

MONOGRAPHIE DE PRODUIT
INCLUANT LES RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT

TRURAPI®

Insuline asparte injectable

Solution à 100 unités/mL pour injection sous-cutanée

Norme du fabricant

Agent antidiabétique

Code ATC : A10AB05

Analogue de l'insuline à action rapide

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

Date d'approbation initiale :
15 octobre 2020

Date de révision :
20 juillet 2022

Numéro de contrôle de la présentation :254352

RÉCENTES MODIFICATIONS IMPORTANTES DE L'ÉTIQUETTE

1 INDICATIONS	04/2022
3 ENCADRÉ « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES »	04/2022
4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, 4.1 Considérations posologiques, 4.4 Administration	04/2022
6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE	04/2022
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	05/2021

TABLE DES MATIÈRES

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

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ.....	4
1 INDICATIONS	4
1.1 Enfants	4
1.2 Personnes âgées	4
2 CONTRE-INDICATIONS.....	4
3 ENCADRÉ « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES »	5
4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION.....	5
4.1 Considérations posologiques.....	5
4.2 Dose recommandée et modification posologique	6
4.4 Administration	6
5 SURDOSAGE	7
6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE	8
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	9
7.1 Populations particulières.....	13
7.1.1 Femmes enceintes	13
7.1.2 Allaitement.....	14
7.1.3 Enfants	14
7.1.4 Personnes âgées	15
8 EFFETS INDÉSIRABLES	16
8.1 Aperçu des effets indésirables	16
8.2 Effets indésirables observés dans les essais cliniques	16
8.3 Effets indésirables peu courants observés au cours des essais cliniques	18
9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES.....	18

9.2	Aperçu des interactions médicamenteuses	18
9.3	Interactions médicament-comportement.....	18
9.4	Interactions médicament-médicament.....	19
9.5	Interactions médicament-aliment.....	19
9.6	Interactions médicament-plante médicinale	19
9.7	Interactions médicament-tests de laboratoire	19
10	PHARMACOLOGIE CLINIQUE	19
10.1	Mode d'action	19
10.2	Pharmacodynamie.....	20
10.3	Pharmacocinétique.....	21
11	ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET TRAITEMENT	25
12	INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION	25
	PARTIE II : INFORMATIONS SCIENTIFIQUES	27
13	INFORMATIONS PHARMACEUTIQUES.....	27
14	ESSAIS CLINIQUES	28
14.1	Conception de l'essai et caractéristiques démographiques de l'étude	28
14.2	Résultats de l'étude	31
14.3	Études de biodisponibilité comparatives	31
14.4	Immunogénicité.....	34
14.5	Essais cliniques – Médicament biologique de référence	34
15	MICROBIOLOGIE	39
16	TOXICOLOGIE NON CLINIQUE	39
16.1	Pharmacologie et toxicologie non cliniques comparatives.....	39
16.1.1	Pharmacodynamique comparative non clinique.....	39
16.1.2	Toxicologie comparative	39
17	MONOGRAPHIES DE PRODUIT DE SOUTIEN	44
	RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT	45
	RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT	56
	RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT	67
	MODE D'EMPLOI : TRURAPI® SoloSTAR®	77

Trurapi® (insuline asparte injectable) est un médicament biologique (biosimilaire) semblable à NovoRapid®.

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

1 INDICATIONS

Les indications ont été accordées sur la base de la similarité établie entre Trurapi et le médicament biologique de référence, NovoRapid®.

Trurapi (insuline asparte injectable) est indiqué pour :

- le traitement des patients atteints de diabète sucré qui ont besoin d'insuline pour maîtriser l'hyperglycémie.
- Trurapi doit normalement être utilisé dans le cadre d'un traitement comprenant une insuline à action intermédiaire ou prolongée.

Trurapi (fioles de 10 mL) peut aussi être utilisé pour la perfusion sous-cutanée continue d'insuline (PSCI) à l'aide de pompes à insuline homologuées au Canada.

1.1 Enfants

Les données tirées des études cliniques et de l'expérience laissent entendre que l'utilisation du produit chez les enfants et les adolescents ne présente aucune différence en matière d'innocuité ou d'efficacité. Consultez la section 10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE.

1.2 Personnes âgées

Aucune différence cliniquement pertinente n'a été notée entre les sujets âgés et les sujets plus jeunes en ce qui a trait à la pharmacocinétique et la pharmacodynamie de l'insuline asparte. Veuillez consulter les sections 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS et 10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE.

2 CONTRE-INDICATIONS

Trurapi est contre-indiqué :

- chez les patients ayant une hypersensibilité à ce médicament, à l'un des ingrédients de la préparation ou à l'un des composants du récipient. Pour obtenir une liste complète des ingrédients, consultez la section FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE.
- Trurapi est également contre-indiqué durant les épisodes d'hypoglycémie.

3 ENCADRÉ « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES »

Mises en garde et précautions importantes

- L'hypoglycémie est l'effet indésirable le plus fréquent de l'insulinothérapie. Elle peut survenir à différents moments, comme c'est le cas avec toutes les insulines. Tous les patients diabétiques traités par de l'insuline doivent donc surveiller leur glycémie (voir les sections Hypoglycémie, Hyperglycémie et 5 SURDOSAGE).
- Une réaction d'hypoglycémie ou d'hyperglycémie qui n'est pas prise en charge peut entraîner un évanouissement, un coma et même la mort (voir la section SYSTÈME ENDOCRINIEN ET MÉTABOLISME – HYPOGLYCÉMIE).
- Tout changement d'insuline doit être effectué avec prudence et uniquement sous surveillance médicale (voir la section 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).
- Certains produits à base d'insuline agissent rapidement et pendant une courte durée. Leur injection doit immédiatement être suivie d'un repas (de 5 à 10 minutes après l'injection) ou avoir lieu tout de suite après le repas (voir la section 4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).
- Les insulines à courte durée d'action doivent être associées à une insuline dont l'action dure plus longtemps afin d'assurer une maîtrise adéquate de la glycémie (voir la section 4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).
- Les produits à base d'insuline ne doivent pas être mélangés avec une autre insuline à moins d'une indication contraire claire et uniquement sous surveillance médicale (voir la section 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).
- Les produits à base d'insuline ne doivent pas être utilisés s'ils ne sont pas limpides et incolores ou s'il s'est formé un dépôt de particules solides sur la paroi de la fiole ou de la cartouche (voir la section 4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

Les cartouches Trurapi ne doivent être utilisées qu'avec les stylos suivants :

- JuniorSTAR qui distribue Trurapi par palier de 0,5 unité;
- AllStar PRO qui distribue Trurapi par palier de 1 unité.

Ces cartouches ne doivent 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.

4.1 Considérations posologiques

L'ajout de substances à Trurapi peut provoquer la dégradation de l'insuline asparte.

Ce médicament ne doit pas être dilué ni mélangé avec d'autres produits médicaux, exception faite des solutions pour perfusion.

- Les patients chez lesquels on instaure une insulinothérapie peuvent commencer à prendre Trurapi de la même façon que l'insuline humaine ou d'origine animale.
- Les changements posologiques liés au passage d'une autre insuline à Trurapi doivent être réalisés conformément aux directives d'un médecin.
- Les fioles de Trurapi peuvent être utilisées pour la perfusion sous-cutanée continue d'insuline (PSCI) à l'aide de pompes à insuline.

- Les fioles de Trurapi peuvent aussi être employées par des médecins ou d'autres professionnels de la santé, selon le cas, pour administrer de l'insuline asparte par voie intraveineuse.

Passage du produit de référence à Trurapi

- Le transfert d'un patient de NovoRapid® à Trurapi peut être fait unité pour unité en fonction de la précédente dose d'insuline à action rapide.

4.2 Dose recommandée et modification posologique

En raison de son début d'action rapide, Trurapi doit être administré juste avant le repas. L'injection ne doit pas avoir lieu plus de 5 à 10 minutes avant le début du repas. Au besoin, Trurapi peut être administré immédiatement après le repas.

La posologie de Trurapi doit être individualisée et ajustée, selon les conseils du médecin, en fonction des besoins du patient. Les besoins individuels en insuline se situent généralement entre 0,5 et 1,0 unité/kg/jour. Dans le cadre d'un traitement à posologie prandiale, Trurapi peut répondre à 50 à 70 % de ces besoins et le reste peut provenir d'une insuline à action intermédiaire ou prolongée.

La posologie de Trurapi doit être ajustée régulièrement selon la glycémie. Un ajustement de la posologie peut également être nécessaire si les patients augmentent leur niveau d'activité physique ou s'ils modifient leur alimentation. Les activités physiques effectuées immédiatement après un repas peuvent accroître le risque d'hypoglycémie.

Changement de l'insuline administrée

Lorsqu'un patient passe d'une insuline à une autre, y compris les insulines animales, les symptômes avant-coureurs de l'hypoglycémie peuvent changer ou être moins prononcés que ceux connus avec l'insuline précédente. Le changement du type ou de la marque d'insuline d'un patient doit uniquement se faire sous surveillance médicale étroite. Les changements en ce qui a trait au dosage, au moment de l'administration, au fabricant, au type d'insuline (p. ex. l'insuline ordinaire, l'insuline NPH ou les analogues de l'insuline) ou à la méthode de fabrication (ADN recombinant par rapport à une source animale) peuvent nécessiter un ajustement de la posologie. Il est également parfois nécessaire d'ajuster le traitement antidiabétique oral concomitant. Si un ajustement est requis, il peut être effectué lors des premières doses ou durant les premières semaines ou les premiers mois, et sous supervision médicale.

4.4 Administration

Trurapi (insuline asparte injectable) doit être administré par voie sous-cutanée dans la paroi abdominale, la cuisse, le haut du bras, la région deltoïdienne ou la région fessière. Il faut changer de point d'injection dans la même région du corps d'une fois à l'autre de façon à ne pas utiliser le même point plus de 1 fois par mois environ afin de réduire le risque de lipodystrophie ou d'amylose cutanée localisée. Ne pas injecter dans une région présentant une lipodystrophie ou une amylose cutanée localisée (voir les sections 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS et 8 EFFETS INDÉSIRABLES). Trurapi conserve son début d'action plus rapide et sa durée d'action plus courte, quel que soit le point d'injection utilisé (abdomen, cuisse, haut du bras). Comme pour toutes les insulines, la durée de l'effet varie selon la dose, le point d'injection, le débit sanguin, la température et le niveau d'activité physique.

Il est nécessaire d'inspecter visuellement les médicaments parentéraux avant l'administration pour y déceler la présence de particules ou d'un changement de couleur, lorsque la solution et le contenant le permettent. Trurapi ne doit jamais être utilisé s'il est devenu visqueux (épais) ou trouble; il doit

seulement être utilisé si le liquide est limpide et incolore. Trurapi ne doit pas être administré après la date de péremption.

Chez les patients diabétiques, une régulation métabolique optimisée retarde efficacement l'apparition des complications tardives du diabète et en ralentit l'évolution. Par conséquent, il est recommandé d'optimiser la régulation métabolique, notamment par la surveillance de la glycémie.

Les patients qui prévoient voyager vers une destination qui n'est pas dans le même fuseau horaire doivent consulter leur médecin puisqu'ils devront prendre leurs repas et s'administrer l'insuline à des heures différentes.

Par mesure de précaution, les patients doivent avoir avec eux un stylo et des aiguilles de rechange ainsi qu'une quantité supplémentaire d'insuline en cas de perte ou de bris.

Perfusion sous-cutanée continue d'insuline (PSCI)

Trurapi peut être administré par PSCI au moyen de pompes à insuline appropriées, auquel cas il doit être administré dans la paroi abdominale, après rotation des points de perfusion.

Lorsqu'il est administré à l'aide d'une pompe pour perfusion d'insuline, Trurapi ne doit être mélangé à aucun autre médicament à base d'insuline.

Les patients ayant recours à la PSCI doivent connaître parfaitement le mode d'emploi de la pompe et se servir du réservoir et de la tubulure qui lui conviennent (voir la section 12 INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION). Il faut remplacer la trousse de perfusion (tubulure et canule) à la fréquence indiquée dans les instructions fournies par son fabricant.

Les patients qui s'administrent Trurapi par PSCI doivent prévoir un autre système d'administration d'insuline en cas de défaillance de la pompe.

Administration par voie intraveineuse

Si nécessaire, Trurapi peut être administré par voie intraveineuse par un médecin ou un autre professionnel de la santé. Il faut alors surveiller la glycémie pendant toute la durée de la perfusion. En pareil cas, les systèmes perfusant Trurapi à 100 unités/mL dans des solutions pour perfusion de chlorure de sodium à 0,9 %, de dextrose à 5 % avec 40 mEq de chlorure de potassium et à 0,45 % de chlorure de sodium ou de dextrose à 10 % dans des sacs pour perfusion en polychlorure de vinyle, sont stables pendant 24 heures à la température ambiante.

Même si elle reste stable pendant cette période, une certaine quantité d'insuline sera absorbée par le matériau dont sont faits les sacs pour perfusion.

Administration avec une seringue

Les fioles de Trurapi peuvent être utilisées avec des seringues à insuline munies des graduations correspondantes (voir la section 4.1 Considérations posologiques).

5 SURDOSAGE

L'administration d'une quantité excessive d'insuline peut provoquer une hypoglycémie et, particulièrement si elle est administrée par voie intraveineuse, une hypokaliémie. Une hypoglycémie peut se produire à la suite d'une dose excessive d'insuline par rapport aux aliments consommés, à la dépense énergétique ou aux deux. L'omission d'un repas ou une activité physique intense et imprévue peut causer une hypoglycémie. Les symptômes de l'hypoglycémie peuvent apparaître de façon soudaine. Ils peuvent comprendre des sueurs froides, une peau pâle et froide, de la fatigue, de la nervosité et des tremblements, de l'anxiété, un épuisement ou une faiblesse inhabituels, de la confusion, des difficultés de concentration, de la somnolence, une faim excessive, des troubles de la

vision, des maux de tête, des nausées et des palpitations. Une hypoglycémie grave peut entraîner un évanouissement ou des convulsions, et se révéler fatale.

Les épisodes d'hypoglycémie légère se traitent par l'administration orale de glucose ou de produits sucrés. Il est par conséquent recommandé aux patients diabétiques de toujours transporter une sucrerie avec eux.

Les épisodes d'hypoglycémie grave qui entraînent un évanouissement se traitent avec une dose de glucagon (0,5 à 1 mg) administrée par voie intramusculaire ou sous-cutanée par une personne ayant reçu une formation à cet effet, ou avec une injection intraveineuse de glucose administrée par un professionnel de la santé. Il faut également administrer du glucose par voie intraveineuse si le patient ne répond pas au glucagon dans un délai de 10 à 15 minutes. Il est recommandé de faire ingérer des glucides au patient dès qu'il a repris connaissance en vue d'éviter une rechute. Il faut prendre les mesures appropriées pour corriger toute hypokaliémie.

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

6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE

Afin d'assurer la traçabilité des médicaments biologiques, y compris les médicaments biosimilaires, les professionnels de la santé doivent reconnaître l'importance de consigner tant le nom commercial que la dénomination commune (ingrédient actif), de même que d'autres identificateurs distinctifs du produit tels que l'identification numérique du médicament (DIN) et le numéro de lot du produit délivré.

