE<sub>50</sub> ± erreur type) était de 7,2 ± 0,3 µg/kg pour l'insuline lispro et de 7,8 ± 0,1 µg/kg pour l'insuline humaine. Dans cette étude, l'analogue était 108 % plus actif que l'insuline humaine; aucune différence n'a été observée dans le profil d'activité dans le temps.

*Épreuve d'hypoglycémie chez le lapin* : Une épreuve de prolongation (*British Prolongation Test*) modifiée a été menée chez 95 lapins pour comparer l'insuline lispro à 40 U d'HUMULIN R. La préparation d'insuline lispro avait aussi été dosée à 40 U/ml en présumant une pleine puissance (c.-à-d., 28,85 U/mg de protéine). Des échantillons de sang ont été prélevés 20, 40, 60, 90, 120, 150 et 210 minutes après les injections sous-cutanées de chaque insuline (0,2 U/kg). Les profils de la glycémie qui en ont résulté étaient pratiquement identiques, à l'exception d'une glycémie significativement moindre après 20 minutes pour l'insuline lispro.

*Études chez le chien* : Plusieurs études destinées à déterminer la gamme posologique et le profil d'activité dans le temps ont été menées chez le chien pour comparer l'insuline lispro à diverses

préparations d'insuline humaine. Un plan expérimental optimal comportait l'administration sous-cutanée d'insuline lispro et d'HUMULIN R à raison de 0,1 U/kg (les 2 insulines étaient dosées à 100 U/ml). La glycémie a diminué plus rapidement et est retournée à la normale plus vite chez les chiens traités par l'insuline lispro. De même, les concentrations sériques du composé ont augmenté plus rapidement que celles de l'insuline humaine.

*Études chez le porc :* Des castrats de race croisée pesant de 60 à 85 kg ont reçu des injections sous-cutanées d'insuline lispro ou d'HUMULIN R, chacune dosée à 20 U/ml. Ce modèle animal était très sensible aux 2 insulines, une dose de 0,1 U/kg entraînant une réduction de la glycémie allant jusqu'à 75 %. Une dose de 0,025 U/kg de l'une ou l'autre des 2 insulines a fait chuter la glycémie de 23 %, mais des données probantes indiquaient une action plus rapide avec l'insuline lispro.

La cinétique de l'insuline lispro a été comparée à celle d'HUMULIN R chez 12 porcs porteurs de cathéters veineux et artériels implantés au préalable dans la jugulaire par voie chirurgicale. Les animaux tenus à jeun pendant 20 heures ont été soumis à 2 études : (i) une injection intraveineuse et (ii) une injection sous-cutanée (300 mU/kg) d'insuline ou d'analogue. On a présumé que la cinétique de l'insuline était linéaire dans la gamme des concentrations étudiées, et les vitesses d'absorption de l'insuline et des analogues ont été calculées par la méthode de déconvolution de leurs concentrations plasmatiques après injection sous-cutanée au moyen de la courbe de décroissance intraveineuse correspondante. Une normoglycémie a été maintenue par la perfusion de glucose à l'aide d'un régulateur de débit du glucose. Le profil d'absorption dans le temps était le suivant : les pourcentages d'absorption d'HUMULIN R et de l'insuline lispro étaient, respectivement, de 16 et de 17 % à  $t = 15$  min; de 30 et de 46 % à  $t = 30$  min; de 42 et de 67 % à  $t = 45$  min; de 53 et de 78 % à  $t = 60$  min; de 70 et de 88 % à  $t = 90$  min; de 82 et de 93 % à  $t = 120$  min. Les concentrations maximales d'HUMULIN R sont donc atteintes rapidement ( $15 \pm 6$  min), mais l'absorption n'a lieu qu'à  $1,2 \pm 0,03$  % par minute et se poursuit sur une longue période (170 min pour une absorption de  $93 \pm 4$  %). Les concentrations maximales d'insuline lispro surviennent au bout de  $21 \pm 2$  min, mais l'absorption a lieu à une vitesse de  $2 \pm 0,02$  % par minute et est presque complète ( $93 \pm 3$  %) au bout de 2 heures.

*Effets cardiovasculaires, respiratoires et rénaux :* On a recherché les effets cardiovasculaires et respiratoires possibles de l'insuline lispro chez des chiens beagles mâles anesthésiés à l'a-chloralose. Les animaux (3/groupe) ont reçu l'excipient à raison de 0,05 ml/kg (diluante HUMULIN BR) ou un bolus intraveineux d'insuline lispro à raison de 0,1 U/kg. Les paramètres cardiovasculaires, électrocardiographiques et respiratoires ont été mesurés avant l'administration ainsi que 5, 10, 15, 30, 45 et 60 minutes après l'administration. Aucun changement important sur le plan toxicologique n'est survenu dans la durée du complexe QRS (maximum 9 % au bout de 10 minutes) et de l'intervalle Q-T corrigé (Q-Tc; maximum 10 % au bout de 5 minutes). Les augmentations de la durée du complexe QRS et de l'intervalle Q-Tc étaient semblables à celles observées après l'administration de 0,1 unité/kg d'insuline humaine régulière.

Des rates Fischer 344 (8/groupe) ont reçu une dose sous-cutanée unique de 0, 1, 3 ou 6 U/kg d'insuline lispro destinée à évaluer les effets de cette dernière sur la fonction rénale et l'élimination des électrolytes. Immédiatement après l'administration de l'insuline lispro, les rates ont reçu une dose orale de solution saline, à raison de 25 ml/kg, pour le maintien d'une bonne hydratation. L'urine a été recueillie pendant 5 heures à des fins d'analyse (détermination du volume, du pH, de la teneur en sodium, en potassium et en chlorure, de la créatinine et de l'osmolalité). À la fin de la période de prélèvement des urines, des échantillons de sang ont été prélevés pour déterminer la teneur sérique

en sodium, la créatininémie et l'osmolalité. La clairance de la créatinine, la clairance osmolaire et l'élimination fractionnée du sodium ont été calculées.

Les résultats de cette étude montrent qu'une dose sous-cutanée unique d'insuline lispro de moins de 6 U/kg n'a entraîné aucun effet indésirable grave sur la fonction rénale. Cependant, puisque des changements d'un ou plusieurs paramètres ont été observés à chacune des doses administrées, il a été impossible de déterminer clairement une concentration à effet nul.

## **16.1 Pharmacologie et toxicologie non cliniques comparatives**

### **16.1.1 Pharmacodynamique comparative non clinique**

#### **Études *in vitro***

*Études pharmacologiques in vitro* : ADMELOG a été comparé au produit de référence (Humalog) dans le cadre d'études pharmacologiques non cliniques *in vitro* axées sur l'affinité et la cinétique de liaison des récepteurs A et B de l'insuline, l'activation des récepteurs A et B de l'insuline, les réponses métaboliques, la liaison et l'activation des récepteurs du facteur de croissance insulino-mimétiques (IGF-1) de type 1, ainsi que sur l'activité mitogénique.

ADMELOG se lie aux récepteurs A et B de l'insuline et stimule l'autophosphorylation des deux récepteurs ainsi que les réponses métaboliques dans trois contextes d'étude différents (inhibition de la lipolyse dans des adipocytes humains, stimulation de l'absorption du glucose dans des myocytes de rat, et régulation du gène de la glucose-6-phosphatase dans des hépatocytes primaires humains), dans lesquels son activité se compare à celle d'HUMALOG. De plus, la cinétique de liaison d'ADMELOG aux récepteurs A et B de l'insuline se compare à celle d'HUMALOG. Dans le cas du facteur de croissance IGF-1, ADMELOG présente une affinité et un pouvoir d'autophosphorylation des récepteurs comparables à ceux d'HUMALOG, des caractéristiques également observées lors de la stimulation de la réponse mitogénique d'une manière similaire (stimulation de l'incorporation de thymidine identifiée à l'aide d'un marqueur radioactif dans l'ADN de cellules tumorales mammaires humaines). Dans l'ensemble, ADMELOG et HUMALOG présentaient une similarité dans le cadre des études pharmacologiques non cliniques *in vitro* décrites.

### **16.1.2 Toxicologie comparative**

Le programme toxicologique non clinique comprenait deux études de toxicité à doses répétées d'une durée de 1 mois chez le rat dans le cadre desquelles des doses allant jusqu'à 200 U/kg/jour ont été administrées par voie sous-cutanée 2 fois par jour, ainsi qu'une étude de la tolérabilité locale chez le lapin visant à comparer ADMELOG avec le produit de référence (HUMALOG).

Dans l'étude de toxicité chez le rat, une exposition similaire en ce qui a trait à la concentration maximale observée durant la période d'échantillonnage de 0 à 4 heures ( $C_{max,1}$ ) et à la surface sous la courbe des concentrations au fil du temps de 0 à 8 heures ( $SSC_{De\ 0\ à\ 8\ h}$ ) a été observée avec des doses équivalentes d'ADMELOG et d'HUMALOG; les profils de toxicité des traitements étaient également comparables. En résumé, ADMELOG et HUMALOG ont été considérés comme étant similaires dans le cadre des études de toxicologie décrites.

## **17 MONOGRAPHIES DE PRODUIT DE SOUTIEN**

1. HUMALOG Solution pour injection, 100 unités/mL, norme Lilly, 175085, Monographie de produit, ELI LILLY CANADA INC. (2015 03 30)

## RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT – Fiole D’ADMELOG®

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

#### Fiole d’ADMELOG®

##### Insuline lispro injectable

Lisez ce qui suit attentivement avant de prendre **ADMELOG** et lors de chaque renouvellement de prescription. L’information présentée ici est un résumé et ne couvre pas tout ce qui a trait à ce médicament. Discutez de votre état de santé et de votre traitement avec votre professionnel de la santé et demandez-lui s’il possède de nouveaux renseignements au sujet d’**ADMELOG**.

ADMELOG est un médicament biologique biosimilaire (biosimilaire) au médicament biologique de référence Humalog. Un biosimilaire est autorisé en fonction de sa similarité à un médicament biologique de référence dont la vente est déjà autorisée.

#### Mises en garde et précautions importantes

- L’hypoglycémie (quantité insuffisante de glucose dans le sang) est l’effet indésirable que les utilisateurs d’insuline éprouvent le plus souvent. Il est recommandé de surveiller la glycémie chez tous les patients atteints de diabète. Les réactions hypoglycémiques ou hyperglycémiques non corrigées peuvent entraîner la perte de connaissance, le coma ou même la mort. Vous trouverez ci-dessous des renseignements sur la façon d’en reconnaître les symptômes.
- Cet analogue d’insuline humaine se distingue des autres insulines par sa structure unique, son très rapide début d’action et la courte durée de son effet. ADMELOG devrait être administré dans les 15 minutes précédant un repas ou peu après le repas lorsque cela est nécessaire (dans les 20 minutes suivant le début du repas). Étant donné la courte durée d’action d’ADMELOG, vous devriez aussi utiliser une insuline à action prolongée, comme l’insuline NPH, si vous êtes atteint de diabète de type 1, pour obtenir la meilleure maîtrise possible de votre glycémie (sauf si vous utilisez une pompe à perfusion d’insuline).
- La solution ADMELOG ne doit être utilisée que si elle est limpide et incolore et qu’aucun dépôt de particules solides ne s’est formé sur la paroi de la fiole.
- Tout changement d’insuline doit se faire avec prudence et sous surveillance médicale uniquement. Des changements dans la pureté, la teneur, la marque (fabricant), le type (régulière, NPH, etc.), la source (bovine, porcine, bovine- porcine, humaine) ou le procédé de fabrication (ADN recombiné par rapport à insuline de source animale) peuvent nécessiter une modification de la posologie.
- Il n’est pas recommandé de mélanger ADMELOG avec des insulines de source animale.
- Les patients recevant ADMELOG pourront nécessiter une posologie différente de celle des autres types d’insulines. Si un tel ajustement est nécessaire, il peut être effectué lors de l’administration de la première dose ou au cours des semaines suivantes.
- Pompe à perfusion sous-cutanée d’insuline : lorsqu’il est administré à l’aide d’une pompe à perfusion d’insuline, ADMELOG ne devrait pas être dilué ni mélangé avec quelque autre forme d’insuline que ce soit. Veuillez lire attentivement les instructions du fabricant de la pompe à perfusion d’insuline ainsi que le présent feuillet de renseignements avant d’utiliser ADMELOG.

#### Pour quoi ADMELOG est-il utilisé?

L’insuline est une hormone sécrétée par le pancréas, une glande volumineuse située près de l’estomac. Cette hormone est nécessaire à l’assimilation des aliments par l’organisme, en particulier des sucres. En

présence de diabète, le pancréas ne sécrète pas une quantité suffisante d'insuline pour répondre aux besoins de l'organisme.

Pour maîtriser votre diabète, votre médecin a prescrit des injections d'insuline qui maintiendront le taux de sucre dans votre sang à un niveau presque normal.

### **Comment ADMELOG agit-il?**

L'insuline lispro est un analogue de l'insuline humaine synthétisé par recombinaison de l'ADN. ADMELOG est constitué de cristaux d'insuline-zinc lispro dissous dans un liquide limpide. ADMELOG est utilisé pour maîtriser les taux élevés de sucre (glucose) dans le sang chez les personnes atteintes de diabète. ADMELOG agit plus rapidement et a une plus courte durée d'action que l'insuline régulière.

En raison de son début d'action rapide, ADMELOG doit être administré dans les 15 minutes précédant un repas. Si nécessaire, ADMELOG peut être administré peu après le repas (dans les 20 minutes suivant le début du repas). Pour tout type d'insuline, la durée d'action dans le temps peut varier jusqu'à un certain point d'une personne à l'autre ou à divers moments chez une même personne. Comme pour toutes les autres préparations d'insuline, la durée d'action d'ADMELOG dépend de la dose, du point d'injection, de l'irrigation sanguine, de la température corporelle et de l'activité physique.

Il importe de bien maîtriser le diabète. Un diabète non maîtrisé (hyperglycémie) peut, à la longue, entraîner un certain nombre de troubles graves comme la cécité, l'insuffisance rénale, une mauvaise circulation, des crises cardiaques, des accidents vasculaires cérébraux ou des lésions nerveuses. Une prise en charge efficace du diabète peut prévenir ces troubles ou les atténuer. Celle-ci exigera de votre part une collaboration étroite et constante avec les membres de l'équipe médicale qui veille au traitement de votre diabète, soit votre médecin et vos éducateurs (infirmières, diététistes, travailleurs sociaux, pharmaciens et autres professionnels de la santé), et vous-même. Vous pourrez mener une vie active, saine et productive si vous adoptez un régime alimentaire quotidien équilibré, si vous faites de l'exercice régulièrement et si vous effectuez vos injections d'insuline comme vous l'a prescrit votre médecin.

On vous a demandé de procéder à une vérification régulière des taux de sucre dans votre sang ou votre urine. Si vos tests sanguins révèlent constamment des taux de sucre supérieurs ou inférieurs à la normale, ou si vos analyses d'urine montrent régulièrement la présence de sucre, votre diabète n'est pas maîtrisé de façon adéquate et vous devez en parler à votre médecin.

### **Quels sont les ingrédients dans ADMELOG?**

Ingrédients médicinaux : analogue de l'insuline humaine

Ingrédients non médicinaux : m-Crésol [3,15 mg/ml]; glycérol; phosphate dibasique de sodium; eau pour injection; oxyde de zinc.

De l'acide chlorhydrique ou de l'hydroxyde de sodium peut être ajouté pour ajuster le pH de 7,0 à 7,8.

### **ADMELOG est disponible sous les formes posologiques suivantes :**

ADMELOG est une solution stérile d'insuline lispro injectable. Il est offert en : fiole de 10 ml.

ADMELOG est également proposé en :

- cartouche de 3 ml (à n'utiliser qu'avec les stylos réutilisables JuniorSTAR et AllStar PRO);
- stylo injecteur jetable pré-rempli SoloSTAR de 3 ml.

Ayez toujours une réserve d'ADMELOG à portée de la main, soit un stylo et une cartouche de rechange ou un stylo pré-rempli. Le port du bracelet et de la carte pour diabétique vous assureront un traitement adéquat en cas de complications lors de vos déplacements.

Lorsque vous recevez votre insuline à la pharmacie, vérifiez les points suivants :

1. Le nom ADMELOG apparaît sur la boîte et l'étiquette de la cartouche ou du stylo pré-rempli.
2. La boîte et l'étiquette de la cartouche ou du stylo pré-rempli indiquent bien le type d'insuline convenant à vos besoins.
3. La date de péremption sur l'emballage représente une échéance raisonnable.

**Ne prenez pas ADMELOG si :**

- votre taux de sucre (glycémie) est trop faible (hypoglycémie). Lorsque vous aurez traité votre faible taux de sucre, suivez les directives de votre professionnel de soins de santé concernant l'usage d'ADMELOG;
- vous souffrez d'une quelconque allergie à l'un des ingrédients d'ADMELOG. La liste complète des ingrédients d'ADMELOG est présentée ci-dessus.

**Consultez votre professionnel de la santé avant de prendre ADMELOG, afin de réduire la possibilité d'effets indésirables et pour assurer la bonne utilisation du médicament. Mentionnez à votre professionnel de la santé tous vos problèmes de santé, notamment si :**

- vous avez une maladie des reins ou du foie; dans ce cas, votre médecin pourrait modifier votre dose d'insuline;
- vous consommez de l'alcool (y compris du vin et de la bière) : surveillez les signes d'hypoglycémie et ne buvez jamais d'alcool à jeun;
- vous vous engagez dans une activité physique plus intense qu'à l'habitude ou vous souhaitez changer votre régime alimentaire habituel. Vous pourriez avoir besoin de prendre moins d'insuline pendant l'activité physique et quelque temps après. De plus, il est possible que l'exercice accélère l'effet d'une dose d'insuline, particulièrement si l'exercice touche l'endroit où l'insuline est injectée;
- vous êtes malade. La maladie, surtout si elle est accompagnée de nausées et de vomissements, peut modifier vos besoins en insuline. Même si vous ne mangez pas, votre organisme a besoin d'insuline. Vous et votre médecin devez établir une ligne de conduite à suivre en cas de maladie. Si vous êtes malade, vérifiez souvent le taux de sucre dans votre sang ou votre urine;
- vous voyagez au-delà de 2 fuseaux horaires. Vous devez consulter votre médecin au sujet des ajustements à apporter à l'horaire de vos injections;
- vous êtes enceinte. ADMELOG peut être utilisé durant la grossesse s'il est cliniquement indiqué. Les données recueillies auprès d'un grand nombre de patientes enceintes exposées à l'insuline lispro (100 U/ml) n'indiquent aucun effet indésirable sur la grossesse ni sur la santé du fœtus ou du nouveau-né. Il est particulièrement important pour vous et l'enfant à naître de bien maîtriser votre diabète. La grossesse peut compliquer la prise en charge du diabète. Si vous prévoyez avoir un enfant ou si vous êtes enceinte ou encore si vous allaitez, consultez votre médecin;
- vous prenez d'autres médicaments. Bon nombre de médicaments modifient la façon dont le glucose agit dans l'organisme, ce qui pourrait influencer sur votre dose d'insuline. Les médicaments susceptibles d'avoir une influence sur votre traitement par l'insuline sont indiqués dans les sections qui suivent. Consultez votre médecin ou votre pharmacien si vous prenez de nouveaux médicaments ou changez de médicaments, même ceux qui ne sont pas sous ordonnance;
- vous remarquez une altération de la peau au point d'injection. Assurez-vous de faire la rotation des points d'injection pour éviter la survenue de problèmes cutanés, comme la

formation de bosses sous la peau. Par ailleurs, l'insuline risque d'être moins efficace si elle est injectée dans une zone où la peau est altérée (voir la section Comment prendre ADMELOG). Si vous injectez actuellement ADMELOG dans une telle zone, consultez votre professionnel de la santé avant de passer à une nouvelle zone d'injection, car le fait de changer soudainement de point d'injection peut provoquer une hypoglycémie. Votre professionnel de la santé vous avisera peut-être de surveiller votre glycémie plus étroitement et de modifier la dose d'insuline ou des autres antidiabétiques que vous prenez.

**Autres mises en garde à connaître :**

N'UTILISEZ PAS UN AUTRE TYPE D'INSULINE À MOINS QUE VOTRE MÉDECIN NE LE RECOMMANDE.

**Mentionnez à votre professionnel de la santé toute la médication que vous prenez, y compris les médicaments, les vitamines, les minéraux, les suppléments naturels ou les produits les médicaments alternatifs.**

**Les produits qui suivent pourraient être associés à des interactions médicamenteuses avec ADMELOG :**

Il est possible que vos besoins en insuline augmentent si vous prenez d'autres médicaments exerçant une action hyperglycémique comme les contraceptifs (p. ex., la pilule, les injections et les timbres), les corticostéroïdes ou l'hormonothérapie thyroïdienne substitutive. Les besoins en insuline peuvent diminuer en présence d'agents comme les antidiabétiques oraux, les salicylés (aspirine), les sulfamides (antibiotiques), certains antidépresseurs (inhibiteurs de la monoamine oxydase), les bêtabloquants, l'alcool, les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IECA) et les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II. Vous devez toujours aviser votre médecin de tous les médicaments que vous prenez.

L'administration de thiazolidinédiones (telles que la rosiglitazone et la pioglitazone), seules ou avec d'autres agents antidiabétiques (y compris l'insuline), a été associée à de l'insuffisance cardiaque et à une enflure des membres inférieurs. Communiquez immédiatement avec votre médecin si des symptômes d'essoufflement, de fatigue, d'intolérance à l'effort ou d'enflure des membres inférieurs se manifestent pendant la prise de ces agents.

**Comment prendre ADMELOG :**

ADMELOG est une solution stérile. ADMELOG doit être administré par injection sous-cutanée ou de façon continue à l'aide d'une pompe à perfusion sous-cutanée d'insuline. La concentration d'ADMELOG en fiole de 10 ml est de 100 unités/ml (U-100).

Lorsqu'il est employé comme insuline prandiale, ADMELOG devrait être administré dans les 15 minutes précédant un repas ou peu après le repas lorsque cela est nécessaire (dans les 20 minutes suivant le début du repas).

ADMELOG est un liquide limpide et incolore ayant l'apparence et la consistance de l'eau. N'utilisez pas la cartouche ou le stylo pré-rempli si le contenu semble trouble, visqueux ou légèrement coloré, ou s'il renferme des particules solides.

Vérifiez toujours l'aspect de votre fiole d'ADMELOG avant de l'utiliser. Si vous observez quelque chose d'inhabituel dans l'apparence du produit ou constatez un changement marqué de vos besoins en insuline, consultez votre médecin.

## **Technique d'injection**

### **Seringue appropriée**

Il est important d'utiliser une seringue appropriée aux solutions d'insuline à 100 unités, puisqu'ADMELOG contient 100 unités/ml. L'utilisation d'une seringue inappropriée pourrait conduire à une erreur de dosage et vous causer des problèmes médicaux, comme un taux de sucre dans votre sang trop élevé ou trop bas.

### **Utilisation de la seringue**

Suivez exactement les instructions suivantes pour tenter d'éviter la contamination de la préparation et le risque d'infection.

Les seringues en plastique et les aiguilles jetables ne doivent être utilisées qu'une seule fois et jetées après usage dans un contenant refermable pour objets pointus et tranchants résistant aux perforations (contenant pour objets contaminés) ou selon les directives de votre professionnel de la santé. **IL NE FAUT PAS UTILISER LA SERINGUE NI L'AIGUILLE D'UNE AUTRE PERSONNE**, car cela peut entraîner un risque de transmission d'agents infectieux.

Les seringues en verre et les aiguilles réutilisables doivent être stérilisées avant chaque injection. Suivez les instructions qui accompagnent votre seringue.

### **Préparation de la dose**

1. Afin d'éviter des erreurs médicales, vérifiez l'étiquette de la fiole d'insuline avant chaque injection.
2. Inspectez l'insuline. La solution ADMELOG doit être limpide et incolore, et ne renfermer aucune particule visible. Ne l'utilisez pas si vous remarquez quelque chose d'inhabituel son apparence.
3. Assurez-vous que l'insuline est à température ambiante afin de réduire au minimum l'irritation locale au site d'injection.
4. Lavez-vous les mains.
5. Si vous utilisez une nouvelle fiole, retirez le capuchon de protection en plastique, mais n'enlevez pas le bouchon.
6. Nettoyez le dessus de la fiole avec un tampon imbibé d'alcool.
7. Si vous devez faire un mélange d'insulines, suivez les instructions qui suivent à ce sujet.
8. Il convient d'utiliser une nouvelle seringue stérile.
9. Retirez le capuchon de l'aiguille. Aspirez dans la seringue un volume d'air égal au volume de votre dose d'ADMELOG. Transpercez le bouchon de caoutchouc de la fiole d'ADMELOG avec l'aiguille et injectez l'air de la seringue dans la fiole.
10. Inversez la fiole et la seringue. Tenez la fiole et la seringue fermement dans une seule main.
11. Assurez-vous que la pointe de l'aiguille est immergée dans la préparation d'ADMELOG et aspirez dans la seringue la dose d'insuline requise.
12. Avant de retirer l'aiguille de la fiole, vérifiez si la seringue contient des bulles d'air, car celles-ci réduisent la dose d'ADMELOG. S'il y en a, tenez la seringue en position verticale et tapotez-la jusqu'à ce que les bulles remontent à la surface. Appuyez sur le piston pour les expulser et aspirez la dose d'insuline nécessaire.
13. Retirez l'aiguille de la fiole et déposez la seringue à plat de manière à ce que l'aiguille ne touche à rien.
14. Une fiole vide ne doit jamais être réutilisée et doit être adéquatement jetée.

## Mélange d'ADMELOG avec des préparations d'insuline à action prolongée (insuline NPH)

MÉLANGER ADMELOG AVEC DES INSULINES DE SOURCE ANIMALE N'EST PAS RECOMMANDÉ.

1. ADMELOG ne doit être mélangé avec des préparations d'insuline à action prolongée, comme de l'insuline NPH, que sur l'avis de votre médecin.
2. Aspirez dans la seringue un volume d'air égal au volume de votre dose d'insuline à action prolongée (insuline NPH). Insérez l'aiguille dans la fiole d'insuline à action prolongée et injectez l'air de la seringue dans la fiole en veillant à ne pas toucher à l'insuline. Retirez l'aiguille.
3. Injectez maintenant de l'air dans votre fiole d'ADMELOG de la même manière, mais ne retirez pas l'aiguille.
4. Inversez la fiole et la seringue.
5. Assurez-vous que la pointe de l'aiguille est immergée dans la préparation d'ADMELOG et aspirez dans la seringue la dose de produit requise.
6. Avant de retirer l'aiguille de la fiole, vérifiez si la seringue contient des bulles d'air, car celles-ci réduisent la dose d'ADMELOG. S'il y en a, tenez la seringue en position verticale et tapotez-la jusqu'à ce que les bulles remontent à la surface. Appuyez sur le piston pour les expulser et aspirez la dose d'insuline nécessaire. Mélangez la préparation d'insuline à action prolongée en roulant la fiole entre vos mains ou en l'agitant doucement.
7. Retirez l'aiguille de la fiole d'ADMELOG et introduisez-la dans la fiole d'insuline à action prolongée (insuline NPH). Inversez la fiole et la seringue. Assurez-vous que la pointe de l'aiguille est immergée dans l'insuline et retirez votre dose d'insuline à action prolongée.
8. Retirez l'aiguille et déposez la seringue à plat de manière à ce que l'aiguille ne touche à rien.

Suivez les instructions de votre médecin au sujet du mélange d'insulines qui doit se faire juste avant votre injection. ADMELOG doit être injecté aussitôt mélangé. Il importe de toujours procéder de la même façon.

Les seringues des différents fabricants ne comportent pas toutes le même espace entre le trait du bas et l'aiguille. Pour cette raison, ne modifiez ni la séquence des étapes dans la préparation des mélanges, ni la marque ou le modèle de seringue et d'aiguille prescrit par votre médecin.

### Injection

Assurez-vous de changer de site d'injection au sein de la région que vous avez choisie (abdomen, cuisses, fesses ou partie supérieure des bras) à chaque dose, comme vous l'a expliqué votre professionnel de la santé. Vous réduirez ainsi le risque d'altération de la peau (épaississement ou formation de dépressions ou de bosses) au point d'injection.

- **N'injectez pas** ADMELOG dans une zone où la peau est épaissie, ni en présence de bosses ou de dépressions.
- **N'injectez pas** ADMELOG là où la peau est sensible, écaillée, durcie ou lésée, ni en présence de bleus ou de cicatrices.

Préparez le point d'injection selon les directives de votre professionnel de la santé. Insérez l'aiguille en suivant les directives de votre médecin. Enfoncez le piston jusqu'au fond. Retirez l'aiguille et exercez une légère pression sur le point d'injection pendant quelques secondes. Ne frottez pas le point d'injection. Laissez au moins 1 cm (0,5 po) entre chaque point d'injection pour éviter toute lésion des tissus.

### Administration d'ADMELOG à l'aide d'une pompe à perfusion d'insuline

1. Les pompes à perfusion d'insuline approuvées par Santé Canada peuvent être utilisées pour l'administration d'ADMELOG à 100 unités. Veuillez lire et suivre les instructions qui accompagnent la pompe à perfusion.
2. Assurez-vous d'utiliser le réservoir et le cathéter adaptés à la pompe.
3. Changez l'insuline ADMELOG contenue dans le réservoir au moins tous les 14 jours. Changez les systèmes de perfusion selon les instructions du fabricant (3 jours sont habituellement recommandés) ou selon les directives de votre professionnel de la santé. Respectez les règles d'asepsie lorsque vous insérez l'ensemble à perfusion.
4. En cas d'hypoglycémie, la perfusion doit être interrompue jusqu'à ce que votre glycémie soit revenue à la normale. Avisez votre médecin si vous présentez des épisodes répétés d'hypoglycémie ou une hypoglycémie grave. Vous pourriez devoir envisager de réduire votre dose d'insuline ou d'interrompre temporairement la perfusion.
5. Un mauvais fonctionnement de la pompe ou une obstruction de l'ensemble à perfusion peut entraîner une hausse rapide de la glycémie. Si vous croyez que le flux d'insuline s'est interrompu, suivez les instructions qui accompagnent le produit et, au besoin, avertissez votre professionnel de la santé.
6. Lorsqu'il est administré à l'aide d'une pompe à perfusion d'insuline, ADMELOG ne doit pas être mélangé avec quelque autre type d'insuline que ce soit.