Tableau 1 – Formes posologiques, concentrations, composition et emballage

Voie d'administration	Forme posologique / concentration / composition	Ingrédients non médicinaux
Injection sous-cutanée	Solution pour injection, 100 unités/mL	acide chlorhydrique, chlorure de sodium, chlorure de zinc, eau pour injection, hydroxyde de sodium, métacrésol, phénol, polysorbate 20

Trurapi est offert en :

- cartouches de 3 mL (boîtes de 5 ou de 10 cartouches);
- fioles de 10 mL (boîtes de 1 fiole);
- stylos injecteurs jetables Trurapi SoloSTAR (boîtes de 5 stylos préremplis).

Les cartouches Trurapi ne doivent être utilisées qu'avec les stylos suivants :

- JuniorSTAR qui distribue Trurapi par palier de 0,5 unité;
- AllStar PRO qui distribue Trurapi par palier de 1 unité.

Ces cartouches ne doivent 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.

Description

Trurapi (insuline asparte injectable) est un analogue recombinant unique de l'insuline humaine qui est produit par recombinaison de l'ADN et qui abaisse rapidement la glycémie. Trurapi est un homologue de l'insuline humaine ordinaire sauf que l'acide aminé proline est remplacé par l'acide aspartique à la position B28. En raison de la substitution de cet acide aminé à la position B28, Trurapi a moins

tendance à former des hexamères que l'insuline humaine ordinaire. Trurapi est donc absorbé plus rapidement que celle-ci à partir des tissus sous-cutanés. L'insuline asparte est obtenue à l'aide de la technologie de l'ADN recombinant en utilisant une souche de laboratoire d'*Escherichia coli* (*E. coli*) comme organisme de production. Les procédés de fermentation, d'isolement, de conversion et de purification de l'insuline asparte sont équivalents à ceux utilisés pour la production d'insuline humaine génétiquement modifiée.

7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Consulter l'encadré Mises en garde et précautions importantes au début de la Partie I : Renseignements pour le professionnel de la santé.

Généralités

Prévention des mélanges accidentels et des erreurs de médicaments

On doit aviser les patients de toujours vérifier l'étiquette de l'insuline avant chaque injection afin d'éviter tout mélange accidentel entre Trurapi et d'autres produits à base d'insuline.

Comme pour toutes les insulines, la durée d'action de Trurapi peut varier chez différentes personnes ou chez une même personne en fonction de la dose, du point d'injection, du débit sanguin, de la température et du niveau d'activité physique.

Trurapi diffère de l'insuline humaine ordinaire par son début d'action rapide et sa durée d'action plus courte. À cause de son début d'action rapide, l'injection de Trurapi doit être immédiatement suivie d'un repas. Par ailleurs, en raison de la courte durée d'action de Trurapi, il est possible que les patients atteints de diabète aient également besoin d'une insuline à action prolongée afin d'assurer une meilleure maîtrise de la glycémie.

Les thiazolidinediones (TZD), prises seules ou en association avec d'autres antidiabétiques (notamment l'insuline), peuvent provoquer une insuffisance cardiaque et un œdème. La prise d'insuline en association avec une TZD n'est pas indiquée pour le traitement du diabète de type 2. Veuillez consulter la monographie de la TZD en question pour connaître les mises en garde et les précautions à prendre dans le cas où vous envisagez de l'administrer en association avec une insuline, notamment Trurapi.

Les stylos Trurapi SoloSTAR et les dispositifs d'injection d'insuline Sanofi ne doivent jamais être partagés. Les stylos et cartouches Trurapi SoloSTAR et les dispositifs d'injection d'insuline Sanofi ne doivent jamais être partagés, même si l'aiguille a été changée. Le partage présente un risque de transmission d'agents pathogènes à diffusion hématogène.

Cancérogenèse et mutagenèse

Consultez la PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES – 10 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

La prudence s'impose au volant et lors de l'utilisation de machines potentiellement dangereuses.

Endocrinien/métabolisme

Hypoglycémie

L'hypoglycémie est l'effet indésirable le plus fréquent lié à la prise de Trurapi, comme c'est le cas pour toute insulinothérapie. La plupart des réactions hypoglycémiques survenant avec l'insuline asparte sont légères et faciles à traiter. La fréquence des réactions hypoglycémiques observées au cours des études cliniques sur l'insuline asparte était semblable à celle observée avec l'insuline humaine ordinaire, mais les études cliniques menées chez des patients atteints de diabète de type 1 ont démontré une

réduction du risque d'hypoglycémie nocturne comparativement à l'insuline humaine soluble. Le risque d'hypoglycémie diurne n'a pas augmenté de manière significative.

Des réactions hypoglycémiques peuvent être associées à l'administration de toute préparation d'insuline, y compris Trurapi. Les premiers symptômes de l'hypoglycémie peuvent être différents ou moins prononcés dans certaines conditions, notamment un diabète présent depuis longtemps, une neuropathie diabétique, la prise de certains médicaments (par exemple des bêta-bloquants) ou un traitement plus intensif du diabète.

Il faut informer les patients chez lesquels la maîtrise de la glycémie est grandement améliorée, notamment par une insulinothérapie plus intensive, que les symptômes précurseurs de l'hypoglycémie survenant habituellement peuvent changer. Par ailleurs, ces symptômes peuvent disparaître chez les patients qui sont atteints de diabète depuis longtemps. L'hypoglycémie peut se manifester lorsque la dose d'insuline est trop élevée par rapport aux besoins en insuline du patient (voir les sections 8 EFFETS INDÉSIRABLES, Hypoglycémie et 5 SURDOSAGE).

L'omission d'un repas ou une activité physique intense et imprévue peut causer une hypoglycémie. Il faut veiller à faire correspondre les doses d'insuline (surtout dans les schémas « basal-bolus ») avec la consommation d'aliments, l'activité physique et la glycémie actuelle, afin de réduire au minimum le risque d'hypoglycémie. Cette précaution est particulièrement importante chez les enfants.

Le stress ou les maladies concomitantes, notamment les infections et la fièvre, accroissent généralement les besoins du patient en insuline. Dans les cas décrits ici, les patients doivent contacter leur médecin et surveiller leur glycémie de près pour en assurer la maîtrise. Les maladies concomitantes associées aux reins et au foie, et celles qui touchent les glandes surrénales, la glande thyroïde ou l'hypophyse peuvent nécessiter une modification de la dose d'insuline.

L'hypoglycémie peut survenir quel que soit le type d'insuline utilisé et entraîner de la fatigue, des sueurs, des palpitations, une modification du comportement, la faim, des convulsions, un évanouissement, une altération temporaire ou permanente du fonctionnement du cerveau ou, dans des cas extrêmes et sans symptôme reconnaissable, la mort.

Il est possible que certaines personnes ne se rendent pas compte que leur glycémie est faible.

Il arrive parfois que l'hypoglycémie entrave la capacité du patient de se concentrer et de réagir, ce qui entraîne des risques dans les situations où ces capacités sont particulièrement importantes (par exemple, au volant d'une voiture ou aux commandes d'une machine).

Il faut conseiller aux patients de prendre des précautions de façon à éviter une hypoglycémie pendant qu'ils conduisent. Cette consigne est particulièrement importante dans le cas des patients qui sont peu conscients ou inconscients des signes précurseurs d'une hypoglycémie ou qui ont des épisodes d'hypoglycémie fréquents. Il y a lieu de se demander s'il est opportun que ces patients conduisent.

Il est recommandé à tous les patients diabétiques de surveiller leur glycémie.

Hyperglycémie

L'administration de doses inadéquates ou l'interruption de l'insulinothérapie, en particulier chez les patients atteints de diabète de type 1, peut entraîner une hyperglycémie et une acidocétose diabétique. En général, les premiers symptômes de l'hyperglycémie apparaissent graduellement sur une période de quelques heures ou de quelques jours et comprennent la soif, une fréquence accrue des mictions, des nausées, des vomissements, de la somnolence, une peau rouge et sèche, une sécheresse de la bouche, une perte d'appétit ainsi qu'une odeur d'acétone dans l'haleine. Le non-traitement des épisodes d'hyperglycémie chez une personne atteinte du diabète de type 1 entraînera à

la longue une acidocétose diabétique, qui peut mettre la vie du patient en danger.

Hypokaliémie

Tous les produits à base d'insuline, y compris Trurapi, portent le potassium à passer du compartiment extracellulaire au compartiment intracellulaire, ce qui peut mener à une hypokaliémie. Si cette dernière n'est pas traitée, elle peut causer une paralysie respiratoire, une arythmie ventriculaire et le décès. La prudence est de mise chez les patients risquant de présenter une hypokaliémie, notamment chez ceux qui prennent des médicaments hypokaliémisants ou des médicaments sensibles aux taux de potassium sériques, chez les patients recevant l'insuline par voie intraveineuse ou chez ceux ayant perdu du potassium pour une autre raison, par exemple une diarrhée (voir la section 8 EFFETS INDÉSIRABLES).

Hépatique/biliaire/pancréatique

La pharmacocinétique de l'insuline asparte n'a pas changé chez les patients atteints d'insuffisance hépatique légère (score de Child-Pugh moyen : 5,7), modérée (score de Child-Pugh moyen : 7,3) ou grave (score de Child-Pugh moyen : 10,2) comparativement aux patients ayant une fonction hépatique normale (score de Child-Pugh moyen : 0). Comme pour les autres insulines, il est possible que les doses de Trurapi doivent être ajustées chez les patients atteints d'insuffisance hépatique.

Une étude pharmacocinétique portant sur l'administration d'une dose unique a été réalisée auprès de 24 sujets non diabétiques dont la fonction hépatique variait de normale à gravement altérée. Chez les patients ayant une dysfonction hépatique, le taux d'absorption était réduit et plus variable, le t_{max} étant d'environ 85 minutes en présence d'une insuffisance hépatique modérée ou grave comparativement à 50 minutes environ pour les sujets normaux. L'aire sous la courbe (ASC), la concentration maximale (C_{max}) et la clairance apparente (CL/F) étaient similaires chez les sujets normaux et les patients dont la fonction hépatique était réduite.

Immunitaire

Réactions au point d'injection et réactions allergiques locales

Comme c'est le cas pour toute insulinothérapie, des réactions (douleur, rougeur, démangeaisons, urticaire, enflure, ecchymose et inflammation) peuvent survenir au point d'injection. La rotation continue des points d'injection dans une région donnée réduit le risque d'apparition de ces réactions. Ces réactions disparaissent habituellement après quelques jours ou quelques semaines. Dans de rares cas, elles peuvent nécessiter l'interruption du traitement par Trurapi. Des réactions locales et des cas de myalgie généralisée ont été signalés lors de l'injection du métacrésol, qui est l'un des excipients de Trurapi.

Lipodystrophie et amylose cutanée

L'administration par voie sous-cutanée de produits contenant de l'insuline, y compris Trurapi, peut causer une lipoatrophie (petites dépressions de la peau) ou une lipohypertrophie (augmentation de volume ou épaississement du tissu adipeux), ou une amylose cutanée localisée (bosses sous la peau).

Les patients doivent être informés de faire une rotation continue des points d'injection afin de réduire le risque de lipodystrophie ou d'amylose cutanée localisée. Il faut conseiller aux patients de communiquer avec leur professionnel de la santé s'ils remarquent l'une ou l'autre de ces réactions et avant de changer de région anatomique pour faire leurs injections. L'injection d'insuline dans des régions atteintes peut retarder l'absorption de l'insuline et nuire à la maîtrise de la glycémie. Un changement soudain de point d'injection vers une région non atteinte a entraîné une hypoglycémie. Il est recommandé de surveiller la glycémie après tout changement de point d'injection; un ajustement de la dose des médicaments antidiabétiques peut également être envisagé (voir la section 8 EFFETS

INDÉSIRABLES).

Réaction allergique générale

Aucune réaction allergique générale n'a été signalée durant la période de développement clinique de l'insuline asparte. Comme les autres insulines, l'insuline asparte a rarement causé des réactions allergiques générales. Ces réactions peuvent être caractérisées par des éruptions cutanées généralisées accompagnées de prurit, un essoufflement, une respiration sifflante et une baisse de la tension artérielle. Dans les cas graves, la vie du patient peut être en jeu, par exemple dans le cas d'une réaction anaphylactique.

Production d'anticorps

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

Au cours du programme de développement clinique, les anticorps spécifiques de l'insuline asparte, de l'insuline humaine ordinaire et ayant une activité croisée ont été étudiés. La production d'anticorps a été surveillée chez 665 patients durant 12 mois. Après une augmentation transitoire statistiquement significative des anticorps à activité croisée pendant les 3 premiers mois de traitement par l'insuline asparte comparativement à l'insuline humaine, les taux d'anticorps à activité croisée sont revenus aux valeurs initiales dans le groupe recevant l'insuline asparte et n'étaient pas différents de ceux du groupe recevant l'insuline humaine. Aucun effet indésirable n'a été observé chez les patients produisant des anticorps à activité croisée comparativement à ceux qui n'en produisaient pas. Après un traitement de 12 mois, le degré de formation d'anticorps ne présentait pas de corrélation avec la dose d'insuline nécessaire, la maîtrise glycémique atteinte et les effets indésirables signalés. Par ailleurs, aucune réaction allergique générale n'a été observée.

De faibles taux moyens d'anticorps spécifiques de l'insuline asparte (< 3 %) ont été observés lors d'une étude clinique auprès de patientes enceintes (n = 157) atteintes de diabète de type 1 et utilisant l'insuline asparte. La variabilité entre les patientes atteignait 14 % pour l'insuline asparte. La majorité des anticorps étaient des anticorps croisés. Aucune augmentation des anticorps n'a été observée pendant le traitement par l'insuline asparte, du début de l'étude jusqu'à la fin du troisième trimestre.

Les observations ont été similaires dans le sang de cordon ombilical. Les taux moyens d'anticorps spécifiques de l'insuline asparte étaient faibles (< 1 %). La majorité des anticorps anti-insuline étaient des anticorps croisés, et la variabilité entre les patientes a atteint 17 % pour les anticorps spécifiques de l'insuline asparte. Les taux d'anticorps dans le sang de cordon ombilical semblent correspondre aux anticorps maternels, ce qui témoigne du transfert des anticorps croisés maternels à travers la barrière placentaire. Le même phénomène a été observé pour les anticorps spécifiques de l'insuline asparte.

Dans une étude clinique portant sur 14 femmes atteintes de diabète gestationnel et auxquelles on a administré de l'insuline asparte, les taux moyens d'anticorps spécifiques de l'insuline asparte sont demeurés relativement faibles (fixation de moins de 0,5 %).

Consultez aussi les sections 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Fonction sexuelle et reproduction et Populations particulières, Femmes enceintes; 8 EFFETS INDÉSIRABLES, Effets indésirables observés dans les essais cliniques, Essais cliniques menés pendant la grossesse; et PARTIE I : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES, 14 ESSAIS CLINIQUES, Diabète de type 1.

Rénal

La pharmacocinétique de l'insuline asparte n'a pas changé chez les patients atteints d'insuffisance

rénale légère (Clcr moyenne : 60,0 mL min⁻¹), modérée (Clcr moyenne : 35,7 mL min⁻¹) et grave (Clcr moyenne : 23,5 mL min⁻¹) comparativement aux patients ayant une fonction rénale normale (Clcr > 99,8 mL min⁻¹). Le degré d'insuffisance rénale n'a donc pas d'incidence sur la pharmacocinétique de l'insuline asparte. Comme pour les autres insulines, il est possible que les doses de Trurapi doivent être réduites chez les patients atteints d'insuffisance rénale. Les doses de Trurapi peuvent également devoir être ajustées en présence d'une insuffisance rénale grave.