### **Dose habituelle**

Votre médecin vous a indiqué le type et la quantité d'insuline à utiliser ainsi que le moment et la fréquence des injections. Chaque cas de diabète étant différent, votre médecin a établi ce schéma posologique spécialement pour vous.

La dose d'ADMELOG que vous prenez habituellement peut varier selon les changements apportés à votre alimentation, vos activités ou votre horaire de travail. Suivez rigoureusement les instructions de votre médecin afin de compenser ces changements. Les autres facteurs qui peuvent modifier la dose d'ADMELOG que vous prenez sont maladie, grossesse, médicaments, activité physique et voyages.

### **Surdosage**

L'hypoglycémie (quantité insuffisante de glucose dans le sang) est l'un des effets indésirables les plus fréquents chez les utilisateurs d'insuline. Elle peut être causée par :

1. des repas omis ou retardés;
2. une dose excessive d'insuline;
3. un surplus de travail ou trop d'exercice;
4. une infection ou une maladie (surtout si elle est accompagnée de diarrhée ou de vomissements);
5. une modification des besoins de l'organisme en insuline;
6. une maladie des glandes surrénales, de l'hypophyse ou de la thyroïde ou une maladie du foie ou des reins en évolution;
7. des interactions avec d'autres médicaments qui abaissent le taux de sucre dans le sang, comme les hypoglycémifiants oraux, les salicylés, les sulfamides (antibiotiques) et certains antidépresseurs;
8. la consommation d'alcool.

### Implications alimentaires

Si vous ne pouvez prendre un repas à l'heure habituelle, vous éviterez l'hypoglycémie en ingérant la quantité de glucides prescrite pour le repas sous forme de jus d'orange, de sirop, de bonbons, de pain

ou de lait, sans modifier votre dose d'insuline. Si des nausées ou des vomissements vous obligent à omettre un repas, vous devez vérifier votre glycémie et en avvertir votre médecin.

L'hypoglycémie légère ou modérée peut être traitée par la prise d'aliments ou de boissons contenant du sucre. Les patients doivent toujours avoir à portée de la main des aliments pouvant leur procurer rapidement une source de sucre, comme des menthes ou des comprimés de glucose.

Les cas plus graves d'hypoglycémie peuvent nécessiter l'aide d'une autre personne. Les patients qui sont incapables de prendre du sucre par voie orale ou qui sont sans connaissance doivent recevoir une solution de glucose par voie intraveineuse sous surveillance médicale ou une injection de glucagon (intramusculaire ou sous-cutanée). Dès que le patient a repris connaissance, il doit prendre des glucides par voie orale.

Si vous pensez que vous ou une personne dont vous vous occupez avez pris trop d'ADMELOG, contactez immédiatement un professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou votre centre antipoison régional, même en l'absence de symptômes.

### **Quels sont les effets secondaires qui pourraient être associés à ADMELOG?**

Voici certains des effets secondaires possibles que vous pourriez ressentir lorsque vous prenez ADMELOG. Si vous ressentez des effets secondaires qui ne font pas partie de cette liste, avisez votre professionnel de la santé. Veuillez également consulter la section Mises en garde et précautions.

#### Hypoglycémie

L'hypoglycémie est l'un des effets indésirables les plus fréquents chez les utilisateurs d'insuline (voir la section Consultez votre professionnel de la santé avant de prendre ADMELOG, afin de réduire la possibilité d'effets indésirables et pour assurer la bonne utilisation du médicament.).

#### Acidose et coma diabétiques

Une concentration trop faible d'insuline dans l'organisme peut provoquer l'acidose diabétique (cet état est le contraire de l'hypoglycémie, qui est provoquée par un excès d'insuline dans le sang). L'omission d'une dose d'insuline, l'administration d'une dose plus faible que celle prescrite par le médecin, des excès alimentaires importants, une infection ou de la fièvre peuvent causer l'acidose diabétique. Dans ce cas, l'analyse d'urine révèle un taux élevé de sucre et d'acétone.

Les premiers symptômes d'acidose diabétique apparaissent habituellement de façon graduelle, au cours des heures ou des jours suivants, et se manifestent par la somnolence, la rougeur du visage, la soif et la perte d'appétit. Une respiration difficile et un pouls rapide constituent des symptômes plus graves.

Si elle n'est pas corrigée, elle peut provoquer la perte de connaissance, le coma ou la mort, d'où l'importance d'obtenir immédiatement une aide médicale.

#### Réactions au point d'injection

L'injection répétée d'insuline au même endroit peut entraîner une lipoatrophie (petites dépressions de la peau) ou une lipohypertrophie (augmentation de volume ou épaissement du tissu adipeux). L'accumulation d'une protéine appelée *amyloïde* peut également entraîner la formation de bosses sous la peau, phénomène connu sous le nom d'*amylose cutanée localisée*. Par ailleurs, l'insuline risque d'être moins efficace si elle est injectée dans une zone de lipoatrophie ou de lipohypertrophie. Si vous remarquez l'une ou l'autre de ces manifestations, consultez votre professionnel de la santé, car le fait de changer soudainement de point d'injection peut provoquer une hypoglycémie. La modification de votre technique d'injection pourrait atténuer ce problème.

### Allergie à l'insuline

Le point d'injection peut parfois devenir rouge et enflé et causer des démangeaisons. Ces réactions allergiques locales disparaissent habituellement après quelques jours ou quelques semaines. Si vous avez de telles réactions, communiquez avec votre médecin. Il se peut qu'il recommande de changer le type ou la source d'insuline utilisée.

L'allergie généralisée, moins fréquente, mais pouvant entraîner des conséquences plus graves, peut se traduire par des éruptions cutanées sur tout le corps, un souffle court, une respiration sifflante, une chute de la pression artérielle, un pouls rapide ou une transpiration excessive. Les cas graves d'allergie généralisée peuvent menacer la vie. Si vous croyez avoir une telle réaction à l'insuline, avertissez sans tarder un médecin. Votre médecin pourrait recommander que vous vous prêtiez à un test cutané, c'est-à-dire l'injection de petites doses d'insulines différentes dans la peau afin de choisir l'insuline qui vous convient le mieux. Les patients qui ont présenté une grave réaction allergique généralisée à l'insuline doivent se soumettre à un test cutané avant de recevoir toute nouvelle préparation d'insuline.

En cas de symptôme ou d'effet secondaire gênant non mentionné dans le présent document ou d'aggravation d'un symptôme ou d'effet secondaire vous empêchant de vaquer à vos occupations quotidiennes, parlez-en à votre professionnel de la santé.

#### **Déclaration des effets secondaires**

Vous pouvez déclarer des effets secondaires soupçonnés d'être associés à l'utilisation d'un produit à Santé Canada en

- Visitant le site Web des déclarations des effets indésirables (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada/declaration-effets-indesirables.html>) pour vous informer sur comment faire une déclaration en ligne, par courriel, ou par télécopieur ;
- Téléphonant sans frais 1 866 234-2345.

*REMARQUE : Consultez votre professionnel de la santé si vous avez besoin de renseignements sur le traitement des effets secondaires. Le Programme Canada Vigilance ne donne pas de conseils médicaux.*

#### **Entreposage :**

Avant leur première utilisation, les fioles d'insuline ADMELOG doivent être conservées au réfrigérateur entre 2 et 8 °C. Vous ne devez pas les congeler ni les exposer à la chaleur excessive ni aux rayons du soleil. La fiole d'ADMELOG en cours d'utilisation peut être conservée à la température ambiante jusqu'à 28 jours, pourvu qu'elle soit gardée à la température la plus fraîche possible (inférieure à 30 °C) et à l'abri des sources directes de chaleur et de lumière. Les fioles utilisées ou non réfrigérées doivent être jetées après 28 jours, même si elles contiennent encore de l'insuline ADMELOG. Ne pas utiliser les cartouches ou les stylos d'ADMELOG si la préparation qu'ils contiennent a gelé.

**N'UTILISEZ PAS UNE FIOLE D'ADMELOG APRÈS LA DATE DE PÉREMPTION ÉTAMPÉE SUR L'ÉTIQUETTE.**

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

#### **Pour en savoir davantage au sujet d'ADMELOG :**

- Communiquer avec votre professionnel de la santé.
- Lire la monographie de produit intégrale rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme également les renseignements sur le médicament pour le patient. Ce document est disponible sur le [site Web de Santé Canada](#) ou le site Web de Sanofi au [www.sanofi.ca](http://www.sanofi.ca), ou encore en téléphonant au 1 888 852-6887.

Le présent dépliant a été rédigé par sanofi-aventis Canada Inc.

ADMELOG, SoloSTAR, AllStar PRO et JuniorSTAR sont des marques déposées détenues par sanofi-aventis Canada Inc., ou l'une de ses filiales ou sociétés affiliées.

Dernière révision : 2 décembre 2021

## RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT – Cartouche ADMELOG®

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

#### Cartouche ADMELOG®

#### Insuline lispro injectable

#### Cartouches à utiliser **UNIQUEMENT** avec les stylos AllStar® PRO et JuniorSTAR®.

Lisez ce qui suit attentivement avant de prendre **ADMELOG** et lors de chaque renouvellement de prescription. L'information présentée ici est un résumé et ne couvre pas tout ce qui a trait à ce médicament. Discutez de votre état de santé et de votre traitement avec votre professionnel de la santé et demandez-lui s'il possède de nouveaux renseignements au sujet d'**ADMELOG**.

ADMELOG est un médicament biologique biosimilaire (biosimilaire) au médicament biologique de référence Humalog. Un biosimilaire est autorisé en fonction de sa similarité à un médicament biologique de référence dont la vente est déjà autorisée.

#### Mises en garde et précautions importantes

- L'hypoglycémie (quantité insuffisante de glucose dans le sang) est l'effet indésirable que les utilisateurs d'insuline éprouvent le plus souvent. Il est recommandé de surveiller la glycémie chez tous les patients atteints de diabète. Les réactions hypoglycémiques ou hyperglycémiques non corrigées peuvent entraîner la perte de connaissance, le coma ou même la mort. Vous trouverez ci-dessous des renseignements sur la façon d'en reconnaître les symptômes.
- Cet analogue d'insuline humaine se distingue des autres insulines par sa structure unique, son très rapide début d'action et la courte durée de son effet. ADMELOG devrait être administré dans les 15 minutes précédant un repas ou peu après le repas lorsque cela est nécessaire (dans les 20 minutes suivant le début du repas). Étant donné la courte durée d'action d'ADMELOG, vous devriez aussi utiliser une insuline à action prolongée, comme l'insuline NPH, si vous êtes atteint de diabète de type 1, pour obtenir la meilleure maîtrise possible de votre glycémie (sauf si vous utilisez une pompe à perfusion d'insuline).
- La solution ADMELOG ne doit être utilisée que si elle est limpide et incolore et qu'aucun dépôt de particules solides ne s'est formé sur la paroi de la cartouche.
- Tout changement d'insuline doit se faire avec prudence et sous surveillance médicale uniquement. Des changements dans la pureté, la teneur, la marque (fabricant), le type (régulière, NPH, etc.), la source (bovine, porcine, bovine- porcine, humaine) ou le procédé de fabrication (ADN recombiné par rapport à insuline de source animale) peuvent nécessiter une modification de la posologie.
- Il n'est pas recommandé de mélanger ADMELOG avec des insulines de source animale.
- Les patients recevant ADMELOG pourront nécessiter une posologie différente de celle des autres types d'insulines. Si un tel ajustement est nécessaire, il peut être effectué lors de l'administration de la première dose ou au cours des semaines suivantes.

#### Pour quoi ADMELOG est-il utilisé?

L'insuline est une hormone sécrétée par le pancréas, une glande volumineuse située près de l'estomac. Cette hormone est nécessaire à l'assimilation des aliments par l'organisme, en particulier des sucres. En présence de diabète, le pancréas ne sécrète pas une quantité suffisante d'insuline pour répondre aux besoins de l'organisme.

Pour maîtriser votre diabète, votre médecin a prescrit des injections d'insuline qui maintiendront le taux de sucre dans votre sang à un niveau presque normal.

### **Comment ADMELOG agit-il?**

L'insuline lispro est un analogue de l'insuline humaine synthétisé par recombinaison de l'ADN. ADMELOG est constitué de cristaux d'insuline-zinc lispro dissous dans un liquide limpide. ADMELOG est utilisé pour maîtriser les taux élevés de sucre (glucose) dans le sang chez les personnes atteintes de diabète. ADMELOG agit plus rapidement et a une plus courte durée d'action que l'insuline régulière.

En raison de son début d'action rapide, ADMELOG doit être administré dans les 15 minutes précédant un repas. Si nécessaire, ADMELOG peut être administré peu après le repas (dans les 20 minutes suivant le début du repas). Pour tout type d'insuline, la durée d'action peut varier jusqu'à un certain point d'une personne à l'autre ou à divers moments chez une même personne. Comme pour toutes les autres préparations d'insuline, la durée d'action d'ADMELOG dépend de la dose, du point d'injection, de l'irrigation sanguine, de la température corporelle et de l'activité physique.

Il importe de bien maîtriser le diabète. Un diabète non maîtrisé (hyperglycémie) peut, à la longue, entraîner un certain nombre de troubles graves comme la cécité, l'insuffisance rénale, une mauvaise circulation, des crises cardiaques, des accidents vasculaires cérébraux ou des lésions nerveuses. Une prise en charge efficace du diabète peut prévenir ces troubles ou les atténuer. Celle-ci exigera de votre part une collaboration étroite et constante avec les membres de l'équipe médicale qui veille au traitement de votre diabète, soit votre médecin et vos éducateurs (infirmières, diététistes, travailleurs sociaux, pharmaciens et autres professionnels de la santé), et vous-même. Vous pourrez mener une vie active, saine et productive si vous adoptez un régime alimentaire quotidien équilibré, si vous faites de l'exercice régulièrement et si vous effectuez vos injections d'insuline comme vous l'a prescrit votre médecin.

On vous a demandé de procéder à une vérification régulière des taux de sucre dans votre sang ou votre urine. Si vos tests sanguins révèlent constamment des taux de sucre supérieurs ou inférieurs à la normale, ou si vos analyses d'urine montrent régulièrement la présence de sucre, votre diabète n'est pas maîtrisé de façon adéquate et vous devez en parler à votre médecin.

### **Quels sont les ingrédients dans ADMELOG?**

Ingrédients médicinal : analogue de l'insuline humaine

Ingrédients non médicinaux : m-Crésol [3,15 mg/ml]; glycérol; phosphate disodique; eau pour injection; oxyde de zinc.

De l'acide chlorhydrique ou de l'hydroxyde de sodium peut être ajouté pour ajuster le pH de 7,0 à 7,8.

### **ADMELOG est disponible sous les formes posologiques suivantes :**

ADMELOG est une solution stérile d'insuline lispro injectable. Il est offert en :

- cartouche de 3 ml (à n'utiliser qu'avec les stylos réutilisables JuniorSTAR et AllStar PRO).

ADMELOG est également proposé en :

- fiole de 10 ml;
- stylo injecteur jetable pré-rempli SoloSTAR de 3 ml.

Ayez toujours une réserve d'ADMELOG à portée de la main, soit un stylo et une cartouche de rechange. Le port du bracelet et de la carte pour diabétique vous assureront un traitement adéquat en cas de complications lors de vos déplacements.

Lorsque vous recevez votre insuline à la pharmacie, vérifiez les points suivants :

1. Le nom ADMELOG apparaît sur la boîte et l'étiquette de la cartouche.
2. La boîte et l'étiquette de la cartouche indiquent bien le type d'insuline convenant à vos besoins.
3. La date de péremption sur l'emballage représente une échéance raisonnable.

**Ne prenez pas ADMELOG si :**

- votre taux de sucre (glycémie) est trop faible (hypoglycémie). Lorsque vous aurez traité votre faible taux de sucre, suivez les directives de votre professionnel de soins de santé concernant l'usage d'ADMELOG;
- vous souffrez d'une quelconque allergie à l'un des ingrédients d'ADMELOG. La liste complète des ingrédients d'ADMELOG est présentée ci-dessus.

**Consultez votre professionnel de la santé avant de prendre ADMELOG, afin de réduire la possibilité d'effets indésirables et pour assurer la bonne utilisation du médicament. Mentionnez à votre professionnel de la santé tous vos problèmes de santé, notamment si:**

- vous avez une maladie des reins ou du foie; dans ce cas, votre médecin pourrait modifier votre dose d'insuline;
- vous consommez de l'alcool (y compris du vin et de la bière) : surveillez les signes d'hypoglycémie et ne buvez jamais d'alcool à jeun;
- vous vous engagez dans une activité physique plus intense qu'à l'habitude ou vous souhaitez changer votre régime alimentaire habituel. Vous pourriez avoir besoin de prendre moins d'insuline pendant l'activité physique et quelque temps après. De plus, il est possible que l'exercice accélère l'effet d'une dose d'insuline, particulièrement si l'exercice touche l'endroit où l'insuline est injectée;
- vous êtes malade. La maladie, surtout si elle est accompagnée de nausées et de vomissements, peut modifier vos besoins en insuline. Même si vous ne mangez pas, votre organisme a besoin d'insuline. Vous et votre médecin devez établir une ligne de conduite à suivre en cas de maladie. Si vous êtes malade, vérifiez souvent le taux de sucre dans votre sang ou votre urine;
- vous voyagez au-delà de 2 fuseaux horaires. Vous devez consulter votre médecin au sujet des ajustements à apporter à l'horaire de vos injections;
- vous êtes enceinte. ADMELOG peut être utilisé durant la grossesse s'il est cliniquement indiqué. Les données recueillies auprès d'un grand nombre de patientes enceintes exposées à l'insuline lispro (100 U/ml) n'indiquent aucun effet indésirable sur la grossesse ni sur la santé du fœtus ou du nouveau-né. Il est particulièrement important pour vous et l'enfant à naître de bien maîtriser votre diabète. La grossesse peut compliquer la prise en charge du diabète. Si vous prévoyez avoir un enfant ou si vous êtes enceinte ou encore si vous allaitez, consultez votre médecin;
- vous prenez d'autres médicaments. Bon nombre de médicaments modifient la façon dont le glucose agit dans l'organisme, ce qui pourrait influencer sur votre dose d'insuline. Les médicaments susceptibles d'avoir une influence sur votre traitement par l'insuline sont indiqués dans les sections qui suivent. Consultez votre médecin ou votre pharmacien si vous prenez de nouveaux médicaments ou changez de médicaments, même ceux qui ne sont pas sous ordonnance;
- vous remarquez une altération de la peau au point d'injection. Assurez-vous de faire la rotation des points d'injection pour éviter la survenue de problèmes cutanés, comme la formation de bosses sous la peau. Par ailleurs, l'insuline risque d'être moins efficace si elle est injectée dans une zone où la peau est altérée (voir la section Comment prendre ADMELOG). Si vous injectez actuellement ADMELOG dans une telle zone, consultez votre professionnel de la santé avant de passer à une nouvelle zone d'injection, car le fait de changer soudainement de point d'injection peut provoquer

une hypoglycémie. Votre professionnel de la santé vous avisera peut-être de surveiller votre glycémie plus étroitement et de modifier la dose d'insuline ou des autres antidiabétiques que vous prenez.

**Autres mises en garde à connaître :**

**N'UTILISEZ PAS UN AUTRE TYPE D'INSULINE À MOINS QUE VOTRE MÉDECIN NE LE RECOMMANDE.**

**Mentionnez à votre professionnel de la santé toute la médication que vous prenez, y compris les médicaments, les vitamines, les minéraux, les suppléments naturels ou les produits les médicaments alternatifs.**

**Les produits qui suivent pourraient être associés à des interactions médicamenteuses avec ADMELOG :**

Il est possible que vos besoins en insuline augmentent si vous prenez d'autres médicaments exerçant une action hyperglycémique comme les contraceptifs (p. ex., la pilule, les injections et les timbres), les corticostéroïdes ou l'hormonothérapie thyroïdienne substitutive. Les besoins en insuline peuvent diminuer en présence d'agents comme les antidiabétiques oraux, les salicylés (aspirine), les sulfamides (antibiotiques), certains antidépresseurs (inhibiteurs de la monoamine oxydase), les bêtabloquants, l'alcool, les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IECA) et les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II. Vous devez toujours aviser votre médecin de tous les médicaments que vous prenez.

L'administration de thiazolidinédiones (telles que la rosiglitazone et la pioglitazone), seules ou avec d'autres agents antidiabétiques (y compris l'insuline), a été associée à de l'insuffisance cardiaque et à une enflure des membres inférieurs. Communiquez immédiatement avec votre médecin si des symptômes d'essoufflement, de fatigue, d'intolérance à l'effort ou d'enflure des membres inférieurs se manifestent pendant la prise de ces agents.

**Comment prendre ADMELOG :**

Utilisez ADMELOG exactement comme votre professionnel de soins de santé vous indique de le faire. Votre professionnel de soins de santé doit vous dire combien d'ADMELOG utiliser et quand l'utiliser.

- Vérifiez votre étiquette d'insuline chaque fois que vous vous administrez votre injection, afin de vous assurer que vous utilisez la bonne insuline;
- **N'utilisez les cartouches d'ADMELOG qu'avec des stylos AllStar PRO et JuniorSTAR;**
- **Ne** modifiez en **aucun cas** la dose à moins que votre professionnel de soins de santé ne vous dise de le faire;
- ADMELOG est injecté sous la peau (par voie sous-cutanée);
- Changez de site d'injection (faites une rotation) à chaque dose au sein de la région que vous avez choisie;
- **Ne** faites **pas** chaque injection exactement au même endroit;
- **Ne** vous injectez **pas** ADMELOG dans une veine (par voie intraveineuse);
- **Gardez ADMELOG et tous les autres médicaments hors de la portée des enfants.**

ADMELOG est une solution transparente qui ressemble à certaines insulines à longue durée d'action. Vérifiez toujours le nom de l'insuline sur vos étiquettes d'emballage et de cartouches d'ADMELOG que vous récupérez à la pharmacie pour vous assurer qu'il s'agit bien de la même que celle prescrite par votre médecin.

**SUIVEZ EXACTEMENT LES DIRECTIVES DE VOTRE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ SUR LA BONNE UTILISATION DES STYLOS INJECTEURS AllStar PRO et JuniorSTAR, POUR :**

- **ÉVITER LA CONTAMINATION ET LES RISQUES D'INFECTIONS;**
- **OBTENIR UNE DOSE EXACTE.**

✗ La cartouche d'ADMELOG est conçue pour être utilisée que par un seul patient. Elle ne doit pas être partagée avec une autre personne, y compris d'autres membres de la famille. Ne l'utilisez pas pour plusieurs patients.

✓ Effectuez toujours un test de sécurité.

✓ Emportez toujours une cartouche et des aiguilles de rechange en cas de perte ou si elles cessaient de fonctionner.

Comme c'est le cas pour toutes les insulines, si les patients sont aveugles ou ont une mauvaise vue et ne peuvent pas lire le compteur de dose sur le stylo injecteur, ils devraient obtenir de l'aide d'une personne dont la vue est bonne et qui est formée pour utiliser le dispositif injecteur d'insuline.

**Ne réutilisez pas l'aiguille.** Une nouvelle aiguille stérile doit être fixée au stylo injecteur avant chaque injection. La réutilisation des aiguilles peut augmenter le risque d'aiguilles bloquées qui peuvent causer l'administration d'une dose inexacte. L'utilisation d'une nouvelle aiguille stérile pour chaque injection minimise également le risque de contamination et d'infection.

L'utilisation de la cartouche avec un stylo injecteur qui n'est pas compatible avec les cartouches d'ADMELOG peut entraîner une erreur de dose et des complications médicales, comme une glycémie trop basse ou trop élevée.

**JuniorSTAR délivre ADMELOG par palier de 0,5 unité. AllStar PRO délivre ADMELOG par palier de 1 unité.**

Les problèmes techniques sont rares, mais peuvent survenir et empêcher le dispositif de libérer la dose appropriée d'insuline. Ces problèmes comprennent le bris, le fendillement ou la détérioration des cartouches, la présence de bulles d'air ou de mousse et le blocage des aiguilles. Si vous éprouvez ou soupçonnez un problème technique, communiquez avec le centre d'appels, votre médecin, votre pharmacien ou une infirmière.

### **Technique d'injection**

#### *Insertion de la cartouche ADMELOG dans le stylo injecteur*

1. Pour éviter les erreurs lorsque vous prenez votre médicament, vérifiez le nom de l'insuline sur l'étiquette de la cartouche avant chaque insertion.
2. Examinez la cartouche d'insuline. La solution ADMELOG doit être limpide et incolore, et ne renfermer aucune particule visible. Ne l'utilisez pas si vous remarquez quelque chose d'inhabituel son apparence.
3. Assurez-vous que l'insuline est à température ambiante avant de l'injecter pour réduire au minimum le risque d'irritation locale au point d'injection.
4. Lavez-vous les mains.
5. Suivez fidèlement les instructions fournies avec le stylo injecteur pour l'insertion de la cartouche dans le stylo injecteur.

#### *Injection de la dose*

1. Lavez-vous les mains.
2. Examinez la solution ADMELOG. Elle doit être claire et incolore, exempte de particules visibles. Ne l'utilisez pas si vous notez quoi que ce soit d'inhabituel dans son aspect.

3. Il n'est pas nécessaire d'agiter la cartouche insérée dans le stylo injecteur ou de la faire rouler entre vos mains avant d'utiliser la solution.
4. Retirez le capuchon protecteur.
5. Suivez les instructions fournies avec le stylo injecteur pour l'insertion et le changement de l'aiguille.
6. Vérifiez s'il y a des bulles d'air dans la cartouche insérée dans le stylo injecteur. Si oui, tentez de les faire disparaître en suivant les instructions fournies avec le stylo injecteur.
7. **Suivez les instructions fournies avec le stylo injecteur pour effectuer un test de sécurité ou pour amorcer le stylo.**
8. Sélectionnez la dose adéquate d'ADMELOG sur le stylo injecteur en suivant le mode d'emploi.
9. Pour éviter d'endommager les tissus, faites la rotation des points d'injection pour ne pas utiliser le même point d'injection plus d'une fois par mois environ. Vous réduirez ainsi le risque d'altération de la peau (épaississement ou formation de dépressions ou de bosses) au point d'injection.
  - **N'injectez pas ADMELOG dans une zone où la peau est épaissie, ni en présence de bosses ou de dépressions.**
  - **N'injectez pas ADMELOG là où la peau est sensible, écaillée, durcie ou lésée, ni en présence de bleus ou de cicatrices.**
10. Désinfectez le point d'injection avec un tampon imbibé d'alcool.
11. Pincez doucement la peau et insérez l'aiguille du stylo injecteur comme vous l'a montré le médecin ou le conseiller en diabétologie.
12. Pour injecter ADMELOG, suivez les instructions fournies avec le stylo injecteur.
13. Comptez lentement jusqu'à 10 avant de retirer l'aiguille de votre peau, puis maintenez une pression sur la peau durant quelques secondes. **NE FROTTEZ PAS LA RÉGION D'INJECTION.**
14. Retirez l'aiguille du stylo injecteur immédiatement après chaque injection conformément aux instructions fournies avec le stylo injecteur. Jetez l'aiguille de façon sécuritaire. Ne réutilisez pas l'aiguille.

Injecter l'insuline au mauvais endroit ou de la mauvaise façon peut provoquer une hypoglycémie ou une hyperglycémie. L'injection de l'insuline directement dans un vaisseau sanguin peut causer une hypoglycémie qui peut être suivie d'une hyperglycémie si elle passe inaperçue ou n'est pas traitée, puisqu'il n'y a pas eu de dépôt en vue d'une absorption à long terme.

### **Dose habituelle**

Votre médecin vous a indiqué le type et la quantité d'insuline à utiliser ainsi que le moment et la fréquence des injections. Chaque cas de diabète étant différent, votre médecin a établi ce schéma posologique spécialement pour vous.

La dose d'ADMELOG que vous prenez habituellement peut varier selon les changements apportés à votre alimentation, vos activités ou votre horaire de travail. Suivez rigoureusement les instructions de votre médecin afin de compenser ces changements. Les autres facteurs qui peuvent modifier la dose d'ADMELOG que vous prenez sont maladie, grossesse, médicaments, activité physique et voyages.

### **Surdosage**

L'hypoglycémie (quantité insuffisante de glucose dans le sang) est l'un des effets indésirables les plus fréquents chez les utilisateurs d'insuline. Elle peut être causée par :

1. des repas omis ou retardés;
2. une dose excessive d'insuline;
3. un surplus de travail ou trop d'exercice;

4. une infection ou une maladie (surtout si elle est accompagnée de diarrhée ou de vomissements);
5. une modification des besoins de l'organisme en insuline;
6. une maladie des glandes surrénales, de l'hypophyse ou de la thyroïde ou une maladie du foie ou des reins en évolution;
7. des interactions avec d'autres médicaments qui abaissent le taux de sucre dans le sang, comme les hypoglycémifiants oraux, les salicylés, les sulfamides (antibiotiques) et certains antidépresseurs;
8. la consommation d'alcool.