Une étude pharmacocinétique portant sur l'administration d'une dose unique d'insuline asparte a été réalisée auprès de 18 sujets atteints du diabète de type 1 et dont la fonction rénale variait de normale à gravement altérée. Aucun effet manifeste de la clairance de la créatinine sur l'ASC, la C_{max}, la CL/F et le t_{max} de l'insuline asparte n'a été observé. L'étude n'a produit que des données limitées sur les patients dont l'insuffisance rénale était modérée ou grave. Les patients dont l'insuffisance rénale nécessitait la dialyse ont été exclus de l'étude.

Santé reproductive : Potentiel des femmes et des hommes

Fonction reproductive

Il n'existe pas de renseignements concernant le pouvoir tératogène de l'insuline asparte chez l'humain. Au cours d'essais menés chez le lapin, l'insuline asparte n'a pas eu d'effets indésirables directs sur la fertilité, le rendement à l'accouplement, la capacité reproductrice ou le développement embryonnaire et fœtal, et ne différait pas de l'insuline humaine.

Surveillance et tests de laboratoire

Comme pour toute insulinothérapie, quand on utilise Trurapi, il faut envisager la nécessité d'une autosurveillance régulière de la glycémie pour assurer une maîtrise glycémique optimale. Des mesures périodiques de l'hémoglobine glyquée sont recommandées pour la surveillance de la maîtrise glycémique à long terme. Dans le cas de patientes enceintes, un suivi rigoureux est nécessaire tout au long de la grossesse. Ce suivi doit également porter sur les nouveau-nés durant la période périnatale.

7.1 Populations particulières

7.1.1 Femmes enceintes

Les anomalies congénitales sont de trois à quatre fois plus fréquentes lorsque la femme enceinte est atteinte de diabète, et le taux de mortalité due à une anomalie cardiovasculaire majeure est deux fois plus élevé.

Lors d'un essai clinique regroupant 157 femmes enceintes atteintes de diabète de type 1 traitées par l'insuline asparte, on a répertorié 10 anomalies congénitales chez les fœtus de 9 des femmes (5,7 %). Des malformations cardiaques (n = 7), principalement de nature septale (n = 4), ont été signalées. Les autres problèmes observés chez les fœtus des patientes traitées par l'insuline asparte étaient une anomalie du système nerveux central, une ankyloglossie et un cas de troubles fœtaux.

Parmi les femmes recevant l'insuline asparte, 44 ont été exposées au médicament tout le long de la grossesse. Un des fœtus exposés à l'insuline asparte a présenté un œdème au cou, ce qui a entraîné une perte fœtale.

Dans le cadre d'un essai clinique réunissant 14 femmes atteintes de diabète gestationnel et traitées par l'insuline asparte, deux nourrissons ont présenté des anomalies, qui ont toutes été jugées non attribuables au traitement.

Consultez aussi les sections 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Système immunitaire; 8 EFFETS INDÉSIRABLES, Effets indésirables observés dans les essais cliniques, Essais cliniques menés pendant la grossesse; et PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES, ESSAIS CLINIQUES, Diabète de type 1.

Trurapi peut être utilisé par les femmes enceintes atteintes de diabète de type 1 si le tableau clinique l'indique. Il est essentiel de maintenir une bonne régulation métabolique chez les patientes atteintes de diabète de type 1 avant qu'elles tombent enceintes et pendant leur grossesse. Les besoins en insuline diminuent habituellement durant le premier trimestre et s'accroissent au cours des deuxième et troisième trimestres. Il est nécessaire d'indiquer aux patientes qui sont enceintes ou qui désirent le devenir d'en informer leur professionnel de la santé, puisqu'une surveillance attentive de l'équilibre glycémique est essentielle dans leur cas.

Une étude portant sur 157 femmes enceintes atteintes de diabète de type 1 et traitées par l'insuline asparte a été réalisée. Les deux tiers de ces patientes (n = 113) étaient déjà enceintes au début de l'étude. Puisque seulement un tiers des patientes (n = 44) n'étaient pas enceintes au début de l'étude, la taille de l'échantillon n'était pas suffisante pour évaluer le risque de malformations congénitales. L'hémoglobine glyquée (HbA1c) ainsi que la fréquence d'hypoglycémie ont été évaluées lors de cette étude (consultez aussi les sections 8.2 Effets indésirables observés dans les essais cliniques, Essais cliniques menés pendant la grossesse et PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES, 14 ESSAIS CLINIQUES, Diabète de type 1).

Les études sur la reproduction effectuées chez le rat et le lapin à des doses pouvant atteindre 16 à 32 fois la dose humaine n'ont fourni aucun signe d'altération de la fertilité ou d'atteinte fœtale dues à l'insuline asparte.

7.1.2 Allaitement

On ne sait pas si Trurapi passe en quantité importante dans le lait maternel. Par conséquent, il faut user de prudence lorsque Trurapi est administré à une femme qui allaite. La dose d'insuline, l'alimentation ou les deux peuvent devoir être ajustées chez les patientes diabétiques qui allaitent.

7.1.3 Enfants

Les propriétés pharmacocinétiques de l'insuline asparte injectable et de l'insuline humaine ordinaire ont été étudiées chez 9 enfants âgés de 6 à 12 ans et 9 adolescents âgés de 13 à 17 ans, tous atteints du diabète de type 1. Les différences relatives des propriétés pharmacocinétiques et pharmacodynamiques entre l'insuline asparte et l'insuline humaine ordinaire chez ces enfants et adolescents présentaient une bonne corrélation avec celles de sujets adultes en bonne santé et d'adultes atteints de diabète de type 1.

L'efficacité et l'innocuité de l'insuline asparte ont été comparées à celles de l'insuline humaine ordinaire. Chacune de ces deux insulines a été combinée à l'insuline NPH dans le cadre d'une étude clinique croisée et à répartition aléatoire d'une durée de 24 semaines (deux traitements de 12 semaines) chez des enfants âgés de 2 à 6 ans (n = 25) et atteints du diabète de type 1. L'insuline asparte, injectée juste avant le repas ou immédiatement après, a produit les mêmes effets que l'insuline humaine ordinaire injectée 30 minutes avant le repas en ce qui a trait à la maîtrise glycémique postprandiale ($p = 0,5180$) et à la maîtrise glycémique globale (mesurée par le taux d'HbA1c, $7,7 \pm 0,23$ % comparativement à $7,56 \pm 0,25$ %, 0,111 [IC à 95 % : -0,113 à 0,336]). Le profil d'innocuité était comparable à celui de l'insuline humaine ordinaire et ne semblait pas être différent de celui observé chez les adultes atteints de diabète de type 1 et traités par l'insuline asparte. De plus,

comparativement à l'insuline humaine ordinaire, l'insuline asparte n'a pas augmenté le risque d'épisodes hypoglycémiques ni leur fréquence (RR de 1,06 [IC à 95 % : 0,96 à 1,17; p = 0,225]).

L'efficacité et l'innocuité de l'insuline asparte ont aussi été comparées à celles de l'insuline lispro et de l'insuline humaine ordinaire dans le cadre d'une étude clinique ouverte à répartition aléatoire d'une durée de 24 semaines à laquelle participaient 378 enfants et adolescents âgés de 6 à 18 ans et atteints de diabète de type 1. L'insuline NPH a été utilisée comme insuline basale. Les taux moyens initiaux d'HbA_{1c} pour l'insuline asparte, l'insuline lispro et l'insuline humaine ordinaire étaient respectivement de $8,3 \pm 1,2$ %, $8,4 \pm 1,2$ % et $8,3 \pm 1,2$ %. À la fin de l'étude, ces moyennes étaient respectivement de $8,4 \pm 1,4$ %, $8,2 \pm 1,2$ % et $8,3 \pm 1,4$ %. Les variations observées par rapport aux valeurs initiales ne différaient pas significativement d'un groupe à l'autre. La glycémie postprandiale obtenue avec l'insuline asparte était semblable à celle obtenue avec l'insuline lispro. La glycémie mesurée après le dîner et le souper a diminué de façon significative avec l'insuline asparte comparativement à l'insuline humaine ordinaire (dîner : $10,2 \pm 4,5$ mmol/L contre $11,2 \pm 4,7$ mmol/L; p = 0,009; souper : $10,5 \pm 4,4$ mmol/L contre $11,6 \pm 4,8$ mmol/L; p = 0,003). Par ailleurs, l'insuline asparte n'a pas augmenté le risque d'hypoglycémie, et son profil d'innocuité était comparable à ceux de l'insuline humaine ordinaire et de l'insuline lispro.

7.1.4 Personnes âgées

Une étude sur la pharmacocinétique et la pharmacodynamie visant à comparer l'insuline asparte à l'insuline humaine soluble a été menée chez 19 patients âgés atteints de diabète de type 2. Les différences relatives entre les propriétés pharmacodynamiques de l'insuline asparte et de l'insuline humaine chez les personnes âgées correspondaient à celles observées chez des patients diabétiques plus jeunes et des sujets en bonne santé. Toutefois, il peut être nécessaire d'effectuer une surveillance attentive de la glycémie et d'ajuster les doses d'insuline, y compris de l'insuline asparte, chez les patients âgés. Consultez la section 10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE.

Dans le programme de développement clinique, 226 patients âgés de 50 ans et plus (35 d'entre eux avaient plus de 65 ans) ont été traités par l'insuline asparte pendant une période allant jusqu'à 6 mois. Aucune différence en ce qui concerne la dose, l'efficacité ou les effets indésirables n'a été remarquée entre ces patients et les patients plus jeunes.

Autres

Les maladies comme l'acromégalie, le syndrome de Cushing, l'hyperthyroïdie et le phéochromocytome peuvent compliquer la maîtrise du diabète.

Sexe

Aucune différence significative n'a été relevée lors d'une étude sur la pharmacocinétique chez des patients atteints de diabète de type 2. De plus, aucune différence significative sur le plan de l'efficacité, mesurée par le taux d'HbA_{1c}, n'a été constatée entre les sexes au cours d'une étude portant sur des patients atteints de diabète de type 1.

Obésité

L'influence de l'obésité ou de l'épaisseur de la graisse sous-cutanée sur la pharmacocinétique et la glucodynamie de l'insuline asparte n'a pas été examinée. Des patients ayant un indice de masse corporelle (IMC) pouvant atteindre 40 kg/m² ont été traités par l'insuline asparte. Comparativement à des patients plus maigres, aucune différence d'efficacité et d'innocuité n'a été observée.

Origine ethnique

Aucune différence d'efficacité en ce qui a trait à la maîtrise de la glycémie, mesurée par le taux d'HbA_{1c}, ou d'innocuité en ce qui a trait aux effets indésirables n'a été relevée entre les patients afro-américains, hispaniques et de race blanche.

Tabagisme

L'effet du tabagisme sur la pharmacocinétique et la pharmacodynamie de Trurapi n'a fait l'objet d'aucune étude. Cependant, la régulation métabolique était semblable chez les fumeurs et les non-fumeurs après un traitement de 6 mois par l'insuline asparte dans le cadre du programme de développement clinique.

8 EFFETS INDÉSIRABLES

Les profils des effets indésirables aux médicaments signalés dans les études cliniques qui ont comparé Trurapi 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

Les effets indésirables observés avec l'insuline asparte sont principalement causés par l'effet pharmacologique de l'insuline. L'effet indésirable le plus fréquent observé chez les patients auxquels on administre de l'insuline est une variation de la glycémie. Les études cliniques ont démontré que les épisodes d'hypoglycémie majeure, caractérisés par la nécessité de porter secours aux personnes qui en sont victimes, sont courants ($> 1/10$) chez les patients dont la glycémie est bien maîtrisée. Les observations effectuées après la commercialisation indiquent que les effets indésirables, notamment l'hypoglycémie, sont rares ($> 1/10\ 000$ et $< 1/1\ 000$) pendant l'utilisation des produits à base d'insuline.

8.2 Effets indésirables observés dans les essais cliniques

Les essais cliniques sont menés dans des conditions très particulières. Les taux d'effets indésirables qui y sont observés ne reflètent pas nécessairement les taux observés en pratique, et ces taux ne doivent pas être comparés aux taux observés dans le cadre d'essais cliniques portant sur un autre médicament. Les informations sur les effets indésirables provenant d'essais cliniques peuvent être utiles pour déterminer et estimer les taux de réactions indésirables aux médicaments lors d'une utilisation réelle.

Les fréquences des effets indésirables qui ont été observés lors des essais cliniques et qui ont été attribués à l'insuline asparte sont indiquées ci-dessous. Les fréquences sont définies comme suit : peu fréquent ($> 1/1\ 000$, $< 1/100$) et rare ($> 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$). Les cas isolés et spontanés sont présentés comme très rares ($< 1/10\ 000$).

Troubles du système immunitaire

Peu fréquents ($> 1/1\ 000$, $< 1/100$) : urticaire, éruptions cutanées

Très rares ($< 1/10\ 000$) : réactions anaphylactiques

Les symptômes d'une hypersensibilité généralisée peuvent inclure : éruptions cutanées généralisées, démangeaisons, sueurs, troubles gastro-intestinaux, œdème de Quincke, gêne respiratoire, palpitations et baisse de la tension artérielle. Les réactions d'hypersensibilité généralisée peuvent mettre en jeu la vie du patient.

Troubles du système nerveux

Rare ($> 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$) : neuropathie périphérique

Une amélioration rapide de l'équilibre glycémique peut être accompagnée d'un état appelé *neuropathie douloureuse aiguë*, habituellement réversible.

Troubles de la vue

Peu fréquent ($> 1/1\ 000$, $< 1/100$) : trouble de la réfraction oculaire

Des anomalies de la réfraction peuvent apparaître après l'instauration de l'insulinothérapie. Ces symptômes sont habituellement temporaires.

Peu fréquent ($> 1/1\ 000$, $< 1/100$) : rétinopathie diabétique

Une amélioration de l'équilibre glycémique sur une longue période diminue le risque d'évolution de la rétinopathie diabétique. Cependant, l'intensification de l'insulinothérapie, accompagnée d'une amélioration soudaine de la maîtrise de la glycémie, peut entraîner une aggravation de la rétinopathie diabétique.

Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés

Peu fréquent ($> 1/1\ 000$, $< 1/100$) : lipodystrophie

Une lipodystrophie (y compris une lipohypertrophie et une lipoatrophie) peut survenir au point d'injection si on néglige d'effectuer une rotation des points d'injection dans une région donnée. La rotation continue des points d'injection dans une région particulière réduit le risque d'apparition de ces réactions.

Peu fréquent ($> 1/1\ 000$, $< 1/100$) : hypersensibilité locale

Des réactions d'hypersensibilité locale (rougeur, enflure et démangeaisons) peuvent survenir aux points d'injection en cours d'insulinothérapie. Ces réactions sont habituellement temporaires et disparaissent au cours de traitement dans la plupart des cas.

Troubles généraux et réactions au point d'injection

Peu fréquent ($> 1/1\ 000$, $< 1/100$) : œdème

Un œdème peut apparaître lors de l'instauration de l'insulinothérapie. Ces symptômes sont habituellement temporaires.