#### Implications alimentaires

Si vous ne pouvez prendre un repas à l'heure habituelle, vous éviterez l'hypoglycémie en ingérant la quantité de glucides prescrite pour le repas sous forme de jus d'orange, de sirop, de bonbons, de pain ou de lait, sans modifier votre dose d'insuline. Si des nausées ou des vomissements vous obligent à omettre un repas, vous devez vérifier votre glycémie et en avvertir votre médecin.

L'hypoglycémie légère ou modérée peut être traitée par la prise d'aliments ou de boissons contenant du sucre. Les patients doivent toujours avoir à portée de la main des aliments pouvant leur procurer rapidement une source de sucre, comme des menthes ou des comprimés de glucose.

Les cas plus graves d'hypoglycémie peuvent nécessiter l'aide d'une autre personne. Les patients qui sont incapables de prendre du sucre par voie orale ou qui sont sans connaissance doivent recevoir une solution de glucose par voie intraveineuse sous surveillance médicale ou une injection de glucagon (intramusculaire ou sous-cutanée). Dès que le patient a repris connaissance, il doit prendre des glucides par voie orale.

Si vous pensez que vous ou une personne dont vous vous occupez avez pris trop d'ADMELOG, contactez immédiatement un professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou votre centre antipoison régional, même en l'absence de symptômes.

#### **Quels sont les effets secondaires qui pourraient être associés à ADMELOG?**

Voici certains des effets secondaires possibles que vous pourriez ressentir lorsque vous prenez ADMELOG. Si vous ressentez des effets secondaires qui ne font pas partie de cette liste, avisez votre professionnel de la santé. Veuillez également consulter la section Mises en garde et précautions.

#### Hypoglycémie

L'hypoglycémie est l'un des effets indésirables les plus fréquents chez les utilisateurs d'insuline (voir la section Consultez votre professionnel de la santé avant de prendre ADMELOG, afin de réduire la possibilité d'effets indésirables et pour assurer la bonne utilisation du médicament.).

#### Acidose et coma diabétiques

Une concentration trop faible d'insuline dans l'organisme peut provoquer l'acidose diabétique (cet état est le contraire de l'hypoglycémie, qui est provoquée par un excès d'insuline dans le sang). L'omission d'une dose d'insuline, l'administration d'une dose plus faible que celle prescrite par le médecin, des excès alimentaires importants, une infection ou de la fièvre peuvent causer l'acidose diabétique. Dans ce cas, l'analyse d'urine révèle un taux élevé de sucre et d'acétone.

Les premiers symptômes d'acidose diabétique apparaissent habituellement de façon graduelle, au cours des heures ou des jours suivants, et se manifestent par la somnolence, la rougeur du visage, la soif et la perte d'appétit. Une respiration difficile et un pouls rapide constituent des symptômes plus graves.

Si elle n'est pas corrigée, elle peut provoquer la perte de connaissance, le coma ou la mort, d'où l'importance d'obtenir immédiatement une aide médicale.

#### Réactions au point d'injection

L'injection répétée d'insuline au même endroit peut entraîner une lipoatrophie (petites dépressions de la peau) ou une lipohypertrophie (augmentation de volume ou épaissement du tissu adipeux). L'accumulation d'une protéine appelée *amyloïde* peut également entraîner la formation de bosses sous la peau, phénomène connu sous le nom d'*amylose cutanée localisée*. Par ailleurs, l'insuline risque d'être moins efficace si elle est injectée dans une zone de lipoatrophie ou de lipohypertrophie. Si vous remarquez l'une ou l'autre de ces manifestations, consultez votre professionnel de la santé, car le fait de changer soudainement de point d'injection peut provoquer une hypoglycémie. La modification de votre technique d'injection pourrait atténuer ce problème.

#### Allergie à l'insuline

Le point d'injection peut parfois devenir rouge et enflé et causer des démangeaisons. Ces réactions allergiques locales disparaissent habituellement après quelques jours ou quelques semaines. Si vous avez de telles réactions, communiquez avec votre médecin. Il se peut qu'il recommande de changer le type ou la source d'insuline utilisée.

L'allergie généralisée, moins fréquente, mais pouvant entraîner des conséquences plus graves, peut se traduire par des éruptions cutanées sur tout le corps, un souffle court, une respiration sifflante, une chute de la pression artérielle, un pouls rapide ou une transpiration excessive. Les cas graves d'allergie généralisée peuvent menacer la vie. Si vous croyez avoir une telle réaction à l'insuline, avertissez sans tarder un médecin. Votre médecin pourrait recommander que vous vous prêtiez à un test cutané, c'est-à-dire l'injection de petites doses d'insulines différentes dans la peau afin de choisir l'insuline qui vous convient le mieux. Les patients qui ont présenté une grave réaction allergique généralisée à l'insuline doivent se soumettre à un test cutané avant de recevoir toute nouvelle préparation d'insuline.

Si vous éprouvez un symptôme ou un effet secondaire pénible non mentionné dans le présent document ou l'aggravation d'un symptôme ou d'un effet secondaire vous empêchant de vaquer à vos occupations quotidiennes, parlez-en à votre professionnel de la santé.

En cas de symptôme ou d'effet secondaire gênant non mentionné dans le présent document ou d'aggravation d'un symptôme ou d'effet secondaire vous empêchant de vaquer à vos occupations quotidiennes, parlez-en à votre professionnel de la santé.

#### **Déclaration des effets secondaires**

Vous pouvez déclarer des effets secondaires soupçonnés d'être associés à l'utilisation d'un produit à Santé Canada en

- Visitant le site Web des déclarations des effets indésirables (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada/declaration-effets-indesirables.html>) pour vous informer sur comment faire une déclaration en ligne, par courriel, ou par télécopieur ;
- Téléphonant sans frais 1 866 234-2345.

*REMARQUE : Consultez votre professionnel de la santé si vous avez besoin de renseignements sur le traitement des effets secondaires. Le Programme Canada Vigilance ne donne pas de conseils médicaux.*

#### **Entreposage :**

Avant leur première utilisation, les cartouches d'insuline ADMELOG doivent être conservées au réfrigérateur entre 2 et 8 °C. Vous ne devez pas les congeler ni les exposer à la chaleur excessive ni aux rayons du soleil. Le stylo et la cartouche d'ADMELOG en cours d'utilisation ne doivent pas être

réfrigérés, mais gardés à la température la plus fraîche possible (inférieure à 30 °C) et à l'abri des sources directes de chaleur et de lumière. Ne pas utiliser les cartouches ou les stylos d'ADMELOG si la préparation qu'ils contiennent a gelé. Les cartouches utilisées ou non réfrigérées doivent être jetées après 28 jours, même si elles contiennent encore de l'insuline ADMELOG.

#### *Inspection de la cartouche*

La solution d'ADMELOG doit être limpide et incolore. N'UTILISEZ PAS une cartouche d'ADMELOG si son contenu a un aspect trouble, visqueux ou légèrement coloré ou si des particules solides sont visibles. Retournez à la pharmacie toute cartouche dont le contenu n'est pas limpide et incolore ou qui est fissurée ou brisée et demandez qu'on remplace le produit.

Consultez votre professionnel de la santé si vous remarquez quelque chose d'inhabituel dans l'apparence ou l'effet de votre insuline.

N'UTILISEZ PAS UNE CARTOUCHE D'ADMELOG APRÈS LA DATE DE PÉREMPTION ÉTAMPÉE SUR L'ÉTIQUETTE.

Jetiez les aiguilles utilisées dans un contenant résistant aux perforations ou selon les directives de votre professionnel de la santé.

Jetiez les stylos utilisés selon les directives de votre professionnel de la santé, en ayant pris soin de retirer l'aiguille.

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

#### **Pour en savoir davantage au sujet d'ADMELOG :**

- Communiquer avec votre professionnel de la santé.
- Lire la monographie de produit intégrale rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme également les renseignements sur le médicament pour le patient. Ce document est disponible sur le [site Web de Santé Canada](#) ou le site Web de Sanofi au [www.sanofi.ca](http://www.sanofi.ca), ou encore en téléphonant au 1 888 852-6887.

Le présent dépliant a été rédigé par sanofi-aventis Canada Inc.

ADMELOG, SoloSTAR, AllStar PRO et JuniorSTAR sont des marques déposées détenues par sanofi-aventis Canada Inc., ou l'une de ses filiales ou sociétés affiliées.

Dernière révision : 2 décembre 2021

## RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT – ADMELOG® SOLOSTAR®

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

#### ADMELOG® SoloSTAR® (stylo jetable pré-rempli)

##### Insuline lispro injectable

Lisez ce qui suit attentivement avant de prendre **ADMELOG** et lors de chaque renouvellement de prescription. L'information présentée ici est un résumé et ne couvre pas tout ce qui a trait à ce médicament. Discutez de votre état de santé et de votre traitement avec votre professionnel de la santé et demandez-lui s'il possède de nouveaux renseignements au sujet d'**ADMELOG**.

ADMELOG est un médicament biologique biosimilaire (biosimilaire) au médicament biologique de référence Humalog. Un biosimilaire est autorisé en fonction de sa similarité à un médicament biologique de référence dont la vente est déjà autorisée.

#### Mises en garde et précautions importantes

- L'hypoglycémie (quantité insuffisante de glucose dans le sang) est l'effet indésirable que les utilisateurs d'insuline éprouvent le plus souvent. Il est recommandé de surveiller la glycémie chez tous les patients atteints de diabète. Les réactions hypoglycémiques ou hyperglycémiques non corrigées peuvent entraîner la perte de connaissance, le coma ou même la mort. Vous trouverez ci-dessous des renseignements sur la façon d'en reconnaître les symptômes.
- Cet analogue d'insuline humaine se distingue des autres insulines par sa structure unique, son très rapide début d'action et la courte durée de son effet. ADMELOG devrait être administré dans les 15 minutes précédant un repas ou peu après le repas lorsque cela est nécessaire (dans les 20 minutes suivant le début du repas). Étant donné la courte durée d'action d'ADMELOG, vous devriez aussi utiliser une insuline à action prolongée, comme l'insuline NPH, si vous êtes atteint de diabète de type 1, pour obtenir la meilleure maîtrise possible de votre glycémie (sauf si vous utilisez une pompe à perfusion d'insuline).
- La solution ADMELOG SoloSTAR ne doit être utilisée que si elle est limpide et incolore et qu'aucun dépôt de particules solides ne s'est formé sur la paroi de la cartouche du stylo pré-rempli.
- Tout changement d'insuline doit se faire avec prudence et sous surveillance médicale uniquement. Des changements dans la pureté, la teneur, la marque (fabricant), le type (régulière, NPH, etc.), la source (bovine, porcine, bovine- porcine, humaine) ou le procédé de fabrication (ADN recombiné par rapport à insuline de source animale) peuvent nécessiter une modification de la posologie.
- Les patients recevant ADMELOG pourront nécessiter une posologie différente de celle des autres types d'insulines. Si un tel ajustement est nécessaire, il peut être effectué lors de l'administration de la première dose ou au cours des semaines suivantes.

#### Pour quoi ADMELOG est-il utilisé?

L'insuline est une hormone sécrétée par le pancréas, une glande volumineuse située près de l'estomac. Cette hormone est nécessaire à l'assimilation des aliments par l'organisme, en particulier des sucres. En présence de diabète, le pancréas ne sécrète pas une quantité suffisante d'insuline pour répondre aux besoins de l'organisme.

Pour maîtriser votre diabète, votre médecin a prescrit des injections d'insuline qui maintiendront le taux de sucre dans votre sang à un niveau presque normal.

### **Comment ADMELOG agit-il?**

L'insuline lispro est un analogue de l'insuline humaine synthétisé par recombinaison de l'ADN. ADMELOG est constitué de cristaux d'insuline-zinc lispro dissous dans un liquide limpide. ADMELOG est utilisé pour maîtriser les taux élevés de sucre (glucose) dans le sang chez les personnes atteintes de diabète. ADMELOG agit plus rapidement et a une plus courte durée d'action que l'insuline régulière.

En raison de son début d'action rapide, ADMELOG doit être administré dans les 15 minutes précédant un repas. Si nécessaire, ADMELOG peut être administré peu après le repas (dans les 20 minutes suivant le début du repas). Pour tout type d'insuline, la durée d'action peut varier jusqu'à un certain point d'une personne à l'autre ou à divers moments chez une même personne. Comme pour toutes les autres préparations d'insuline, la durée d'action d'ADMELOG dépend de la dose, du point d'injection, de l'irrigation sanguine, de la température corporelle et de l'activité physique.

Il importe de bien maîtriser le diabète. Un diabète non maîtrisé (hyperglycémie) peut, à la longue, entraîner un certain nombre de troubles graves comme la cécité, l'insuffisance rénale, une mauvaise circulation, des crises cardiaques, des accidents vasculaires cérébraux ou des lésions nerveuses. Une prise en charge efficace du diabète peut prévenir ces troubles ou les atténuer. Celle-ci exigera de votre part une collaboration étroite et constante avec les membres de l'équipe médicale qui veille au traitement de votre diabète, soit votre médecin et vos éducateurs (infirmières, diététistes, travailleurs sociaux, pharmaciens et autres professionnels de la santé), et vous-même. Vous pourrez mener une vie active, saine et productive si vous adoptez un régime alimentaire quotidien équilibré, si vous faites de l'exercice régulièrement et si vous effectuez vos injections d'insuline comme vous l'a prescrit votre médecin.

On vous a demandé de procéder à une vérification régulière des taux de sucre dans votre sang ou votre urine. Si vos tests sanguins révèlent constamment des taux de sucre supérieurs ou inférieurs à la normale, ou si vos analyses d'urine montrent régulièrement la présence de sucre, votre diabète n'est pas maîtrisé de façon adéquate et vous devez en parler à votre médecin.

### **Quels sont les ingrédients dans ADMELOG?**

Ingrédients médicinaux : analogue de l'insuline humaine

Ingrédients non médicinaux : m-Crésol [3,15 mg/ml]; glycérol; phosphate disodique; eau pour injection; oxyde de zinc.

De l'acide chlorhydrique ou de l'hydroxyde de sodium peut être ajouté pour ajuster le pH de 7,0 à 7,8.

### **ADMELOG est disponible sous les formes posologiques suivantes :**

ADMELOG est une solution stérile d'insuline lispro injectable. Il est offert en :

- stylo injecteur jetable pré-rempli SoloSTAR de 3 ml.

ADMELOG est également proposé en :

- fiole de 10 ml;
- cartouche de 3 ml (à n'utiliser qu'avec les stylos réutilisables JuniorSTAR et AllStar PRO).

Ayez toujours une réserve d'ADMELOG à portée de la main, soit un stylo pré-rempli. Le port du bracelet et de la carte pour diabétique vous assureront un traitement adéquat en cas de complications lors de vos déplacements.

Lorsque vous recevez votre insuline à la pharmacie, vérifiez les points suivants :

1. Le nom ADMELOG apparaît sur la boîte et l'étiquette du stylo pré-rempli.

2. La boîte et l'étiquette du stylo pré-rempli indiquent bien le type d'insuline convenant à vos besoins.
3. La date de péremption sur l'emballage représente une échéance raisonnable.

**Ne prenez pas ADMELOG si :**

- votre taux de sucre (glycémie) est trop faible (hypoglycémie). Lorsque vous aurez traité votre faible taux de sucre, suivez les directives de votre professionnel de soins de santé concernant l'usage d'ADMELOG;
- vous souffrez d'une quelconque allergie à l'un des ingrédients d'ADMELOG. La liste complète des ingrédients d'ADMELOG est présentée ci-dessus.

**Consultez votre professionnel de la santé avant de prendre ADMELOG, afin de réduire la possibilité d'effets indésirables et pour assurer la bonne utilisation du médicament. Mentionnez à votre professionnel de la santé tous vos problèmes de santé, notamment si:**

- vous avez une maladie des reins ou du foie; dans ce cas, votre médecin pourrait modifier votre dose d'insuline;
- vous consommez de l'alcool (y compris du vin et de la bière) : surveillez les signes d'hypoglycémie et ne buvez jamais d'alcool à jeun;
- vous vous engagez dans une activité physique plus intense qu'à l'habitude ou vous souhaitez changer votre régime alimentaire habituel. Vous pourriez avoir besoin de prendre moins d'insuline pendant l'activité physique et quelque temps après. De plus, il est possible que l'exercice accélère l'effet d'une dose d'insuline, particulièrement si l'exercice touche l'endroit où l'insuline est injectée;
- vous êtes malade. La maladie, surtout si elle est accompagnée de nausées et de vomissements, peut modifier vos besoins en insuline. Même si vous ne mangez pas, votre organisme a besoin d'insuline. Vous et votre médecin devez établir une ligne de conduite à suivre en cas de maladie. Si vous êtes malade, vérifiez souvent le taux de sucre dans votre sang ou votre urine;
- vous voyagez au-delà de 2 fuseaux horaires. Vous devez consulter votre médecin au sujet des ajustements à apporter à l'horaire de vos injections;
- vous êtes enceinte. ADMELOG peut être utilisé durant la grossesse s'il est cliniquement indiqué. Les données recueillies auprès d'un grand nombre de patientes enceintes exposées à l'insuline lispro (100 U/ml) n'indiquent aucun effet indésirable sur la grossesse ni sur la santé du fœtus ou du nouveau-né. Il est particulièrement important pour vous et l'enfant à naître de bien maîtriser votre diabète. La grossesse peut compliquer la prise en charge du diabète. Si vous prévoyez avoir un enfant ou si vous êtes enceinte ou encore si vous allaitez, consultez votre médecin;
- vous prenez d'autres médicaments. Bon nombre de médicaments modifient la façon dont le glucose agit dans l'organisme, ce qui pourrait influencer sur votre dose d'insuline. Les médicaments susceptibles d'avoir une influence sur votre traitement par l'insuline sont indiqués dans les sections qui suivent. Consultez votre médecin ou votre pharmacien si vous prenez de nouveaux médicaments ou changez de médicaments, même ceux qui ne sont pas sous ordonnance;
- vous remarquez une altération de la peau au point d'injection. Assurez-vous de faire la rotation des points d'injection pour éviter la survenue de problèmes cutanés, comme la formation de bosses sous la peau. Par ailleurs, l'insuline risque d'être moins efficace si elle est injectée dans une zone où la peau est altérée (voir la section Comment prendre ADMELOG). Si vous injectez actuellement ADMELOG dans une telle zone, consultez votre professionnel de la santé avant de passer à une nouvelle zone d'injection, car le fait de changer soudainement de point d'injection peut provoquer une hypoglycémie. Votre professionnel de la santé vous avisera peut-être de surveiller votre

glycémie plus étroitement et de modifier la dose d'insuline ou des autres antidiabétiques que vous prenez.

**Autres mises en garde à connaître :**

**N'UTILISEZ PAS UN AUTRE TYPE D'INSULINE À MOINS QUE VOTRE MÉDECIN NE LE RECOMMANDE.**

**Mentionnez à votre professionnel de la santé toute la médication que vous prenez, y compris les médicaments, les vitamines, les minéraux, les suppléments naturels ou les produits les médicaments alternatifs.**

**Les produits qui suivent pourraient être associés à des interactions médicamenteuses avec ADMELOG :**

Il est possible que vos besoins en insuline augmentent si vous prenez d'autres médicaments exerçant une action hyperglycémique comme les contraceptifs (p. ex., la pilule, les injections et les timbres), les corticostéroïdes ou l'hormonothérapie thyroïdienne substitutive. Les besoins en insuline peuvent diminuer en présence d'agents comme les antidiabétiques oraux, les salicylés (aspirine), les sulfamides (antibiotiques), certains antidépresseurs (inhibiteurs de la monoamine oxydase), les bêtabloquants, l'alcool, les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IECA) et les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II. Vous devez toujours aviser votre médecin de tous les médicaments que vous prenez.

L'administration de thiazolidinédiones (telles que la rosiglitazone et la pioglitazone), seules ou avec d'autres agents antidiabétiques (y compris l'insuline), a été associée à de l'insuffisance cardiaque et à une enflure des membres inférieurs. Communiquez immédiatement avec votre médecin si des symptômes d'essoufflement, de fatigue, d'intolérance à l'effort ou d'enflure des membres inférieurs se manifestent pendant la prise de ces agents.

**Comment prendre ADMELOG :**

Lisez le mode d'emploi détaillé qui accompagne votre stylo injecteur jetable prérempli ADMELOG SoloSTAR®. Utilisez ADMELOG exactement comme votre professionnel de soins de santé vous indique de le faire. Votre professionnel de soins de santé doit vous dire combien d'ADMELOG utiliser et quand l'utiliser.

- Vérifiez votre étiquette d'insuline chaque fois que vous vous administrez votre injection, afin de vous assurer que vous utilisez la bonne insuline;
- ADMELOG se présente sous la forme d'un stylo injecteur jetable prérempli SoloSTAR que vous devez utiliser pour vous administrer ADMELOG. Le compteur de dose sur votre stylo montre votre dose de ADMELOG. Ne modifiez **en aucun cas** la dose à moins que votre professionnel de soins de santé ne vous dise de le faire;
- ADMELOG est injecté sous la peau (par voie sous-cutanée);
- Changez de site d'injection (faites une rotation) à chaque dose au sein de la région que vous avez choisie;
- **Ne** vous injectez **pas** ADMELOG dans une veine (par voie intraveineuse);
- **Gardez ADMELOG et tous les autres médicaments hors de la portée des enfants.**

ADMELOG est une solution transparente qui ressemble à certaines insulines à longue durée d'action. Vérifiez toujours le nom de l'insuline sur la boîte et sur l'étiquette de votre stylo injecteur d'ADMELOG SoloSTAR lorsque vous allez le chercher à la pharmacie pour vous assurer qu'il s'agit bien de celle que votre médecin a recommandée.

## SUIVEZ EXACTEMENT LES DIRECTIVES DE VOTRE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ SUR LA BONNE UTILISATION DE VOTRE STYLO ADMELOG SoloSTAR POUR :

- **ÉVITER LA CONTAMINATION ET LES INFECTIONS;**
- **OBTENIR UNE DOSE EXACTE.**

✗ Le stylo injecteur est destiné à l'usage d'un seul patient. Ne le partagez avec personne, y compris avec d'autres membres de votre famille. Ne l'utilisez pas pour plusieurs patients.

✗ N'utilisez jamais votre stylo injecteur s'il est endommagé ou si vous n'êtes pas certain(e) qu'il fonctionne correctement.

✓ Effectuez toujours un test de sécurité.

✓ Ayez toujours un stylo injecteur et des aiguilles de rechange pour une utilisation en cas de perte ou de bris.

Le compteur de doses du stylo injecteur représente le nombre d'unités d'ADMELOG à injecter.

Comme c'est le cas pour toutes les insulines, si les patients sont aveugles ou ont une mauvaise vue et ne peuvent pas lire le compteur de dose sur le stylo injecteur, ils devraient obtenir de l'aide d'une personne dont la vue est bonne et qui est formée pour utiliser le dispositif injecteur d'insuline.

**Ne réutilisez pas l'aiguille.** Une nouvelle aiguille stérile doit être fixée au stylo injecteur avant chaque injection. La réutilisation des aiguilles peut augmenter le risque d'aiguilles bloquées qui peuvent causer l'administration d'une dose inexacte. L'utilisation d'une nouvelle aiguille stérile pour chaque injection minimise également le risque de contamination et d'infection.

Lisez attentivement le « Mode d'emploi du stylo prérempli ADMELOG SoloSTAR » inclus dans l'emballage et utilisez le stylo injecteur comme décrit. Si vous ne suivez pas toutes ces instructions, vous pourriez vous administrer trop ou trop peu d'insuline.

### Technique d'injection

1. **Sortez le nouveau stylo injecteur du réfrigérateur au moins 1 heure avant l'injection.** Assurez-vous que l'insuline est à la température ambiante avant de l'injecter pour réduire au minimum le risque d'irritation locale au point d'injection; l'insuline froide est plus douloureuse à injecter.
2. **Vérifiez le nom et la date de péremption sur l'étiquette du stylo injecteur.** Pour éviter les erreurs de médication entre ADMELOG et d'autres insulines, vérifiez l'étiquette sur votre stylo injecteur ADMELOG SoloSTAR pour vous assurer que vous avez la bonne insuline avant chaque injection. N'utilisez jamais votre stylo après la date de péremption.
3. **Vérifiez que l'insuline est transparente.** ADMELOG doit être une solution transparente et incolore, exempte de particules visibles. N'utilisez pas le stylo injecteur si vous notez quoi que ce soit d'inhabituel dans son aspect.
4. **Lavez-vous les mains.**
5. **Il n'est pas nécessaire d'agiter le stylo injecteur ADMELOG SoloSTAR ou de le faire rouler entre vos mains avant de l'utiliser.**
6. **Fixez toujours une nouvelle aiguille.** Suivez les instructions d'utilisation du ADMELOG SoloSTAR pour la fixation et le remplacement de l'aiguille.
7. **Retirez le capuchon de protection et mettez-le de côté pour plus tard.**
8. **Réalisez un test de sécurité.** Faites toujours un test de sécurité avant chaque injection afin de vous assurer que votre stylo injecteur et l'aiguille fonctionnent correctement et de vous assurer que vous obtenez la bonne dose d'insuline.
  - Vous pourriez voir des bulles d'air dans l'insuline – c'est normal, elles ne vous nuiront pas.
9. **Sélectionnez la bonne dose.** Suivez les étapes comprises dans le mode d'emploi d'ADMELOG SoloSTAR pour vous assurer que la bonne dose d'ADMELOG est sélectionnée.

- Ne sélectionnez pas de dose et n'enfoncez pas le bouton d'injection si aucune aiguille n'est fixée au stylo injecteur – cela pourrait endommager votre stylo injecteur.
- 10. Choisissez une région d'injection – haut des bras, ventre, fesses ou cuisses.** Assurez-vous de faire la rotation des points d'injection dans une même région d'injection (abdomen, cuisses, fesses ou haut des bras) d'une injection à l'autre, comme vous l'a expliqué votre professionnel de la santé. Vous réduirez ainsi le risque d'altération de la peau (épaississement ou formation de dépressions ou de bosses) au point d'injection.
    - **N'injectez pas** ADMELOG dans une zone où la peau est épaissie, ni en présence de bosses ou de dépressions.
    - **N'injectez pas** ADMELOG là où la peau est sensible, écaillée, durcie ou lésée, ni en présence de bleus ou de cicatrices.
  - 11. Désinfectez le point d'injection avec un tampon imbibé d'alcool.**
  - 12. Enfoncez l'aiguille dans votre peau comme cela vous a été montré par votre professionnel de soins de santé.** Ne touchez pas encore le bouton d'injection.
  - 13. Placez votre pouce sur le bouton d'injection – appuyez à fond et maintenez le bouton enfoncé.** N'appuyez pas de biais; votre pouce pourrait empêcher le sélecteur de dose de tourner.
  - 14. Maintenez le bouton d'injection enfoncé et, lorsque vous voyez « 0 » dans la fenêtre indicatrice de la dose, comptez lentement jusqu'à 10.** Cela vous garantira que vous avez pris la dose complète. **NE FROTTEZ PAS LA RÉGION D'INJECTION.**
  - 15. Retirez l'aiguille immédiatement après chaque injection.** Suivez les étapes comprises dans le mode d'emploi d'ADMELOG SoloSTAR – ne réutilisez pas l'aiguille.
    - Faites attention lorsque vous manipulez des aiguilles afin de prévenir les blessures ou les infections croisées. Ne remettez jamais le capuchon intérieur de l'aiguille en place.
  - 16. Jetez votre aiguille de façon sécuritaire.** Jetez l'aiguille utilisée dans un contenant imperforable ou comme indiqué par votre professionnel de soins de santé ou les autorités locales.
  - 17. Remettez le capuchon du stylo en place.** Ne remettez pas le stylo au réfrigérateur.

Le fait d'injecter l'insuline au mauvais endroit ou de la mauvaise façon peut provoquer une hypoglycémie ou une hyperglycémie. L'injection de l'insuline directement dans un vaisseau sanguin peut causer une hypoglycémie qui peut être suivie d'une hyperglycémie si elle passe inaperçue ou n'est pas traitée, puisqu'il n'y a pas eu de dépôt en vue d'une absorption à long terme.

### **Dose habituelle**

Votre médecin vous a indiqué le type et la quantité d'insuline à utiliser ainsi que le moment et la fréquence des injections. Chaque cas de diabète étant différent, votre médecin a établi ce schéma posologique spécialement pour vous.

La dose d'ADMELOG que vous prenez habituellement peut varier selon les changements apportés à votre alimentation, vos activités ou votre horaire de travail. Suivez rigoureusement les instructions de votre médecin afin de compenser ces changements. Les autres facteurs qui peuvent modifier la dose d'ADMELOG que vous prenez sont maladie, grossesse, médicaments, activité physique et voyages.

### **Surdosage**

L'hypoglycémie (quantité insuffisante de glucose dans le sang) est l'un des effets indésirables les plus fréquents chez les utilisateurs d'insuline. Elle peut être causée par :

1. des repas omis ou retardés;
2. une dose excessive d'insuline;
3. un surplus de travail ou trop d'exercice;

4. une infection ou une maladie (surtout si elle est accompagnée de diarrhée ou de vomissements);
5. une modification des besoins de l'organisme en insuline;
6. une maladie des glandes surrénales, de l'hypophyse ou de la thyroïde ou une maladie du foie ou des reins en évolution;
7. des interactions avec d'autres médicaments qui abaissent le taux de sucre dans le sang, comme les hypoglycémifiants oraux, les salicylés, les sulfamides (antibiotiques) et certains antidépresseurs;
8. la consommation d'alcool.

#### Implications alimentaires

Si vous ne pouvez prendre un repas à l'heure habituelle, vous éviterez l'hypoglycémie en ingérant la quantité de glucides prescrite pour le repas sous forme de jus d'orange, de sirop, de bonbons, de pain ou de lait, sans modifier votre dose d'insuline. Si des nausées ou des vomissements vous obligent à omettre un repas, vous devez vérifier votre glycémie et en avvertir votre médecin.