Essais cliniques menés pendant la grossesse

Lors d'une étude clinique comparant l'innocuité et l'efficacité de l'insuline aspartate à celles de l'insuline humaine dans le traitement de femmes enceintes atteintes de diabète de type 1 ($n = 322$, 157 sous insuline aspartate et 165 sous insuline humaine), la fréquence et la gravité des effets indésirables étaient similaires dans les deux groupes. La gravité de la plupart des effets indésirables était légère ou modérée. À l'exception des complications obstétricales, le profil des effets indésirables était similaire, que les patientes soient enceintes ou non. Par ailleurs, aucune différence sur le plan de la fréquence des complications obstétricales n'a été observée entre les deux groupes.

Effets indésirables maternels graves ayant un lien possible ou probable avec le médicament à l'étude

Les effets indésirables graves ayant un lien possible ou probable avec l'insuline aspartate ou l'insuline humaine normale, qui ont été signalés chez plus de 1 % des patientes, sont les suivants : hypoglycémie, mauvaise maîtrise du diabète, coma hypoglycémique.

Les effets indésirables maternels graves observés chez moins de 1 % des patientes et ayant un lien possible ou probable avec l'insuline aspartate sont les suivants : avortement spontané, rétention fœtale et césarienne. Consultez aussi les sections 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Système immunitaire,

8.3 Effets indésirables peu courants observés au cours des essais cliniques

Les effets indésirables suivants, attribuables ou non au médicament, ont été observés chez moins de 1 % des sujets traités par l'insuline aspartate : présentation du siège, complication pendant l'accouchement, *hyperemesis gravidarum*, syndrome HELLP, accouchement prématuré, acidocétose, cétonurie, bronchite aiguë, hépatite C, amygdalite, trachéite, atonie utérine, asthénie, œdème généralisé, contusion, complications lors d'interventions obstétricales.

Aucune différence pertinente sur le plan clinique n'a été observée lors de l'ensemble des examens de laboratoire ou en ce qui a trait aux signes vitaux, aux ECG ou au rapport albuminurie/créatininurie.

Dans chaque groupe de traitement (insuline aspartate et insuline humaine), trois malformations ont causé la perte du fœtus ou le décès de l'enfant. Des effets indésirables graves ont été observés chez 36 % des enfants du groupe traité par l'insuline aspartate et chez 29 % des enfants du groupe traité par l'insuline humaine ordinaire. Le profil des effets indésirables constatés chez les enfants était semblable à celui normalement observé chez les enfants de mères diabétiques. Une hypoglycémie nécessitant un traitement (glucose ou dextrose administré par voie orale ou intraveineuse, ou alimentation précoce) a eu lieu chez 33,6 % des enfants du groupe traité par l'insuline aspartate et chez 39,7 % des enfants du groupe traité par l'insuline humaine ordinaire.

Les effets indésirables les plus fréquents (fréquence de plus de 1 %) lors d'une étude clinique regroupant 27 femmes atteintes de diabète gestationnel étaient l'infection des voies respiratoires supérieures et les réactions hypoglycémiques.

Au cours de cette étude, 71 % des femmes traitées par l'insuline aspartate et 69 % des femmes traitées par l'insuline humaine ordinaire ont connu un épisode d'hypoglycémie symptomatique. Aucun épisode d'hypoglycémie majeure n'a été signalé durant cette étude.

Des complications ont été relevées chez deux nourrissons de chaque groupe, mais elles n'ont pas été attribuées au traitement. Dans le groupe sous insuline aspartate, une mort fœtale a eu lieu à la 40^e semaine de grossesse en raison de l'étranglement du fœtus par le cordon ombilical, et un petit pneumothorax accompagné de tachypnée s'est produit, mais a disparu le lendemain.

9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses

Comme avec les insulines en général, l'administration concomitante d'autres médicaments peut avoir un effet sur les besoins en insuline.

9.3 Interactions médicament-comportement

L'effet du tabagisme sur la pharmacocinétique et la pharmacodynamie de l'insuline aspartate n'a fait l'objet d'aucune étude. Cependant, la régulation métabolique était semblable chez les fumeurs et les non-fumeurs après un traitement de 6 mois par l'insuline aspartate dans le cadre du programme de développement clinique.

L'influence de l'obésité ou de l'épaisseur de la graisse sous-cutanée sur la pharmacocinétique et la glucodynamie de l'insuline aspartate n'a pas été examinée. Des patients ayant un IMC atteignant

40 kg/m² ont été traités par l'insuline asparte. Comparativement à des patients plus maigres, aucune différence d'efficacité et d'innocuité n'a été observée.

Il faut informer les patients des avantages et inconvénients possibles de Trurapi (insuline asparte injectable), notamment les effets secondaires éventuels. Il faut également leur offrir de façon continue de l'information et des conseils sur l'insulinothérapie, la gestion du mode de vie, l'autosurveillance, les complications associées à une insulinothérapie, le moment de l'administration, l'utilisation des dispositifs d'injection et la conservation de l'insuline.

Pour une maîtrise optimale de la glycémie, l'autosurveillance régulière de la glycémie doit être envisagée pendant l'utilisation de Trurapi.

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

9.4 Interactions médicament-médicament

Les produits énumérés ci-dessous ont été mis en cause dans des interactions rapportées dans des exposés de cas ou des comptes rendus d'études, ou pourraient causer des interactions importantes et graves (constituant des contre-indications).

Les substances suivantes peuvent faire diminuer les besoins en insuline : antidiabétiques oraux, inhibiteurs de la monoamine oxydase (IMAO), bêta-bloquants, inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (ECA), salicylés, stéroïdes anabolisants, sulfamides et alcool.

Les substances suivantes peuvent faire augmenter les besoins en insuline : contraceptifs oraux, diurétiques thiazidiques, glucocorticostéroïdes, hormones thyroïdiennes, substances sympathomimétiques, hormone de croissance et danazol.

Les bêta-bloquants peuvent masquer les symptômes d'hypoglycémie et retarder la récupération après une hypoglycémie.

L'octréotide et le lanréotide peuvent faire augmenter ou diminuer les besoins en insuline.

Pour éviter le risque de présenter une insuffisance cardiaque ou de l'aggraver, l'utilisation de TZD en association avec Trurapi n'est pas indiquée (consultez la section 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

9.5 Interactions médicament-aliment

Consultez la section PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Mode d'action, pour connaître les interactions avec les aliments et la section 4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION pour savoir quand il faut consommer des aliments.

9.6 Interactions médicament-plante médicinale

Aucune interaction avec des produits à base d'herbes médicinales n'a été établie.

9.7 Interactions médicament-tests de laboratoire

Aucune interaction avec des examens de laboratoire n'a été établie.

10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE

10.1 Mode d'action

La principale activité de Trurapi est la régulation du métabolisme du glucose. Comme les autres insulines, Trurapi se lie aux récepteurs de l'insuline sur les cellules musculaires et adipeuses pour

abaisser la glycémie en facilitant la captation cellulaire du glucose, et inhibe simultanément la production hépatique de glucose.

L'insuline asparte est un analogue de l'insuline humaine, dans laquelle l'acide aminé proline situé à la position 28 a été remplacé par l'acide aspartique. Cette modification vise à cibler la partie de la molécule responsable de l'auto-association. À cause de la répulsion électrique, l'insuline asparte a moins tendance à s'auto-associer, ce qui favorise une absorption plus rapide et donc une action plus rapide. L'insuline asparte est conçue pour être semblable à l'insuline humaine à tous les autres points de vue. Trurapi présente une efficacité équivalente à l'insuline humaine ordinaire sur une base molaire.

Trurapi procure une action hypoglycémiante plus rapide et plus prononcée que l'insuline humaine ordinaire en raison de son absorption plus rapide à partir du point d'injection.

Lorsqu'il est administré immédiatement avant un repas, Trurapi imite plus étroitement la sécrétion d'insuline postprandiale physiologique normale que l'insuline humaine ordinaire utilisée comme traitement substitutif. Cet effet mène à une diminution de la variabilité postprandiale de la glycémie.

Chez les patients diabétiques, la glycémie postprandiale est reconnue comme un indice des taux d'HbA_{1c}. De plus, une mauvaise maîtrise de la glycémie postprandiale est un facteur de risque indépendant pour la morbidité et la mortalité chez les personnes diabétiques. Cela a été démontré pour la mortalité en général, les maladies cardiovasculaires ainsi que les décès associés à ces maladies. Étant donné que les maladies cardiovasculaires sont la cause de décès la plus fréquente chez les personnes diabétiques, la maîtrise de la glycémie postprandiale est maintenant reconnue comme un critère d'évaluation clinique important du succès d'un traitement du diabète.

Chez les patients diabétiques, une régulation métabolique optimisée retarde l'apparition des complications tardives du diabète et en ralentit l'évolution. Par conséquent, il est recommandé d'optimiser la régulation métabolique, notamment par la surveillance de la glycémie.

10.2 Pharmacodynamie

L'insuline asparte procure une action régulatrice plus rapide et plus prononcée de la glycémie que l'insuline humaine ordinaire en raison de son début d'action rapide.

Lorsque l'insuline asparte est administrée par injection sous-cutanée, elle commence à agir de 10 à 20 minutes plus tard. Son effet atteint un maximum entre 1 et 3 heures après l'injection et il dure de 3 à 5 heures.

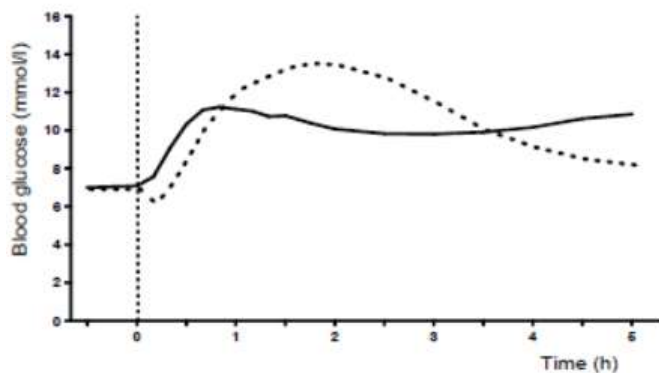


Figure 1 : Glycémie moyenne après une dose sous-cutanée unique (0,15 U/kg) d'insuline aspartate injectée immédiatement avant un repas (trait continu) ou d'insuline humaine ordinaire administrée 30 minutes avant un repas (trait hachuré) chez 22 patients atteints de diabète de type 1.

L'évolution de la glycémie moyenne illustrée dans la figure ci-dessus montre que la maîtrise de la glycémie postprandiale obtenue avec l'insuline aspartate est supérieure à celle obtenue avec l'insuline humaine durant les 4 heures suivant l'administration. Cette observation est confirmée par le fait que l'amplitude des oscillations glycémiques postprandiales est significativement moindre avec l'insuline aspartate qu'avec l'insuline humaine ordinaire ($p = 0,015$).

Personnes âgées (> 65 ans) :

Une étude croisée, à double insu et à répartition aléatoire a été menée afin de comparer la pharmacodynamie et la pharmacocinétique d'une dose unique d'insuline aspartate (Iasp) à celles d'une dose unique d'insuline humaine soluble (IH), toutes deux de 0,3 U/kg par voie sous-cutanée, chez des patients âgés atteints du diabète de type 2 (19 patients de 65 à 83 ans, âge moyen : 70 ans). Les différences relatives entre les propriétés pharmacodynamiques de l'insuline aspartate et de l'insuline humaine chez les personnes âgées correspondaient à celles observées chez des sujets en bonne santé et chez des patients diabétiques moins âgés. Toutefois, même si aucun problème lié à l'innocuité n'a été observé, il peut être nécessaire d'effectuer une surveillance attentive de la glycémie et d'ajuster les doses d'insuline, y compris de l'insuline aspartate, chez les patients âgés.

Enfants et adolescents (2 à 17 ans) :

La maîtrise glycémique à long terme dans cette population de patients était similaire avec l'insuline aspartate et l'insuline humaine soluble.

10.3 Pharmacocinétique

En raison de la substitution de l'acide aminé proline par l'acide aspartique à la position B28, l'insuline aspartate a moins tendance à former des hexamères que l'insuline humaine soluble.

Par conséquent, l'insuline aspartate est absorbée plus rapidement que l'insuline humaine soluble à partir des tissus sous-cutanés.

En moyenne, la concentration maximale est atteinte deux fois plus rapidement qu'avec l'insuline humaine soluble. Une concentration plasmatique maximale moyenne de 492 ± 256 pmol/L a été atteinte 40 minutes (intervalle interquartile : 30 à 40) après une injection sous-cutanée de 0,15 U/kg chez des patients atteints de diabète de type 1. Les concentrations d'insuline sont revenues aux valeurs initiales environ 4 à 6 heures après l'injection. L'absorption était un peu moins rapide chez les patients atteints de diabète de type 2, ce qui s'est traduit par une $C_{\max}$ moins élevée (352 ± 240 pmol/L) et un $t_{\max}$ plus long (60 minutes [intervalle interquartile : 50 à 90]). Par ailleurs, la variabilité intra-individuelle du délai d'atteinte de la concentration maximale est nettement moindre avec l'insuline aspartate qu'avec l'insuline humaine soluble, mais celle de la $C_{\max}$ est plus grande avec l'insuline aspartate.

Le degré d'insuffisance rénale ou hépatique n'a pas d'incidence sur la pharmacocinétique de l'insuline aspartate.

Absorption

L'insuline aspartate est caractérisée par une absorption plus rapide, un début d'action plus rapide et une durée d'action plus courte que l'insuline humaine ordinaire (voir la Figure 1 et la Figure 2). La biodisponibilité relative de l'insuline aspartate par rapport à l'insuline humaine ordinaire indique que les deux insulines sont absorbées à un degré semblable.

Au cours d'études cliniques menées chez des volontaires sains et des diabétiques de type 1, l'insuline asparte a invariablement atteint sa concentration sérique maximale au moins deux fois plus rapidement que l'insuline humaine ordinaire. En moyenne, le délai médian pour atteindre la concentration sérique maximale était de 40 à 50 minutes pour l'insuline asparte et de 80 à 120 minutes pour l'insuline humaine ordinaire. La variabilité intra-individuelle du délai d'atteinte de la concentration maximale était nettement moindre avec l'insuline asparte qu'avec l'insuline humaine ordinaire.

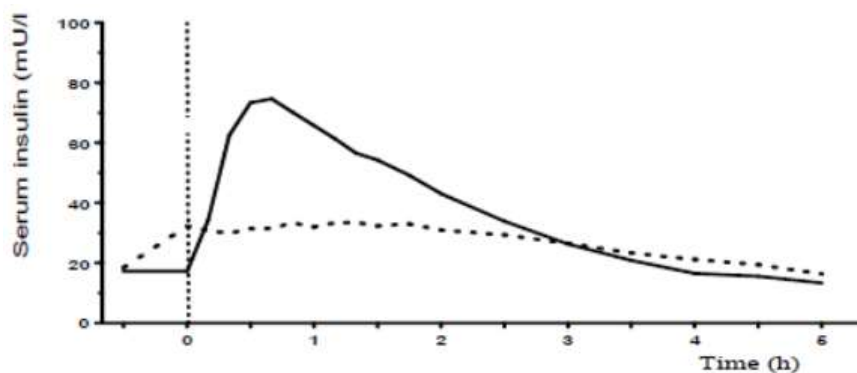


Figure 2 : Concentration sérique moyenne d'insuline après une dose unique sous-cutanée (0,15 U/kg de poids corporel) d'insuline asparte injectée immédiatement avant un repas (trait continu) ou d'insuline humaine ordinaire administrée par voie sous-cutanée 30 minutes avant un repas (trait hachuré) chez 22 patients atteints de diabète de type 1.