L'hypoglycémie légère ou modérée peut être traitée par la prise d'aliments ou de boissons contenant du sucre. Les patients doivent toujours avoir à portée de la main des aliments pouvant leur procurer rapidement une source de sucre, comme des menthes ou des comprimés de glucose.

Les cas plus graves d'hypoglycémie peuvent nécessiter l'aide d'une autre personne. Les patients qui sont incapables de prendre du sucre par voie orale ou qui sont sans connaissance doivent recevoir une solution de glucose par voie intraveineuse sous surveillance médicale ou une injection de glucagon (intramusculaire ou sous-cutanée). Dès que le patient a repris connaissance, il doit prendre des glucides par voie orale.

Si vous pensez que vous ou une personne dont vous vous occupez avez pris trop d'ADMELOG, contactez immédiatement un professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou votre centre antipoison régional, même en l'absence de symptômes.

#### **Quels sont les effets secondaires qui pourraient être associés à ADMELOG?**

Voici certains des effets secondaires possibles que vous pourriez ressentir lorsque vous prenez ADMELOG. Si vous ressentez des effets secondaires qui ne font pas partie de cette liste, avisez votre professionnel de la santé. Veuillez également consulter la section Mises en garde et précautions.

#### Hypoglycémie

L'hypoglycémie est l'un des effets indésirables les plus fréquents chez les utilisateurs d'insuline (voir la section Consultez votre professionnel de la santé avant de prendre ADMELOG, afin de réduire la possibilité d'effets indésirables et pour assurer la bonne utilisation du médicament.).

#### Acidose et coma diabétiques

Une concentration trop faible d'insuline dans l'organisme peut provoquer l'acidose diabétique (cet état est le contraire de l'hypoglycémie, qui est provoquée par un excès d'insuline dans le sang). L'omission d'une dose d'insuline, l'administration d'une dose plus faible que celle prescrite par le médecin, des excès alimentaires importants, une infection ou de la fièvre peuvent causer l'acidose diabétique. Dans ce cas, l'analyse d'urine révèle un taux élevé de sucre et d'acétone.

Les premiers symptômes d'acidose diabétique apparaissent habituellement de façon graduelle, au cours des heures ou des jours suivants, et se manifestent par la somnolence, la rougeur du visage, la soif et la perte d'appétit. Une respiration difficile et un pouls rapide constituent des symptômes plus graves.

Si elle n'est pas corrigée, elle peut provoquer la perte de connaissance, le coma ou la mort, d'où l'importance d'obtenir immédiatement une aide médicale.

#### Réactions au point d'injection

L'injection répétée d'insuline au même endroit peut entraîner une lipoatrophie (petites dépressions de la peau) ou une lipohypertrophie (augmentation de volume ou épaissement du tissu adipeux). L'accumulation d'une protéine appelée *amyloïde* peut également entraîner la formation de bosses sous la peau, phénomène connu sous le nom d'*amylose cutanée localisée*. Par ailleurs, l'insuline risque d'être moins efficace si elle est injectée dans une zone de lipoatrophie ou de lipohypertrophie. Si vous remarquez l'une ou l'autre de ces manifestations, consultez votre professionnel de la santé, car le fait de changer soudainement de point d'injection peut provoquer une hypoglycémie. La modification de votre technique d'injection pourrait atténuer ce problème.

#### Allergie à l'insuline

Le point d'injection peut parfois devenir rouge et enflé et causer des démangeaisons. Ces réactions allergiques locales disparaissent habituellement après quelques jours ou quelques semaines. Si vous avez de telles réactions, communiquez avec votre médecin. Il se peut qu'il recommande de changer le type ou la source d'insuline utilisée.

L'allergie généralisée, moins fréquente, mais pouvant entraîner des conséquences plus graves, peut se traduire par des éruptions cutanées sur tout le corps, un souffle court, une respiration sifflante, une chute de la pression artérielle, un pouls rapide ou une transpiration excessive. Les cas graves d'allergie généralisée peuvent menacer la vie. Si vous croyez avoir une telle réaction à l'insuline, avertissez sans tarder un médecin. Votre médecin pourrait recommander que vous vous prêtiez à un test cutané, c'est-à-dire l'injection de petites doses d'insulines différentes dans la peau afin de choisir l'insuline qui vous convient le mieux. Les patients qui ont présenté une grave réaction allergique généralisée à l'insuline doivent se soumettre à un test cutané avant de recevoir toute nouvelle préparation d'insuline.

En cas de symptôme ou d'effet secondaire gênant non mentionné dans le présent document ou d'aggravation d'un symptôme ou d'effet secondaire vous empêchant de vaquer à vos occupations quotidiennes, parlez-en à votre professionnel de la santé.

#### **Déclaration des effets secondaires**

Vous pouvez déclarer des effets secondaires soupçonnés d'être associés à l'utilisation d'un produit à Santé Canada en

- Visitant le site Web des déclarations des effets indésirables (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada/declaration-effets-indesirables.html>) pour vous informer sur comment faire une déclaration en ligne, par courriel, ou par télécopieur ;
- Téléphonant sans frais 1 866 234-2345.

*REMARQUE : Consultez votre professionnel de la santé si vous avez besoin de renseignements sur le traitement des effets secondaires. Le Programme Canada Vigilance ne donne pas de conseils médicaux.*

#### **Entreposage :**

Avant leur première utilisation, les stylo pré-remplis ADMELOG SoloSTAR doivent être conservés au réfrigérateur entre 2 et 8 °C. Vous ne devez pas les congeler ni les exposer à la chaleur excessive ni aux rayons du soleil. Le stylo pré-rempli ADMELOG SoloSTAR en cours d'utilisation ne doit pas être réfrigéré, mais gardé à la température la plus fraîche possible (inférieure à 30 °C) et à l'abri des sources directes de chaleur et de lumière. Ne pas utiliser ADMELOG SoloSTAR s'il a été congelé. Les stylos pré-

remplis utilisés ou non réfrigérés doivent être jetés après 28 jours, même s'ils contiennent encore de l'insuline ADMELOG.

*Inspection du stylo pré-rempli*

La solution d'ADMELOG doit être limpide et incolore. N'UTILISEZ PAS ADMELOG SoloSTAR si le liquide a un aspect trouble, visqueux ou légèrement coloré ou si des particules solides sont visibles. Retournez à la pharmacie tout stylo pré-rempli dont le contenu n'est pas limpide et incolore ou encore qui est fissuré ou brisé et demandez qu'on remplace le produit.

Consultez votre professionnel de la santé si vous remarquez quelque chose d'inhabituel dans l'apparence ou l'effet de votre insuline.

N'UTILISEZ PAS ADMELOG SoloSTAR APRÈS LA DATE DE PÉREMPTION ÉTAMPÉE SUR L'ÉTIQUETTE.

Jetiez les aiguilles utilisées dans un contenant résistant aux perforations ou selon les directives de votre professionnel de la santé.

Jetiez les stylos utilisés selon les directives de votre professionnel de la santé, en ayant pris soin de retirer l'aiguille qui y est fixée.

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

**Pour en savoir davantage au sujet d'ADMELOG :**

- Communiquer avec votre professionnel de la santé.
- Lire la monographie de produit intégrale rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme également les renseignements sur le médicament pour le patient. Ce document est disponible sur le site Web de Santé Canada ou le site Web de Sanofi au [www.sanofi.ca](http://www.sanofi.ca), ou encore en téléphonant au 1 888 852-6887.

Le présent dépliant a été rédigé par sanofi-aventis Canada Inc.

ADMELOG, SoloSTAR, AllStar PRO et JuniorSTAR sont des marques déposées détenues par sanofi-aventis Canada Inc., ou l'une de ses filiales ou sociétés affiliées.

Dernière révision : 2 décembre 2021

## ADMELOG® SOLOSTAR® - MODE D'EMPLOI

### À lire en premier

#### Renseignements importants

- X** Le stylo injecteur est destiné à l'usage d'un seul patient. Ne le partagez avec personne, y compris avec d'autres membres de votre famille. Ne l'utilisez pas pour plusieurs patients.
- X** N'utilisez jamais votre stylo injecteur s'il est endommagé ou si vous n'êtes pas certain(e) qu'il fonctionne correctement.
- X** **N'utilisez pas de seringue pour retirer l'insuline de votre stylo.**
- ✓** Effectuez toujours un test de sécurité.
- ✓** Emportez toujours un stylo et des aiguilles de rechange à utiliser en cas de perte ou au cas où ils cessaient de fonctionner.

#### Apprenez à faire une injection

- Avant d'utiliser votre stylo injecteur, discutez de la manière de faire l'injection avec votre professionnel de soins de santé.
- Demandez de l'aide si vous avez des problèmes de manipulation du stylo, par exemple des problèmes de vue.
- Lisez toutes les instructions avant d'utiliser votre stylo. Si vous ne suivez pas toutes ces instructions, vous pourriez vous administrer trop ou trop peu d'insuline.

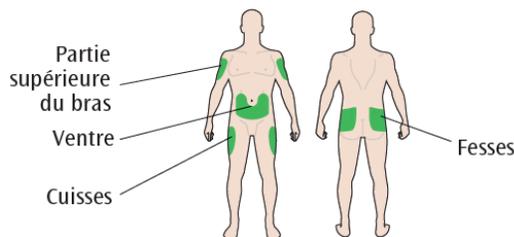
#### Besoin d'aide?

Si vous avez des questions sur l'utilisation de votre stylo injecteur ADMELOG SoloSTAR ou sur votre diabète, adressez-vous à votre professionnel de soins de santé, visitez le site [www.sanofi.ca](http://www.sanofi.ca) ou appelez sanofi-aventis au **1 888 852-6887**.

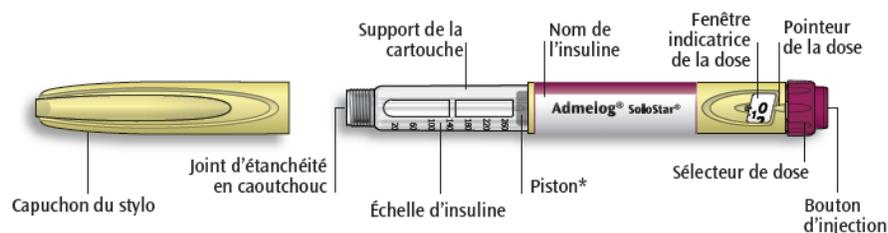
#### Matériel supplémentaire Familiarisez-vous avec votre stylo dont vous aurez besoin :

- une nouvelle aiguille stérile (voir ÉTAPE 2);
- un tampon imbibé d'alcool;
- un contenant imperforable pour les aiguilles et les stylos utilisés.

#### Site d'injection



#### Familiarisez-vous avec votre stylo



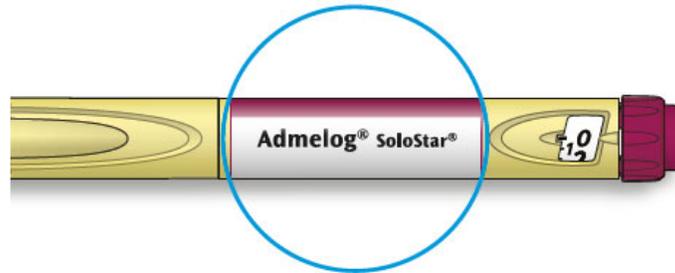
\* Vous ne verrez pas le piston avant de vous être administré quelques doses.

## ÉTAPE 1 : Vérifiez votre stylo

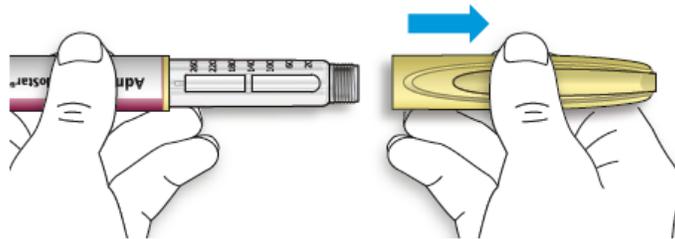
- ✓ Sortez un nouveau stylo du réfrigérateur, une heure au moins avant d'effectuer votre injection. L'insuline froide est plus douloureuse à injecter.

### 1A Vérifiez le nom et la date de péremption sur l'étiquette du stylo.

- Assurez-vous que vous avez la bonne insuline.
- N'utilisez jamais votre stylo après la date de péremption.

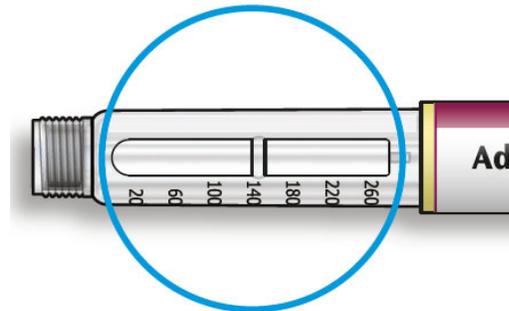


### 1B Retirez le capuchon du stylo.

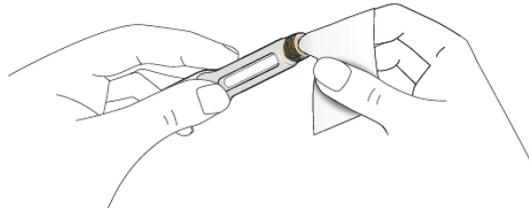


### 1C Vérifiez que l'insuline est transparente.

- N'utilisez pas ce stylo injecteur SoloSTAR si vous remarquez quelque chose d'inhabituel dans l'apparence de la solution.



### 1D Passez un tampon imbibé d'alcool sur le joint d'étanchéité en caoutchouc.



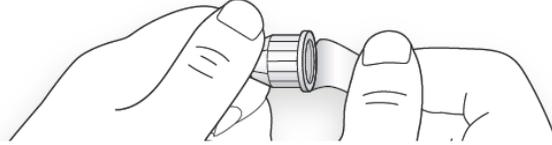
### i Si vous avez d'autres stylos injecteurs

- Il est particulièrement important de vérifier que vous avez le bon médicament lorsque vous avez plusieurs stylos injecteurs.

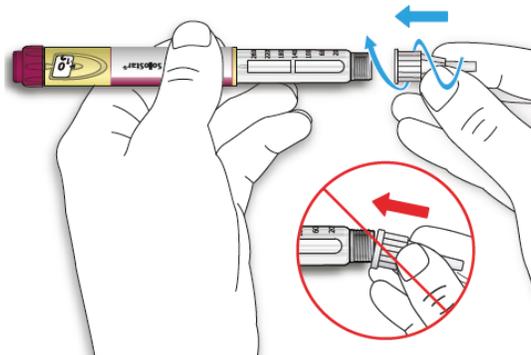
## ÉTAPE 2 : Fixez une aiguille neuve

- ✓ Ne réutiliser pas les aiguilles. Utilisez toujours une aiguille neuve et stérile pour chaque injection. Cela aide à empêcher les risques de blocage des aiguilles, de contamination et d'infection.
- ✓ Utilisez toujours des aiguilles compatibles avec le stylo ADMELOG SoloSTAR, soit des aiguilles de BD, d'Ypsomed ou d'Owen Mumford ou d'autres produits compatibles recommandés par votre pharmacien ou professionnel de la santé.