La pharmacocinétique observée après une dose unique de 0,15 U/kg d'insuline asparte injectée immédiatement avant un repas standard et celle de l'insuline humaine ordinaire administrée 30 minutes avant un repas standard ont été comparées chez des patients atteints de diabète de type 1 (voir Figure 2 ci-dessus). L'insuline asparte était rapidement absorbée après une administration sous-cutanée. Il y avait une différence significative entre les C_{max} de l'insuline asparte et de l'insuline humaine ordinaire (concentrations maximales moyennes de 82,1 mU/L et de 35,9 mU/L, respectivement).

L'absorption était un peu moins rapide pour les patients atteints de diabète de type 2, ce qui s'est traduit par une C_{max} moins élevée (352 ± 240 pmol/L) et un t_{max} plus long, soit 60 minutes.

Chez les sujets en bonne santé, les différences pharmacocinétiques entre l'insuline asparte et l'insuline humaine ordinaire étaient maintenues indépendamment du point d'injection (abdomen, cuisse ou région deltoïdienne).

Lorsqu'on la compare à l'insuline humaine ordinaire sur une base équimolaire, l'insuline asparte produit une meilleure maîtrise de la glycémie postprandiale, comme le montre l'évolution de la glycémie durant les 4 premières heures suivant un repas (Figure 1). Lorsque l'insuline asparte est administrée par injection dans l'abdomen, elle commence à agir 10 minutes plus tard. Son effet atteint un maximum entre 1 et 3 heures après une injection sous-cutanée. Sa durée d'action est de 3 à 5 heures par comparaison avec 5 à 8 heures pour l'insuline humaine ordinaire. Au cours de cette étude, les patients ont été maintenus sous perfusion à partir du soir précédant l'administration du produit à l'étude pour obtenir une glycémie de 5 à 8 mmol/L.

L'effet de l'insuline asparte administrée selon une posologie prandiale et avec contrôle glycémique 23 heures sur 24 a été évalué chez 104 patients atteints du diabète de type 1. Après un traitement de

4 semaines, les cas de glycémie à l'extérieur de l'intervalle normal (4 à 7 mmol/L ou 72 à 126 mg/dL) étaient significativement moins nombreux avec l'insuline asparte qu'avec l'insuline humaine ordinaire.

L'absorption (ASC) et le $t_{\max(\text{ins.})}$ étaient indépendants du point d'injection sous-cutanée quand l'insuline asparte était administrée dans l'abdomen, la région deltoïdienne ou la cuisse. Par contre, la $C_{\max(\text{ins.})}$ était significativement plus élevée sur le plan statistique après une injection dans l'abdomen plutôt que dans la cuisse.

Distribution :

L'insuline asparte a une faible capacité de fixation aux protéines plasmatiques, soit de 0 à 9 %. Une analyse de la fixation compétitive aux récepteurs de cellules Hepg2 confluentes a permis d'explorer l'affinité relative de l'insuline asparte et de l'insuline humaine pour le récepteur de l'insuline. Il n'y avait pas de différence dans leur affinité. Celle de l'insuline asparte pour le récepteur de l'insuline se situait à 92,2 % (IC à 95 % : 82,0 à 103,7 %) de celle de l'insuline humaine avec les cellules Hepg2 et à 92 % de celle de l'insuline humaine avec les récepteurs solubilisés.

Une très faible affinité de l'insuline asparte pour le récepteur humain de l'IGF-1 sur les cellules Hepg2 a aussi été démontrée; elle s'élevait à 68,8 % de celle de l'insuline humaine et à environ un millième de celle de l'IGF-1.

Ces études démontrent que l'insuline asparte possède des propriétés biologiques presque identiques à celles de l'insuline humaine, y compris l'affinité pour le récepteur spécifique de l'insuline, et des vitesses d'association et de dissociation semblables à l'égard de ce récepteur.

Métabolisme :

La régulation métabolique à long terme, mesurée par le taux d'HbA_{1c}, a été évaluée chez 882 et 1065 patients atteints de diabète de type 1 dans le cadre de deux études différentes avec posologie prandiale. La régulation métabolique à long terme était significativement meilleure avec l'insuline asparte qu'avec l'insuline humaine ordinaire après un traitement de 6 mois, les valeurs de l'HbA_{1c} étant de $7,78 \pm 0,03$ % avec l'insuline asparte et de $7,93 \pm 0,05$ % ($p < 0,01$) avec l'insuline humaine ordinaire dans une étude et de $7,88 \pm 0,03$ % et $8,00 \pm 0,04$ % ($p < 0,02$) dans l'autre étude. De plus, cette amélioration a été obtenue sans augmentation du risque d'épisodes hypoglycémiques.

Chez 182 patients atteints du diabète de type 2 et traités par l'insuline asparte durant 6 mois selon une posologie prandiale, il a été démontré que les propriétés pharmacodynamiques de l'insuline asparte n'étaient pas différentes de celles de l'insuline humaine ordinaire quant à la régulation métabolique, évaluée par la dose d'insuline (prandiale et NPH).

Selon toute vraisemblance, les produits de dégradation (métabolites) de l'insuline asparte sont des acides aminés naturels et des peptides qui sont par la suite métabolisés ou intégrés à des protéines du patient, comme c'est le cas avec l'insuline humaine. Un certain nombre de sites de clivage (hydrolyse) ont été proposés sur la molécule d'insuline humaine. Aucun des métabolites produits par clivage n'est actif.

Élimination

Après l'administration sous-cutanée, l'insuline asparte était éliminée plus rapidement que l'insuline humaine ordinaire, avec une demi-vie apparente moyenne de 81 minutes comparativement à 141 minutes pour l'insuline humaine ordinaire. L'élimination rapide de l'insuline asparte se traduit par un retour à ses concentrations initiales 4 heures après l'injection, tout au plus.

Populations et états pathologiques particuliers

- **Enfants :**

Les propriétés pharmacocinétiques de l'insuline asparte et de l'insuline humaine ordinaire ont été étudiées chez 9 enfants âgés de 6 à 12 ans et 9 adolescents âgés de 13 à 17 ans, tous atteints du diabète de type 1. Les différences relatives des propriétés pharmacocinétiques et pharmacodynamiques entre l'insuline asparte et l'insuline humaine ordinaire chez ces enfants et adolescents présentaient une bonne corrélation avec celles de sujets adultes en bonne santé et d'adultes atteints de diabète de type 1.

L'insuline asparte a été absorbée rapidement dans les deux groupes d'âge, avec des $t_{\max}$ semblables à ceux des adultes. Toutefois, la $C_{\max}$ n'était pas la même dans ces groupes, ce qui montre l'importance d'individualiser le traitement par l'insuline asparte.

- **Personnes âgées :**

Les différences relatives observées entre les propriétés pharmacocinétiques de l'insuline asparte et de l'insuline humaine soluble chez des patients âgés de 65 à 83 ans (âge moyen : 70 ans) et atteints de diabète de type 2 étaient semblables à celles observées chez des patients diabétiques plus jeunes et des sujets en bonne santé, c'est-à-dire que la $C_{\max}$ était significativement plus élevée et atteinte plus rapidement avec l'insuline asparte. Comme chez les patients plus jeunes atteints de diabète de type 2, le $t_{\max}$ de l'insuline asparte peut être un peu plus long chez les patients âgés, mais il demeure néanmoins significativement plus court que celui de l'insuline humaine.

- **Sexe :**

Aucune différence significative n'a été relevée lors d'une étude sur la pharmacocinétique chez des patients atteints de diabète de type 2. De plus, aucune différence significative sur le plan de l'efficacité, mesurée par le taux d'HbA_{1c}, n'a été constatée entre les sexes au cours d'une étude portant sur des patients atteints du diabète de type 1.

- **Origine ethnique :**

Aucune différence d'efficacité en ce qui a trait à la maîtrise de la glycémie, mesurée par le taux d'HbA_{1c}, ou d'innocuité en ce qui a trait aux effets indésirables n'a été relevée entre les patients afro-américains, hispaniques et de race blanche.

- **Insuffisance hépatique :**

Certaines études sur l'insuline humaine ont montré des taux sanguins d'insuline accrus chez les patients présentant une insuffisance hépatique. Dans une étude ouverte portant sur l'administration d'une seule dose d'insuline à 24 patients dont les scores sur l'échelle de Child-Pugh allaient de 0 (volontaire en bonne santé) à 12 (insuffisance grave), aucune corrélation n'a été établie entre le degré d'insuffisance hépatique et la pharmacocinétique de l'insuline asparte. Toutefois, il peut être nécessaire d'effectuer une surveillance attentive de la glycémie et d'ajuster les doses d'insuline, y compris de Trurapi, chez les patients présentant une insuffisance hépatique. Consultez la section 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Fonctions hépatique, biliaire et pancréatique.

- **Insuffisance rénale :**

Certaines études sur l'insuline humaine ont montré des taux sanguins d'insuline accrus chez les patients présentant une insuffisance rénale. Dans le cadre d'une étude, une dose unique d'insuline asparte a été administrée par voie sous-cutanée à 18 patients ne nécessitant pas d'hémodialyse et dont les valeurs de clairance de la créatinine allaient de « normales » à moins

de 30 mL/min. Aucun effet manifeste de la clairance de la créatinine sur l'ASC et la C_{max} n'a été observé pour l'insuline asparte. Toutefois, l'étude ne comptait que deux patients atteints d'une insuffisance rénale grave (< 30 mL/min). Il peut être nécessaire d'effectuer une surveillance attentive de la glycémie et d'ajuster les doses d'insuline, y compris de Trurapi, chez les patients présentant une insuffisance rénale. Consultez la section 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Rénal.

11 ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET TRAITEMENT

Ne pas utiliser après la date de péremption.

Les cartouches de Trurapi, les stylos Trurapi SoloSTAR et les fioles de Trurapi neufs (non ouverts) doivent être conservés au réfrigérateur (entre 2 et 8 °C), pas au congélateur. Ne pas utiliser Trurapi si cette préparation a gelé.

Les cartouches de Trurapi, les stylos Trurapi SoloSTAR et les fioles de Trurapi en cours d'utilisation (ouverts) doivent être conservés à la température ambiante (entre 15 et 30 °C), et être utilisés dans les 28 jours; si tel n'est pas le cas, ils doivent être jetés, et ce même s'ils contiennent encore de l'insuline. À protéger de la chaleur directe et de la lumière.

12 INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION

Il faut examiner la solution Trurapi avant chaque injection. Trurapi ne doit être utilisé que si la solution est claire, incolore et exempte de particules solides en suspension, et qu'elle a la viscosité de l'eau.

Il faut examiner TRURAPI avant de l'utiliser. TRURAPI ne doit être utilisé que si la solution est claire, incolore et exempte de particules solides visibles et que si elle a la consistance de l'eau.

Trurapi ne doit pas être employé s'il a gelé.

Il NE faut PAS diluer ni mélanger Trurapi lorsqu'il est administré par perfusion sous-cutanée continue.

Solution injectable Trurapi dosée à 100 unités/mL présentée en fioles

Pour prévenir toute transmission possible d'une maladie, chaque fiole doit être réservée à l'usage d'un seul et même patient, même si l'aiguille est remplacée.

Trurapi en fioles peut être administré par voie sous-cutanée à l'aide d'une pompe à insuline (PSCI) conformément aux instructions données à la section 4.4 Administration. Après évaluation, les tubulures dont la paroi interne est faite de polyéthylène se sont révélées compatibles avec les pompes à insuline.

Trurapi en fioles peut être administré par voie intraveineuse conformément aux instructions données à la section 4.4 Administration.

Il faut remplacer l'aiguille à chaque injection.

Les seringues et les aiguilles ne sont pas fournies avec le produit.

Il faut aviser les patients de lire attentivement le mode d'emploi du stylo prérempli SoloSTAR et d'utiliser le stylo injecteur conformément à ces instructions, car s'ils ne les suivent pas toutes, ils pourraient s'administrer trop ou trop peu d'insuline.

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

- JuniorSTAR qui distribue Trurapi par palier de 0,5 unité;
- AllStar PRO qui distribue Trurapi par palier de 1 unité.

Ces cartouches ne doivent 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. Les patients doivent se reporter au mode d'emploi décrit dans le feuillet fourni avec les stylos JuniorSTAR et AllStar PRO.

PARTIE II : INFORMATIONS SCIENTIFIQUES

13 INFORMATIONS PHARMACEUTIQUES

Substance pharmaceutique

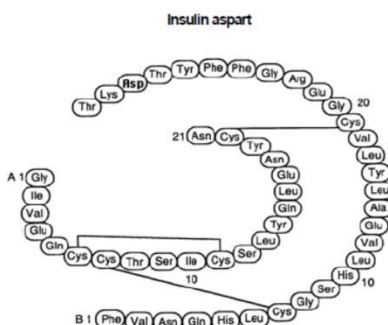
Nom propre : insuline asparte

Nom chimique : Analogue de l'insuline humaine ordinaire asp B28 (analogue recombiné de l'insuline humaine)

Formule moléculaire et masse moléculaire : $C_{256}H_{381}N_{65}O_{79}S_6$ et 5 825,8 g/mole

L'insuline asparte est un analogue de l'insuline humaine dans lequel l'acide aminé proline à la position B28 a été remplacé par l'acide aspartique.

Formule de structure :



Propriétés physicochimiques :

Description : Poudre amorphe blanche ou presque blanche

Solubilité :

- Pratiquement insoluble dans les solvants organiques comme l'éthanol et le méthanol
- Pratiquement insoluble dans les solutions aqueuses dont le pH est près du point isoélectrique de 5,1
- Solubilité de 25 mg/mL ou plus dans les solutions aqueuses dont le pH est inférieur à 3,5 ou supérieur à 6,5

Absorption :

- Substance hygroscopique; elle absorbe rapidement une grande quantité d'eau dans un milieu humide.

1 U (6 nmol = 1 unité) d'insuline asparte est équimolaire à 1 UI (unité internationale) d'insuline humaine ordinaire.

Caractéristiques du produit :

L'insuline asparte est obtenue à l'aide de la technologie de l'ADN recombinant en utilisant une souche de laboratoire d'*Escherichia coli* comme organisme de production. La fabrication de ce médicament s'effectue en trois étapes importantes : la fermentation, la récupération et la purification. Dans la

phase de récupération, le bouillon de fermentation contenant les cellules inactivées et les corps d'inclusion est récolté par centrifugation continue.

14 ESSAIS CLINIQUES

14.1 Conception de l'essai et caractéristiques démographiques de l'étude

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

- PDY12695, une étude avec répartition aléatoire menée auprès de patients atteints de diabète sucré de type 1 (DT1) visant à démontrer la similarité entre Trurapi et NovoLog®/NovoRapid® sur les plans de l'exposition pharmacocinétique et de l'activité pharmacodynamique.
- EFC15081 (GEMELLI 1), une étude avec répartition aléatoire menée auprès de patients atteints de DT1 et de patients atteints de diabète sucré de type 2 (DT2) comparant l'innocuité et l'efficacité de Trurapi à celles de NovoRapid®/NovoLog®.

Un aperçu des conceptions des études et des caractéristiques démographiques des patients participant à chacune des études cliniques est présenté dans le Tableau 1.

Tableau 1 – Résumé de la conception des essais et des données démographiques sur les patients

N° de l'étude	Plan de l'étude	Posologie, voie d'administration et durée	Sujets de l'étude (n)	Âge moyen ± é.-t. (tranche)	Sexe (H/F)
PDY12695	Étude de phase I contrôlée par des agents actifs, à double insu et à répartition aléatoire et croisée à 3 traitements, 3 périodes et 6 séquences <i>Objectif : comparer l'exposition à Trurapi et à NovoRapid®/NovoLog® ainsi que les activités respectives de ces insulines</i>	Solution pour injection Trurapi ou NovoRapid®/NovoLog® – Solution contenant 100 U/mL d'insuline aspartate; administration d'une injection unique de 0,3 U/kg par période – Voie sous-cutanée Durée : 1 jour par période	30	44,0 ± 10,7 ans (22-59 ans)	30/0

Tableau 1 – Résumé de la conception des essais et des données démographiques sur les patients

N° de l'étude	Plan de l'étude	Posologie, voie d'administration et durée	Sujets de l'étude (n)	Âge moyen ± é.-t. (tranche)	Sexe (H/F)
EFC15081	Étude de non-infériorité de phase III, ouverte, contrôlée par un agent actif, avec répartition aléatoire (1:1) et 2 groupes parallèles, visant à comparer : – Trurapi + Lantus à – NovoRapid®/NovoLog® + Lantus® <i>en ce qui a trait à la variation du taux d'HbA_{1c} entre le début et la 26^e semaine de l'étude chez des patients atteints de DT1 ou de DT2</i>	Solution pour injection Trurapi ou NovoRapid®/NovoLog® – Solution contenant 100 U/mL d'insuline asparte – Injection effectuée de 5 à 10 minutes avant ou immédiatement après chaque repas, selon les instructions figurant dans la monographie de NovoLog®/NovoRapid® en vigueur, de façon à obtenir une glycémie postprandiale en 2 h < 10,0 mmol/L (< 180 mg/dL) tout en évitant l'hypoglycémie – Voie sous-cutanée Durée : 26 semaines	301 296 NovoLog® (États-Unis) 165 NovoRapid® (Union européenne) 131	48,1 ± 15,1 ans (19-86 ans)	356/241

Tableau 1 – Résumé de la conception des essais et des données démographiques sur les patients

N° de l'étude	Plan de l'étude	Posologie, voie d'administration et durée	Sujets de l'étude (n)	Âge moyen ± é.-t. (tranche)	Sexe (H/F)
PDY15083	Étude menée en mode ouvert avec répartition aléatoire, portant sur 2 traitements administrés en 2 périodes successives, après permutation Témoin actif	Solution pour injection Trurapi ou NovoLog® : – solution dosée à 100 U/mL d'insuline asparte – dose ajustée de manière à atteindre une glycémie préprandiale située entre 4,4 et 7,2 mmol/L et une glycémie postprandiale inférieure à 10,0 mmol/L – perfusion sous-cutanée continue à l'aide d'une pompe à insuline Durée : 4 semaines par période	45	43,1 ± 13,6 (20-68 ans)	17/28

14.2 Résultats de l'étude

14.3 Études de biodisponibilité comparatives

Pharmacocinétique

Tableau 2 – Données pharmacocinétiques comparatives avec Trurapi par rapport au produit de référence chez des patients souffrant de DT1 après administration d'une dose unique

Insuline aspartate (0,3 U/kg) À partir des données mesurées Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (% de CV)				
Paramètre	Produit expérimental Trurapi	Produit de référence NovoRapid*	Rapport des moyennes géométriques (%)	Intervalle de confiance à 90 % (%)
ASC _T (h.pg/mL)	13 200 14 000 (36,8)	14 100 14 800 (33,5)	92,7	De 88,4 à 97,3
ASC _i (h.pg/mL)	13 100 13 900 (36,3)	14 300 15 000 (33,4)	91,7	De 87,6 à 96,0
C _{max} (pg/mL)	5140 5320 (28,4)	5300 5490 (26,6)	97,2	De 90,0 à 104,9
t _{max} (h) ^a	1,17 (de 0,50 à 1,83)	1,17 (de 0,67 à 2,00)	-	-
t _½ (h) ^b	1,15 (126)	0,972 (35,2)	-	-

* Fabricant de NovoRapid® : NovoNordisk; pays d'origine : Union européenne

^a Médiane (de la valeur minimale à la valeur maximale)

^b Moyenne arithmétique (% de CV)

Profils évaluable : n = 29 pour le produit expérimental Trurapi; n = 30 pour le produit de référence.

Les valeurs d'ASC_{finale}, d'ASC et de C_{max} transformées en logarithmes ont fait l'objet d'une analyse avec un modèle linéaire à effets mixtes, suivies d'une transformation en valeurs anti-log des estimations ponctuelles et des intervalles de confiance.

Pharmacodynamie

Tableau 3 – Données pharmacodynamiques comparatives avec Trurapi par rapport au produit de référence chez des patients souffrant de DT1 après administration d’une dose unique

PARAMÈTRE	Produit expérimental Trurapi	Produit de référence NovoRapid*
VPG-ASC_{0-12h} (mg/kg)		
Moyenne (é.-t.)	1916,37 (524,28)	1966,71 (403,18)
Estimation ponctuelle du taux de traitement (%) Trurapi vs NovoRapid® IC à 95 %		96,2 (de 87,8 à 105,5)
VPG_{max} (mg/kg/min)		
Moyenne (é.-t.)	9,34 (2,01)	9,23 (1,98)
Estimation ponctuelle du taux de traitement (%) Trurapi vs NovoRapid® IC à 95 %		101,8 (de 93,9 à 110,4)
VPG-t_{max} (h)		
Moyenne (é.-t.)	2,41 (0,85)	2,70 (0,92)
Estimation ponctuelle de la variation du taux de traitement Trurapi vs NovoRapid® IC à 95 %		-0,29 (de -0,68 à 0,02)

* Fabricant de NovoRapid® : NovoNordisk; pays d’origine : Union européenne

Profils évaluable : n = 29 pour le produit expérimental Test; n = 30 pour le produit de référence NovoRapid®.

Les valeurs de VPG-ASC_{0-12h} et de VPG_{max} transformées en logarithmes ont fait l’objet d’une analyse avec un modèle linéaire à effets mixtes, suivies d’une transformation en valeurs anti-log des estimations ponctuelles et des intervalles de confiance. Le paramètre VPG-t_{max} a été analysé par la méthode de Hodges-Lehmann avec un intervalle de confiance de Moses.

Les valeurs de VPG_{max} et de VPG-t_{max} sont basées sur des profils de VPG lissés (technique de lissage LOESS avec facteur de 0,06).

ASC_{0-12h} : aire sous la courbe de la concentration en fonction du temps, de 0 à 12 h après l’administration;

é.-t. : écart-type; IC : intervalle de confiance; VPG : vitesse de perfusion du glucose

Études comparatives sur l’innocuité et l’efficacité

Efficacité

L’efficacité et l’innocuité de Trurapi ont été comparées à celles du produit de référence dans le cadre d’une étude ouverte de 26 semaines, contrôlée par un agent actif, avec répartition aléatoire et 2 groupes parallèles, qui a été menée auprès de 597 patients atteints de DT1 ou de DT2.

Le paramètre d’efficacité principal était la variation du taux d’HbA_{1c} entre le début et la 26^e semaine de l’étude (marge de non-infériorité de 0,3 %). L’évaluation de l’innocuité comprenait une analyse de l’immunogénicité de Trurapi et de celle de NovoLog®/NovoRapid®.

Des patients ayant un taux d’HbA_{1c} compris entre 7 et 10 % ont participé à cette étude visant à comparer les effets hypoglycémiant de Trurapi à ceux du produit de référence. Ces deux insulines étaient administrées en association avec l’insuline glargine (100 U/mL). Avant la répartition aléatoire,

41,7 % des patients recevaient l'insuline lispro (100 U/mL), 55,5 % recevaient le produit de référence et 2,9 % recevaient l'insuline lispro et le produit de référence. Les patients ont ensuite changé pour Trurapi ou le produit de référence avec une conversion unité pour unité de la dose d'insuline lispro ou du produit de référence prise avant l'essai ou avec une dose à la discrétion du chercheur, tout en tenant compte de la maîtrise de la glycémie lors de la répartition aléatoire. Trurapi ou le produit de référence ont été administrés par injection sous-cutanée immédiatement (soit de 5 à 10 minutes) avant le début des repas.

En tout, 497 des 597 patients ayant fait l'objet de la répartition aléatoire avaient un DT1 (83,2 %) et les 100 autres avaient un DT2 (16,8 %, États-Unis seulement). L'âge moyen des patients était de 48 ans, et la durée moyenne de leur diabète, de 19,5 ans; 59,6 % étaient des hommes, 82,6 % étaient blancs, 3,2 % étaient noirs ou afro-américains et 12,5 % étaient asiatiques. L'IMC moyen des patients était de 27,45 kg/m² et 45,9 % d'entre eux avaient un débit de filtration glomérulaire ≥ 90 mL/min/1,73 m².

À la 26^e semaine, l'insulinothérapie par Trurapi avait entraîné une réduction moyenne du taux d'HbA_{1c} non inférieure à celle entraînée par le produit de référence. La glycémie à jeun avait baissé dans les deux groupes de traitement entre le début et la 26^e semaine de l'étude, et aucune différence n'a été observée entre eux quant au pourcentage de patients ayant atteint le taux d'HbA_{1c} cible (< 7 %). Les nombres totaux de doses quotidiennes de Trurapi et du produit de référence étaient similaires, tout comme les fréquences des épisodes d'hypoglycémie grave observées dans les deux groupes de traitement.

Tableau 4 – Adultes atteints de DT1 ou de DT2 (Trurapi + insuline glargine à 100 U/mL vs produit de référence + insuline glargine à 100 U/mL)

	Trurapi (n = 301)	Produit de référence (n = 296)
Durée du traitement	26 semaines	
Taux d'HbA_{1c}		
Moyenne au départ	8,00	7,94
Variation moyenne corrigée par rapport au départ	-0,38	-0,30
Différence moyenne corrigée [Intervalle de confiance à 95 %]	-0,08 [de -0,192 à 0,039]	
Proportion de patients ayant atteint un taux d'HbA_{1c} < 7 %	16,6 %	14,5 %

Personnes âgées

Dans un essai clinique contrôlé mené auprès d'adultes (n = 597, population de l'analyse de l'innocuité), 99 patients (16,5 % de la population de l'analyse de l'innocuité) atteints de DT1 ou de DT2 étaient âgés de ≥ 65 ans et 14 autres (2,3 %) étaient âgés de ≥ 75 ans. Aucune différence n'a été observée entre ces patients et des patients plus jeunes sur le plan de l'efficacité ou de l'innocuité.

Obésité

Lors d'un essai clinique contrôlé mené auprès d'adultes (n = 597, population de l'analyse de l'innocuité), 416 patients (69,7 % de la population de l'analyse de l'innocuité) atteints de DT1 ou de DT2 avaient un IMC < 30 kg/m² et les 181 autres (30,3 %) avaient un IMC ≥ 30 kg/m². Les analyses des sous-groupes définies en fonction de l'IMC n'ont mis en évidence aucune différence entre Trurapi et le produit de référence sur le plan de l'efficacité ou de l'innocuité.

Perfusion sous-cutanée continue d'insuline (PSCI)

Au cours d'une étude croisée menée en mode ouvert et avec répartition aléatoire chez des patients atteints de diabète de type 1 (n = 45) traités pendant 2 périodes de 4 semaines, les chercheurs ont évalué la fréquence d'occlusion de la tubulure de perfusion chez les patients traités par Trurapi et chez les témoins ayant reçu Novolog®.

Les résultats de leur étude ne laissent entrevoir aucune différence cliniquement significative pour ce qui est du nombre de patients dont la tubulure s'est obstruée au moins une fois pendant qu'ils recevaient Trurapi (n = 14/43; 32,6 %) ou Novolog® (n = 12/43; 27,9 %) par PSCI.

Innocuité

Les types, la fréquence et la gravité des effets indésirables du biosimilaire et du médicament biologique de référence étaient comparables. La fréquence d'hypoglycémie symptomatique documentée a été similaire dans les deux groupes de traitement [$\leq 3,9$ mmol/L : 87,7 % avec Trurapi contre 84,8 % avec le produit de référence; < 3,0 mmol/L : 68,4 % avec Trurapi contre 65,2 % avec le produit de référence]. La fréquence d'hypoglycémie grave a été similaire dans les deux groupes de traitement [4 % avec Trurapi contre 3,4 % avec le produit de référence]. Aucun épisode d'acidocétose diabétique n'a été signalé parmi les effets indésirables graves dans le groupe produit de référence, alors qu'il y en a eu 2 dans le groupe Trurapi.

14.4 Immunogénicité

Les résultats des études comparant Trurapi au produit de référence présentaient des similarités au chapitre de la production d'anticorps à l'insuline asparte.

14.5 Essais cliniques – Médicament biologique de référence

Maîtrise de la glycémie générale et postprandiale : Chez les patients diabétiques, NovoRapid® diminue la glycémie postprandiale et améliore l'équilibre glycémique global en réduisant de façon significative le taux d'HbA_{1c}, comme le montrent les résultats de deux études multicentriques, ouvertes, à répartition aléatoire et avec groupes parallèles, d'une durée de 6 mois. La régulation métabolique, mesurée par le taux d'HbA_{1c}, a été évaluée chez 882 et 1065 patients atteints de diabète de type 1 dans le cadre de deux études différentes avec posologie prandiale. La régulation métabolique était significativement meilleure avec NovoRapid® qu'avec l'insuline humaine ordinaire après un traitement de 6 mois, les valeurs de l'HbA_{1c} étant de $7,78 \pm 0,03$ % avec NovoRapid® et de $7,93 \pm 0,05$ % ($p < 0,01$) avec l'insuline humaine ordinaire dans une étude et de $7,88 \pm 0,03$ % et $8,00 \pm 0,04$ % ($p < 0,02$) dans l'autre étude. L'amélioration de la maîtrise de la glycémie avec NovoRapid® était accompagnée d'une baisse significative de la glycémie postprandiale après chaque repas, comparativement à l'insuline humaine ordinaire, sans augmentation du risque de réactions hypoglycémiques.

De plus, NovoRapid® a produit une baisse significative de l'élévation glycémique prandiale (définie comme la différence moyenne entre la glycémie mesurée 90 minutes après chacun des trois repas et la glycémie mesurée juste avant ceux-ci) comparativement à l'insuline humaine ordinaire, la baisse étant de -1,46 mmol/L dans la première étude et de -1,15 mmol/L dans l'autre; $p < 0,0001$.

Les données recueillies lors de la prolongation de l'une de ces études (n = 598) ont montré un maintien de l'effet de NovoRapid® sur l'HbA_{1c} pendant 3 ans (taux de 7,97 ± 0,11 %) sans augmentation du risque de réactions hypoglycémiques.