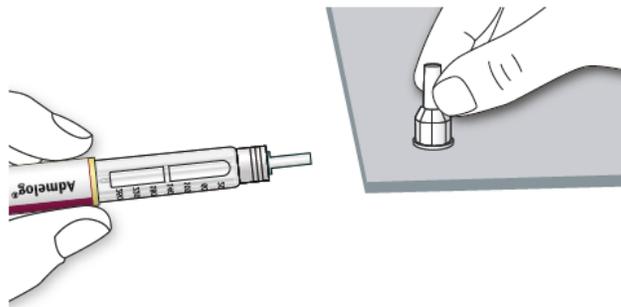
### 2A Prenez une aiguille neuve et décollez le sceau protecteur.



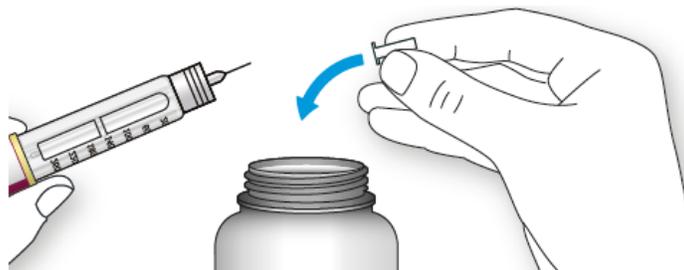
### 2B Maintenez l'aiguille droite et vissez-la bien sur le stylo. Ne serrez pas trop.



### 2C Retirez le capuchon extérieur de l'aiguille. Gardez-le pour plus tard.



### 2D Retirez le capuchon intérieur de l'aiguille et jetez-le.



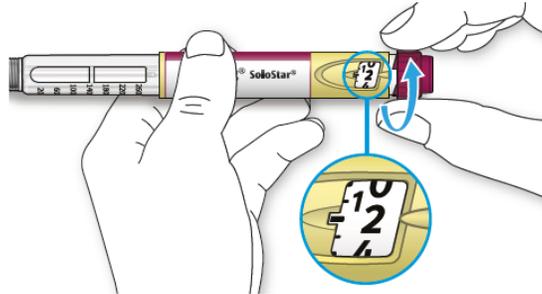
#### **i** Manipulation des aiguilles

- Faites attention lorsque vous manipulez des aiguilles, afin de prévenir toute blessure causée par une piqûre d'aiguille ou une infection croisée.

### ÉTAPE 3 : Réalisez un test de sécurité

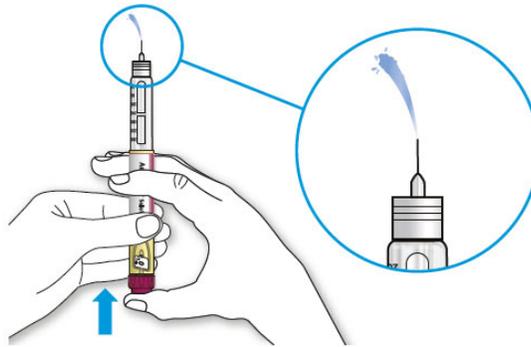
- ✓ Faites toujours un test de sécurité avant chaque injection, afin de :
- ✓ vérifier que votre stylo et l'aiguille fonctionnent correctement;
- ✓ vous assurer que vous avez la bonne dose d'insuline.

### 3A Sélectionnez deux (2) unités en tournant le sélecteur de dose jusqu'à ce que le pointeur de la dose se situe sur le 2.



### 3B Enfoncez complètement le bouton d'injection.

- Dès que des gouttes d'insuline sortent à la pointe de l'aiguille, cela signifie que votre stylo fonctionne correctement.



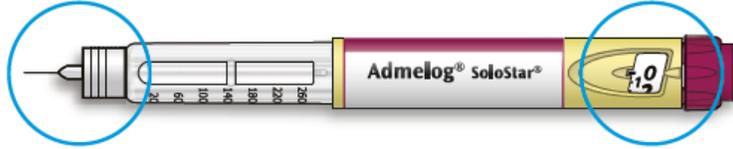
### 3C S'il n'y a aucune trace d'insuline :

- Vous pourriez devoir répéter cette étape **jusqu'à trois fois** avant de voir de l'insuline.
  - Si aucune goutte d'insuline ne s'écoule après la troisième tentative, cela pourrait indiquer que l'aiguille est bloquée. Dans ce cas :
    - changez d'aiguille (voir ÉTAPE 6 et ÉTAPE 2),
    - puis refaites le test de sécurité (ÉTAPE 3).
  - N'utilisez pas votre stylo s'il n'y a toujours pas d'insuline qui s'écoule de la pointe de l'aiguille. Utilisez un nouveau stylo.
  - N'utilisez pas une seringue pour retirer de l'insuline de votre stylo injecteur.
- i** Si vous apercevez des bulles d'air
- Vous pourriez apercevoir des bulles d'air dans l'insuline. C'est un phénomène normal qui ne vous causera aucun mal.

#### ÉTAPE 4 : Sélectionnez la dose

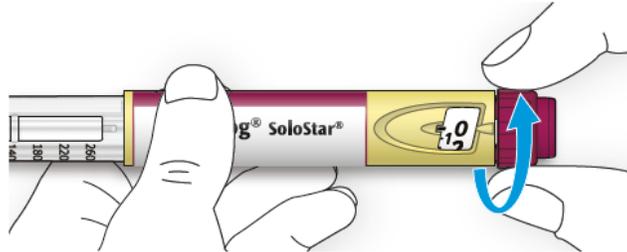
✗ Ne sélectionnez pas de dose et n'enfoncez pas le bouton d'injection si l'aiguille n'est pas fixée au stylo. Cela pourrait endommager votre stylo.

**4A Vérifiez que l'aiguille est fixée et que le sélecteur de dose est réglé sur « 0 ».**



**4B Tournez le sélecteur de dose jusqu'à ce que le pointeur de la dose indique la dose voulue.**

- Si vous avez dépassé votre dose, vous pouvez revenir en arrière.
- S'il ne reste pas suffisamment d'unités dans le stylo pour votre dose, le sélecteur de dose s'arrêtera sur le chiffre correspondant au nombre d'unités restantes.
- Si vous ne pouvez pas sélectionner votre dose prescrite en entier, utilisez un nouveau stylo ou injectez les unités restantes et utilisez un nouveau stylo pour compléter votre dose.



#### Comment lire la fenêtre indicatrice de la dose

Les nombres pairs sont présentés en ligne avec le pointeur de la dose :



**20 unités sélectionnées**

Les nombres impairs sont indiqués par une ligne entre les nombres pairs



**21 unités sélectionnées**

#### **i** Unités d'insuline dans votre stylo

- Votre stylo contient 300 unités d'insuline en tout. Vous pouvez régler les doses de 1 à 80 unités par palier d'une unité. Chaque stylo contient plus d'une dose.
- Vous pouvez savoir approximativement combien il reste d'unités d'insuline en regardant où le piston se trouve sur l'échelle.

## ÉTAPE 5 : Injectez la dose voulue

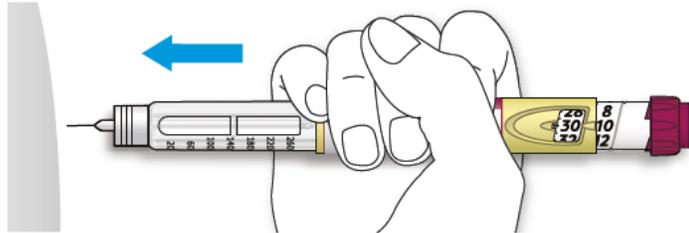
✗ Si vous avez de la difficulté à enfoncer le bouton d'injection, ne forcez pas, car cela risquerait de briser votre stylo.

Consultez la section  ci-dessous pour obtenir de l'aide.

**5A Choisissez un site d'injection, comme indiqué dans l'image intitulée « Site d'injection ».**

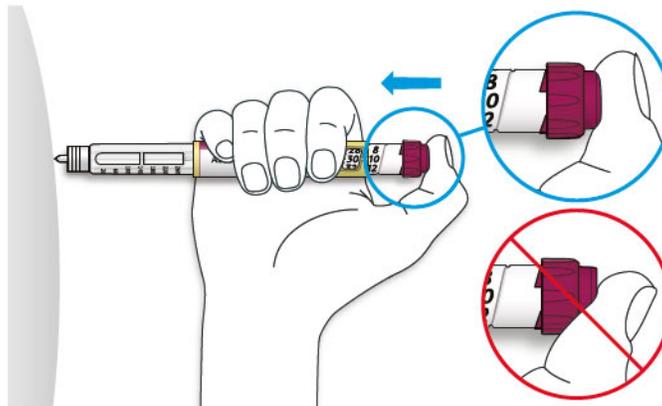
**5B Enfoncez l'aiguille dans votre peau comme cela vous a été montré par votre professionnel de soins de santé.**

- Ne touchez pas encore le bouton d'injection.



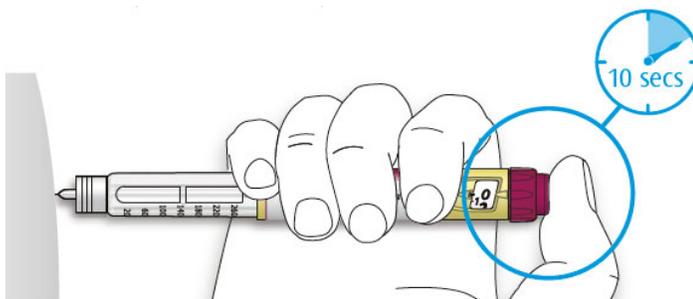
**5C Placez d'abord votre pouce sur le bouton d'injection. Ensuite, enfoncez-le complètement et maintenez en place.**

- N'appuyez pas de biais; votre pouce pourrait empêcher le sélecteur de dose de tourner.



**5D Maintenez le bouton d'injection enfoncé et, lorsque vous voyez « 0 » dans la fenêtre indicatrice de la dose, comptez lentement jusqu'à dix.**

- Cela vous garantira que vous avez pris la dose complète.



**5E Après avoir appuyé sur le bouton d'injection et compter lentement jusqu'à dix, relâchez le bouton. Puis retirez l'aiguille de votre peau.**

 Si vous avez de la difficulté à enfoncer le bouton :

- Changez d'aiguille (voir ÉTAPE 6 et ÉTAPE 2), puis refaites le test de sécurité (ÉTAPE 3).
- Si vous avez encore de la difficulté à enfoncer le bouton d'injection, prenez un nouveau stylo.
- N'utilisez jamais de seringue pour retirer l'insuline de votre stylo.

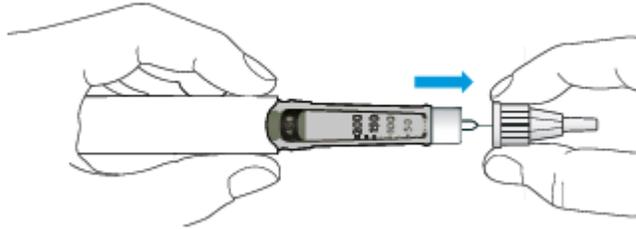
## ÉTAPE 6 : Retirez l'aiguille

- ✓ Faites attention lorsque vous manipulez des aiguilles, afin de prévenir toute blessure causée par une piqûre d'aiguille ou une infection croisée.
- ✗ Ne remettez jamais le capuchon intérieur de l'aiguille en place.

**6A Saisissez le capuchon extérieur de l'aiguille par sa partie la plus large. Maintenez l'aiguille droite et insérez-la dans le capuchon extérieur.**

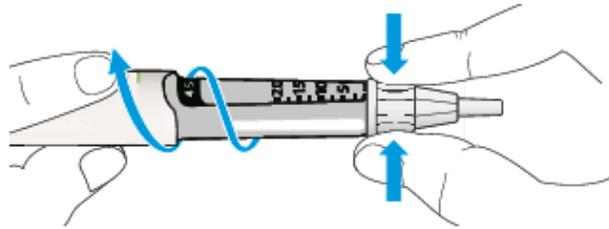
**Puis enfoncez-la bien.**

- L'aiguille peut perforer le capuchon si il a été mis de biais.

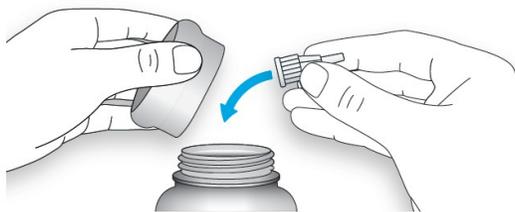


**6B Saisissez le capuchon extérieur de l'aiguille par sa partie la plus large et pressez dessus. Avec l'autre main, tournez votre stylo plusieurs fois pour enlever l'aiguille.**

- Si l'aiguille ne sort pas la première fois, essayez de nouveau.

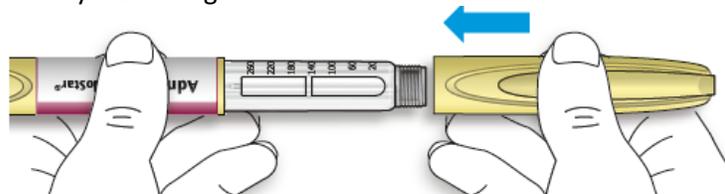


**6C Jetez l'aiguille utilisée dans un contenant imperforable ou comme indiqué par votre professionnel de soins de santé ou les autorités locales.**



**6D Remettez le capuchon en place.**

- Ne remettez pas le stylo au réfrigérateur.



**À utiliser avant le**

- Utilisez votre stylo pendant 4 semaines au maximum après la première utilisation.

## **Comment entreposer votre stylo**

### **Avant la première utilisation**

- Conservez les nouveaux stylos au réfrigérateur à une température de 2 °C à 8 °C.
- Ne pas congeler.

### **Après la première utilisation**

- Gardez votre stylo à la température ambiante (entre 15 °C et 30 °C) et au-dessous de 30 °C.
- Ne remettez jamais votre stylo au réfrigérateur.
- Ne rangez jamais votre stylo si l'aiguille y est fixée.
- Rangez votre stylo avec le capuchon dessus.

## **Comment prendre soin de votre stylo**

### **Manipulez votre stylo soigneusement**

- Ne laissez pas tomber votre stylo et ne le cognez pas sur une surface dure.
- Si vous croyez que votre stylo est endommagé, n'essayez pas de le réparer; utilisez-en un nouveau.

### **Protégez votre stylo contre la poussière et la saleté.**

- Vous pouvez nettoyer l'extérieur de votre stylo à l'aide d'un chiffon humide. Ne trempez pas votre stylo, ne le lavez pas et ne le lubrifiez pas, car cela pourrait l'endommager.

### **Comment jeter votre stylo**

- Retirez l'aiguille avant de jeter votre stylo.
- Jetez votre stylo utilisé selon les directives de votre professionnel de soins de santé ou des autorités locales.

Dernière révision : 2 décembre 2021

Distribué par: sanofi-aventis Canada Inc.