Diabète de type 1

Perfusion sous-cutanée continue d'insuline (PSCI) — pompe :

L'administration de NovoRapid® par perfusion sous-cutanée continue (PSCI) à l'aide d'une pompe externe a été comparée à celle de Humalog® (insuline lispro) dans le cadre d'une étude de 16 semaines menée en mode ouvert, avec répartition aléatoire et groupes parallèles de patients atteints de diabète de type 1 [n = 118]. Il en est ressorti un équilibre glycémique (mesuré d'après le taux d'HbA_{1c}) et des taux d'hypoglycémie comparables. Des patients atteints de diabète de type 2 ont aussi fait l'objet d'une étude menée en mode ouvert, avec répartition aléatoire et groupes parallèles (24 semaines [n = 127]). L'administration de NovoRapid® par PSCI a été comparée à celle d'un schéma « basal-bolus » d'injections de NovoRapid® préprandiales et de Novolin® ge NPH utilisé comme insuline basale. Les baisses des taux d'HbA_{1c} et d'hypoglycémie se sont révélées comparables. Lors de l'étude opposant NovoRapid® à Humalog®, le taux d'occlusion ou de blocage était similaire pour les deux produits.

Femmes enceintes

L'innocuité et l'efficacité d'une insulinothérapie intensive avec NovoRapid® ont été examinées lors d'une étude ouverte menée chez 157 femmes enceintes atteintes de diabète de type 1. Soixante-douze pour cent (72 %) d'entre elles (113) étaient déjà enceintes au début de l'étude et 28 % (44) ne l'étaient pas. Le critère d'inclusion pour l'HbA_{1c} était différent pour ces deux groupes de femmes (< 8 % contre < 12 %, respectivement). Les femmes qui n'étaient pas enceintes au départ étaient retirées de l'étude si leur taux d'HbA_{1c} était supérieur à 8 % au moment de la conception. Par conséquent, dans ce sous-groupe, les paramètres d'efficacité et d'innocuité n'ont été évalués que chez les femmes qui sont devenues enceintes et qui avaient alors un taux d'HbA_{1c} inférieur à 8 %. Les proportions de patientes qui ont atteint différentes valeurs cibles d'HbA_{1c} avec NovoRapid® sont indiquées dans le tableau suivant.

Tableau 5 – Résumé des taux d'HbA_{1c} (%) selon l'état de grossesse au moment de la sélection – Population IDT enceinte

Nombre de patientes	Enceintes à la sélection			Enceintes après la sélection			Population IDT enceinte		
	113			44			157		
	P	N	%	P	N	%	P	N	%
Visite P2 (semaine 12)									
HbA _{1c} ≤ 6,0 %	108	36	33,3	31	9	29,0	*	*	*
HbA _{1c} ≤ 6,5 %	108	70	64,8	31	21	67,7	*	*	*
HbA _{1c} ≤ 7,0 %	108	98	90,7	31	26	83,9	*	*	*
Visite P3 (semaine 24)									
HbA _{1c} ≤ 6,0 %	102	66	64,7	31	13	41,9	133	79	59,4
HbA _{1c} ≤ 6,5 %	102	83	81,4	31	27	87,1	133	110	82,7
HbA _{1c} ≤ 7,0 %	102	96	94,1	31	30	96,8	133	126	94,7
Visite P4 (semaine 36)									
HbA _{1c} ≤ 6,0 %	96		53	55,2	26,7	26,9	122	60	49,2
HbA _{1c} ≤ 6,5 %	96	77	80,2	26	18	69,2	122	95	77,9

Tableau 5 – Résumé des taux d'HbA_{1c} (%) selon l'état de grossesse au moment de la sélection – Population IDT enceinte

Nombre de patientes	Enceintes à la sélection			Enceintes après la sélection			Population IDT enceinte		
	113			44			157		
HbA _{1c} ≤ 7,0 %	96	90	93,8	26	26	100,0	122	116	95,1
Visite de suivi (6 semaines après l'accouchement)									
HbA _{1c} ≤ 6,0 %	104	35	33,7	36	8	22,2	140	43	30,7
HbA _{1c} ≤ 6,5 %	104	58	55,8	36	20	55,6	140	78	55,7
HbA _{1c} ≤ 7,0 %	104	80	76,9	36	26	72,2	140	106	75,7

P : Nombre de patientes pour lesquelles une mesure de l'HbA_{1c} a été effectuée lors de la visite

N : Nombre de patientes ayant la valeur d'HbA_{1c} donnée lors de la visite

% : Proportion de patientes ayant la valeur d'HbA_{1c} donnée lors de la visite

Les taux d'hypoglycémie majeure et mineure par trimestre pour les femmes enceintes lors de la sélection et celles qui ne l'étaient pas sont présentés dans le tableau qui suit.

Tableau 6 – Tous les épisodes d'hypoglycémie survenus en cours de traitement durant la grossesse, selon le traitement, l'état de grossesse au moment de la sélection et le trimestre – Population IDT enceinte

		Iasp + NPH			É	Taux
		P	N	%		
Majeure	Enceintes à la sélection					
	1 ^{er} trimestre	113	19	(16,80)	34	5,2
	2 ^e trimestre	113	22	(19,50)	44	1,3
	3 ^e trimestre	113	9	(8,00)	20	1
	Enceintes après la sélection					
	1 ^{er} trimestre	44	5	(11,40)	7	0,8
	2 ^e trimestre	44	5	(11,40)	7	0,7
	3 ^e trimestre	44	1	(2,30)	1	0,2
	Toutes les femmes					
	1 ^{er} trimestre	157	24	(15,30)	41	2,7
	2 ^e trimestre	157	27	(17,20)	51	1,2
	3 ^e trimestre	157	10	(6,40)	21	0,8
Mineure	Enceintes à la sélection					
	1 ^{er} trimestre	113	97	(85,80)	907	139,4
	2 ^e trimestre	113	98	(86,70)	2992	90,9
	3 ^e trimestre	113	85	(75,20)	1639	83,7
	Enceintes après la sélection					
	1 ^{er} trimestre	44	40	(90,90)	607	69,3
	2 ^e trimestre	44	33	(75,00)	672	68,1

Tableau 6 – Tous les épisodes d’hypoglycémie survenus en cours de traitement durant la grossesse, selon le traitement, l’état de grossesse au moment de la sélection et le trimestre – Population IDT enceinte

		Iasp + NPH			
		P	N	%	Taux
3 ^e trimestre		44	27	(61,40)	380
Toutes les femmes					
1 ^{er} trimestre		157	137	(87,30)	1514
2 ^e trimestre		157	131	(83,40)	3664
3 ^e trimestre		157	112	(71,30)	2019
Symptômes seulement	Enceintes à la sélection				
	1 ^{er} trimestre	113	32	(28,30)	154
	2 ^e trimestre	113	40	(35,40)	407
	3 ^e trimestre	113	34	(30,10)	256
	Enceintes après la sélection				
	1 ^{er} trimestre	44	24	(54,50)	85
	2 ^e trimestre	44	15	(34,10)	118
	3 ^e trimestre	44	11	(25,00)	35
	Toutes les femmes				
	1 ^{er} trimestre	157	56	(35,70)	39
	2 ^e trimestre	157	55	(35,00)	525
	3 ^e trimestre	157	45	(28,70)	291
	Enceintes à la sélection				
	1 ^{er} trimestre	113	4	(3,50)	11
	2 ^e trimestre	113	9	(8,00)	58
	3 ^e trimestre	113	6	(5,30)	34
Inclassable	Enceintes après la sélection				
	1 ^{er} trimestre	44	4	(9,10)	6
	2 ^e trimestre	44	4	(9,10)	6
	3 ^e trimestre	44	3	(6,80)	27

P : Nombre de patientes dans la population

N : Nombre de patientes présentant des épisodes d’hypoglycémie

% : Proportion de patientes dans la population présentant des épisodes d’hypoglycémie

É : Nombre d’épisodes d’hypoglycémie

Taux : Nombre d’épisodes d’hypoglycémie divisé par le nombre d’années d’exposition des patientes de la population dans le trimestre donné

Les résultats observés dans le groupe témoin sous insuline humaine de l’étude clinique sur NovoRapid® sont conformes à ceux des études publiées sur le traitement du diabète de type 1 par l’insuline humaine dans un contexte clinique similaire.

Diabète de type 2

Une étude croisée, multicentrique, à double insu et à répartition aléatoire a été réalisée sur deux périodes chez des patients atteints de diabète de type 2. Cette étude a montré que la fluctuation glycémique postprandiale en 4 heures chez 37 patients (IMC de $27,05 \pm 4,02$, tour de taille de $97,1 \pm 11,7$ cm) était 20 % plus faible après une injection unique de NovoRapid® (effectuée immédiatement avant l'épreuve prandiale) qu'après une seule injection d'insuline humaine ordinaire (effectuée 30 minutes avant l'épreuve prandiale; $p = 0,034$), quel que soit l'IMC. La concentration maximale d'insuline ($C_{\max}$) était significativement plus élevée chez les patients recevant NovoRapid® ($p = 0,023$) et était atteinte 27 minutes plus tôt ($p = 0,039$), même si l'injection de NovoRapid® avait lieu 30 minutes après celle de l'insuline humaine.

Chez 182 patients atteints de diabète de type 2 et traités par NovoRapid® durant 6 mois selon une posologie prandiale, il a été démontré que les propriétés pharmacodynamiques de NovoRapid® n'étaient pas différentes de celles de l'insuline humaine ordinaire quant à la régulation métabolique, évaluée par la dose d'insuline (prandiale et NPH).

Personnes âgées : Une étude croisée, à double insu et à répartition aléatoire a été menée afin de comparer la pharmacodynamie et la pharmacocinétique d'une dose unique d'insuline asparte (lasp) et d'une dose unique d'insuline humaine soluble (IH), toutes deux de 0,3 U/kg et administrées par voie sous-cutanée, chez 19 patients âgés de 65 à 83 ans (âge moyen : 70 ans). L'lasp a été absorbée rapidement et le $t_{\max}$ a été atteint 90 minutes plus tôt que dans le cas de l'IH ($p = 0,0089$). La $C_{\max}$ était en moyenne 132 % plus élevée avec l'lasp qu'avec l'IH ($p < 0,0001$). De plus, l'ampleur de l'exposition avec l'lasp était plus importante que pour l'IH jusqu'à environ 300 minutes après l'injection, mais elle avait tendance à être plus faible qu'avec l'IH de 300 à 600 minutes après l'injection. La réponse pharmacodynamique à une dose unique d'lasp et à une dose unique d'IH, toutes deux de 0,3 U/kg, a été évaluée durant un clamp euglycémique lors d'une étude croisée. Conformément aux résultats pharmacocinétiques, le maximum de l'activité pharmacodynamique, déterminé par la valeur maximale sur le profil de la vitesse de perfusion du glucose (VPG), a été significativement plus élevé ($p = 0,0039$) et a eu lieu environ 83 minutes plus tôt avec l'lasp qu'avec l'IH ($p < 0,0001$). L'aire sous les profils de VPG au cours des 120 premières minutes était en moyenne deux fois plus importante avec l'lasp qu'avec l'IH, et cette différence était significative sur le plan statistique ($p < 0,0001$). Dans l'ensemble, les propriétés pharmacocinétiques et pharmacodynamiques de l'lasp demeurent les mêmes chez les patients âgés atteints de diabète de type 2, même si un temps légèrement plus long pour atteindre la concentration maximale d'insuline a été observé comparativement aux patients plus jeunes atteints également de diabète de type 2.

Association avec un analogue de l'insuline basale à action prolongée : Dans le cadre d'une étude ouverte, avec groupes parallèles et à répartition aléatoire réunissant 595 patients atteints de diabète de type 1, NovoRapid® en association avec l'insuline détémir a amélioré de façon significative la maîtrise de la glycémie comparativement à un traitement basé sur l'insuline humaine ordinaire et l'insuline NPH. Après 18 semaines de traitement, les taux moyens d'HbA_{1c} étaient respectivement de $7,88 \pm 0,05$ % et de $8,11 \pm 0,05$ % (IC à 95 % : -0,34 à -0,10; $p < 0,001$). De plus, la moyenne générale de la glycémie postprandiale était significativement moins élevée avec l'association NovoRapid®/insuline détémir qu'avec l'association insuline humaine ordinaire/insuline NPH (7,81 mmol/L contre 7,87 mmol/L; $p < 0,001$), avec une variabilité intra-individuelle de la glycémie significativement moindre ($p < 0,001$). L'amélioration de la maîtrise de la glycémie était accompagnée d'une baisse significative du risque d'épisodes d'hypoglycémie nocturnes (le risque relatif a diminué de 55 %; IC à 95 % : 0,35 à 0,58; $p < 0,001$) et du poids corporel ($p < 0,001$).

Hypoglycémie : Dans le cadre d'une étude multinationale croisée, à double insu, à répartition aléatoire et d'une durée de 16 semaines, menée chez des patients atteints de diabète de type 1 ($n = 156$, $HbA_{1c} \leq 9,0 \%$), la fréquence des épisodes d'hypoglycémie majeure nocturnes était 72 % plus faible avec NovoRapid® qu'avec l'insuline humaine ordinaire (0,067 contre 0,225 épisode/mois, risque relatif de 0,28 [IC à 95 % : 0,13 à 0,59]; $p = 0,001$). L'insuline NPH était utilisée comme insuline basale et administrée une ou deux fois par jour, selon les besoins. En outre, NovoRapid® a réduit de façon significative (de 7 %) la fréquence des épisodes d'hypoglycémie mineure comparativement à l'insuline humaine ordinaire (2,98 contre 3,186 épisodes/mois, risque relatif de 0,93 [IC à 95 % : 0,87 à 1,00]; $p = 0,048$). Par contre, la différence entre les fréquences des épisodes d'hypoglycémie majeure n'était pas significative. NovoRapid® a permis de réduire la fréquence des épisodes d'hypoglycémie tout en assurant une maîtrise glycémique globale. Le taux moyen d' HbA_{1c} est demeuré constant, soit 7,69 % pour NovoRapid® et 7,65 % pour l'insuline humaine ordinaire (NS). NovoRapid® a également permis d'obtenir des valeurs de glycémie significativement moins élevées qu'avec l'insuline humaine ordinaire 90 minutes après le déjeuner ($p = 0,0001$) et 90 minutes après le souper ($p = 0,023$).

Dans une autre étude ($n = 1065$), nettement moins de patients (62 % de moins) ont présenté une hypoglycémie nocturne majeure avec NovoRapid® qu'avec l'insuline humaine ordinaire (1,3 contre 3,4 % des patients; $p < 0,005$).

15 MICROBIOLOGIE

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

16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE

16.1 Pharmacologie et toxicologie non cliniques comparatives

Les réponses pharmacodynamiques et toxicologiques à Trurapi (insuline asparte, aussi appelée SAR341402) et à l'insuline asparte de référence (NovoRapid® dans l'Union européenne et NovoLog® aux États-Unis) ont été comparées au cours d'études *in vitro* et *in vivo*.

16.1.1 Pharmacodynamique comparative non clinique

Études *in vitro*

Dans les études pharmacodynamiques *in vitro*, le SAR341402 et l'insuline asparte de référence ont eu une affinité de liaison et une cinétique de liaison comparables avec les récepteurs de l'insuline (IR-A et IR-B) et de l'IGF-1. L'activité biologique (p. ex., activation de l'IR-A, de l'IR-B et de l'IGF-1), l'activité métabolique (p. ex., inhibition de la lipolyse, stimulation de l'absorption du glucose et régulation génique de la glucose-6-phosphatase) et le pouvoir mitogène du SAR341402 et de l'insuline asparte ont aussi été comparables. Le SAR341402 n'a fait l'objet d'aucune étude pharmacodynamique *in vivo*.

16.1.2 Toxicologie comparative

Le SAR341402 a été évalué chez le rat par deux études d'un mois sur la toxicité de doses répétées où il a été comparé à l'insuline asparte NovoRapid® ou NovoLog® à des doses de 0, 5, 25 ou 100 U/kg, administrées par injection sous-cutanée deux fois par jour (soit des doses de 0, 10, 50 et 200 U/kg/jour).

Par rapport à l'insuline asparte, le SAR341402 a entraîné une réduction similaire de la glycémie dans la période de 1 à 4 heures suivant l'administration et une augmentation du poids corporel et de la

consommation de nourriture. Au total, 2 morts prématurées liées au traitement sont survenues chez les 168 animaux traités dans l'une des études; les morts ont été attribuées à l'hypoglycémie. L'un des animaux avait reçu l'insuline asparte à 50 U/kg/jour et l'autre, le SAR341402 à 200 U/kg/jour. L'hypoglycémie, l'augmentation du poids corporel et la consommation accrue de nourriture ont été considérées comme étant des réactions pharmacologiques indirectes à l'administration d'insuline.

Les animaux traités par le SAR341402 ont présenté des anticorps antimédicament dans une plus forte proportion que les animaux ayant reçu la dose correspondante d'insuline asparte. Sur le plan de la toxicité ou de la tolérabilité, le SAR341402 n'a en général soulevé aucune préoccupation différente de ce qui est observé avec l'insuline asparte de référence.

Une étude de tolérance locale d'une dose unique chez des lapins blancs mâles de Nouvelle-Zélande a démontré la similarité du SAR341402 et de l'insuline asparte à une dose de 10 U par injection sous-cutanée.

Les anomalies macroscopiques et microscopiques ont été attribuées seulement à la technique d'administration, sans différences importantes entre les solutions d'insuline asparte et la solution témoin de chlorure de sodium à 0,9 %. Par conséquent, le SAR341402 a été jugé bien toléré après des administrations sous-cutanées, sans irritation locale.

Dans l'ensemble, les études non cliniques menées chez les rats et les lapins ont démontré la similarité du SAR341402 et de l'insuline asparte de référence pour ce qui est de l'activité pharmacologique, du profil de toxicité et de la tolérabilité locale.

TOXICOLOGIE NON CLINIQUE – MÉDICAMENT BIOLOGIQUE DE RÉFÉRENCE

Toxicité aiguë

Les résultats des tests de toxicité aiguë chez les rongeurs sont dominés par des rapports de convulsions non mortelles et de ptose, toutes deux attribuées à l'hypoglycémie. Les effets observés étaient ceux prévus pour des doses élevées d'insuline.

Tableau 7 – Résultats des études sur la toxicité aiguë de l'insuline asparte

Espèce, souche, voie d'administration	(M+F) Animaux par groupe	Doses (U/kg)	Résultats
Souris NMRI SC	5 + 5	0; 62,5; 250; 1000; 4000	Dose non mortelle la plus élevée : 4000 U/kg chez les mâles et 250 U/kg chez les femelles
Mouse CD1 SC	5 + 5	0; 62,5; 250; 1000; 4000	Dose non mortelle la plus élevée : 4000 U/kg
Mouse NMRI IV	5 + 5	0; 62,5; 250; 1000; 4000	Dose non mortelle la plus élevée : 4000 U/kg chez les mâles et 1000 U/kg chez les femelles
Rat S.D. SC	5 + 5	0; 62,5; 250; 1000; 4000	Dose non mortelle la plus élevée : 4000 U/kg
Rat S.D. SC	5 + 5	0; 62,5; 250; 1000; 2000	Dose non mortelle la plus élevée : 2000 U/kg
Rat S.D. SC	5 + 5	0; 62,5; 250; 1000; 4000	Dose non mortelle la plus élevée : 4000 U/kg

Tableau 7 – Résultats des études sur la toxicité aiguë de l'insuline asparte

Espèce, souche, voie d'administration	(M+F) Animaux par groupe	Doses (U/kg)	Résultats
Rat S.D. IV	5 + 5	0; 62,5; 250; 1000; 4000	Dose non mortelle la plus élevée : 4000 U/kg
Chien beagle, SC	1 + 1	4; 8; 16; 32; 64 64 (ancien processus)	Dose non mortelle la plus élevée : 64 U/kg À part l'hypoglycémie, aucun signe ou changement associé au traitement

Toxicité à long terme

Tableau 8 – Résultats des études sur la toxicité à long terme de l'insuline asparte

Espèce	Souche	Nombre de groupes et d'animaux par groupe	Voie d'administration	Durée (semaines)	Dose (U/kg/jour)	Résultats
Rat	Sprague-Dawley	5 groupes 10 M et 10 F/groupe, groupe principal 9 M et 9 F/groupe, groupes satellites 5 M et 5 F dans les groupes 1, 4 et 5 pour l'évaluation de la réversibilité	SC	4 semaines + 4 semaines de récupération dans les groupes 1, 4 et 5	0; 5; 25; 100 + 100	Hypoglycémie, augmentation de la consommation alimentaire et du gain pondéral. Aucune observation imprévue.
Rat	Sprague-Dawley	4 groupes 10 M, 10 F	SC	4 semaines	0; 12,5; 50; 200	Hypoglycémie. Aucune observation imprévue.
Rat	Mol : WIST	4 groupes 15 M, 15 F	SC	13 semaines	0; 12,5; 50; 200	Hypoglycémie, augmentation du gain pondéral. Aucune observation imprévue.

Tableau 8 – Résultats des études sur la toxicité à long terme de l'insuline asparte

Espèce	Souche	Nombre de groupes et d'animaux par groupe	Voie d'administration	Durée (semaines)	Dose (U/kg/jour)	Résultats
Rat	Sprague-Dawley	4 groupes 32 M, 32 F groupes satellites compris	SC	52 semaines	Doses élevées 100, 2 fois par jour durant 24 semaines; 50, 2 fois par jour pour les semaines 25 et 26; 100, une fois par jour pour les semaines 27 à 37; 75, une fois par jour pour les semaines 38 à 52. Faibles doses 5 et 25 U/kg, 2 fois par jour durant 26 semaines; 10 et 50, une fois par jour pour les semaines 27 à 52. Témoins.	Hypoglycémie, augmentation de la consommation d'aliments et d'eau, et du gain pondéral. Excès de tumeurs mammaires chez les femelles recevant des doses élevées.
Rat	Sprague-Dawley	4 groupes 20 F	SC	52 semaines	200 pour chaque substance médicamenteuse. Insuline asparte, insuline humaine, témoin.	Incidence de tumeurs mammaires plus élevée dans le groupe sous insuline asparte que dans le groupe témoin, mais égale à celle du groupe sous insuline humaine.

Tableau 8 – Résultats des études sur la toxicité à long terme de l'insuline asparte

Espèce	Souche	Nombre de groupes et d'animaux par groupe	Voie d'administration	Durée (semaines)	Dose (U/kg/jour)	Résultats
Chien	Beagle	4 groupes 3 M et 3 F par groupe, principal 1 M, 1 F dans les groupes 1 et 4 pour l'évaluation de la réversibilité	SC	4 semaines (+ 4 semaines de récupération dans les groupes 1 et 4)	0; 0,25; 0,5; 1,0 deux fois par jour	Hypoglycémie. Aucune observation imprévue.
Chien	Beagle	3 groupes 4 M, 4 F	SC	13 semaines	0; 1; 4	Hypoglycémie. Aucune observation imprévue.
Chien	Beagle	4 groupes 4 M, 4 F	SC	52 semaines	0, 0,25, 0,5, 1,0 deux fois par jour durant 28 semaines; mêmes doses une fois par jour pour les semaines 29 à 52. IH : 1,0 deux fois par jour durant 28 semaines; 2,0 une fois par jour pour les semaines 29 à 52	Hypoglycémie. Aucune observation imprévue.

Cancérogénicité

Aucune étude sur la cancérogénicité de NovoRapid® (insuline asparte). Une série d'études animales de longue durée (notamment un traitement de 52 semaines chez le rat et le chien) a démontré qu'aucun des effets observés avec NovoRapid® ne différerait de ceux observés avec l'insuline humaine ordinaire. Des études *in vitro* ont démontré que l'activité mitogène de NovoRapid® ne diffère pas de celle observée avec l'insuline humaine ordinaire. Par ailleurs, des études animales sur le potentiel mutagène

de NovoRapid® et de l'insuline humaine ordinaire n'ont pas révélé de différence entre les deux produits.

Mutagénicité

Un éventail complet d'études expérimentales ont été effectuées et ont donné des résultats négatifs pour l'insuline asparte et l'insuline humaine. On en a conclu que l'insuline asparte n'est pas génotoxique.

17 MONOGRAPHIES DE PRODUIT DE SOUTIEN

1. Monographie de NovoRapid® solution injectable, 100 unités/mL; numéro de contrôle : 211441. Novo Nordisk Canada Inc.; 6 avril 2018.

RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT

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

Cartouches TRURAPI®

Insuline asparte injectable

Cartouches à utiliser UNIQUEMENT avec les stylos AllStar® PRO et JuniorSTAR®. Veuillez-vous reporter au mode d'emploi décrit dans le feuillet fourni avec les stylos JuniorSTAR et AllStar PRO.

Lisez ce qui suit attentivement avant de prendre **TRURAPI** 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 de **TRURAPI**.

Pour toute question au sujet de ce médicament, communiquez avec votre médecin, votre infirmière éducatrice en diabète ou votre pharmacien.

Si les effets secondaires s'aggravent ou si vous éprouvez d'autres effets secondaires que ceux énumérés dans le présent feuillet, veuillez en informer votre médecin, votre infirmière éducatrice en diabète ou votre pharmacien. Si vous éprouvez de la difficulté à lire ce feuillet, demandez à un membre de votre famille ou à un ami de vous aider.

TRURAPI est un médicament biologique biosimilaire (biosimilaire) au médicament biologique de référence NovoRapid®. 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 (taux de sucre trop bas dans le sang) est l'effet indésirable le plus fréquent de l'insuline, y compris de TRURAPI.
- Une réaction hypoglycémique ou hyperglycémique qui n'est pas prise en charge peut entraîner un évanouissement, un coma et même la mort.
- Il est recommandé à tous les patients diabétiques de surveiller leur glycémie.
- Tout changement d'insuline doit être effectué avec prudence et uniquement sous surveillance médicale. Il est possible que la dose doive être modifiée.
- TRURAPI doit être administré juste avant les repas en raison de sa rapidité d'action (le début du repas ne doit pas avoir lieu plus de 5 à 10 minutes après l'injection; consultez la section « Comment prendre TRURAPI »).
- N'injectez jamais l'insuline directement dans une veine.
- TRURAPI ne doit être utilisé que s'il est limpide et incolore.

Pourquoi TRURAPI est-il utilisé?

- Le traitement des patients atteints de diabète sucré qui ont besoin d'insuline pour maîtriser l'hyperglycémie (taux de sucre trop élevé dans le sang).

Comment TRURAPI agit-il?

- TRURAPI est un analogue de l'insuline utilisé pour traiter le diabète.
- TRURAPI commence à faire baisser votre glycémie de 10 à 20 minutes après son administration. Il exerce son effet maximal entre 1 et 3 heures après l'injection, et la durée de son effet est de 3 à

5 heures. En raison de sa courte durée d'action, TRURAPI doit normalement être utilisé avec des préparations d'insuline à action intermédiaire ou à action prolongée.

Quels sont les ingrédients dans TRURAPI?

Ingrédients médicinaux : insuline asparte

Ingrédients non médicinaux : acide chlorhydrique, chlorure de sodium, chlorure de zinc, eau pour injection, hydroxyde de sodium, métacrésol, phénol, polysorbate 20

TRURAPI est disponible sous les formes posologiques suivantes :

Solution pour injection à 100 unités/mL

Ne prenez pas TRURAPI si :

- Vous sentez venir une réaction hypoglycémique (taux de sucre trop bas). Consultez la section « Quels sont les effets secondaires qui pourraient être associés à TRURAPI? » pour obtenir de plus amples renseignements sur l'hypoglycémie.
- Vous êtes allergique (hypersensible) à l'insuline asparte, au métacrésol ou à tout autre ingrédient que contient cette insuline. Surveillez l'apparition de signes d'une réaction allergique (consultez la section « Quels sont les effets secondaires qui pourraient être associés à TRURAPI? »).
- Le dispositif d'injection d'insuline TRURAPI ou Sanofi qui contient la cartouche, ou le stylo JuniorSTAR ou AllStar PRO, est tombé, a été endommagé ou a été écrasé, car il existe un risque de fuite d'insuline.
- L'insuline n'a pas été entreposée correctement ou a été congelée (consultez la section « Comment conserver TRURAPI »).
- L'insuline n'a pas une apparence limpide et incolore.

Ne remplissez pas de nouveau une cartouche de TRURAPI.

Les cartouches de TRURAPI sont conçues pour être utilisées avec les dispositifs d'injection d'insuline JuniorSTAR et AllStar PRO.

Par mesure de précaution, ayez toujours avec vous un stylo, des cartouches d'insuline et des aiguilles de rechange.

Consultez votre professionnel de la santé avant de prendre TRURAPI, 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 éprouvez des problèmes aux reins, au foie, aux glandes surrénales, à la glande thyroïde ou à l'hypophyse. Votre médecin pourrait décider de modifier votre dose d'insuline.
- Si vous consommez de l'alcool (y compris du vin et de la bière). Vos besoins en insuline pourraient changer en raison de la hausse ou de la baisse de votre glycémie.
- Si vous avez une infection, faites de la fièvre ou avez subi une intervention chirurgicale, car vous pourriez avoir besoin de plus d'insuline que d'habitude.
- Si vous avez la diarrhée, êtes pris de vomissements ou mangez moins que d'habitude, car vous pourriez avoir besoin de moins d'insuline que d'habitude.
- Si vous faites plus d'exercice que d'habitude ou vous dérogez à votre alimentation habituelle.
- Si vous êtes malade, auquel cas vous devez continuer à prendre votre insuline. Vos besoins en insuline pourraient toutefois changer.

- Si vous partez à l'étranger : les voyages vers des destinations qui se situent dans un autre fuseau horaire peuvent avoir une incidence sur vos besoins en insuline et sur le moment où vous devez effectuer vos injections. Consultez votre médecin si tel est votre cas.
- Si vous êtes enceinte ou prévoyez le devenir, ou si vous allaitez. Consultez votre médecin si tel est votre cas.
- Si vous conduisez un véhicule ou utilisez des outils ou de la machinerie, auxquels cas vous devez porter attention aux symptômes d'une hypoglycémie. Pendant une réaction hypoglycémique, votre capacité de vous concentrer et de réagir est réduite. N'oubliez pas cette mise en garde dans toutes les situations qui pourraient représenter un risque pour vous ou les autres, par exemple la conduite d'un véhicule ou l'utilisation de machines. Ne conduisez jamais un véhicule et n'utilisez jamais de la machinerie si les symptômes précurseurs d'une hypoglycémie se manifestent.

Discutez avec votre médecin pour savoir si vous devriez cesser de conduire un véhicule ou d'utiliser de la machinerie, en particulier si vous présentez fréquemment des réactions hypoglycémiques ou avez de la difficulté à en reconnaître les symptômes.

Autres mises en garde à connaître :

Avant de partir en voyage, consultez votre médecin ou votre pharmacien sur la disponibilité de TRURAPI dans le ou les pays que vous visiterez. Si vous le pouvez, apportez suffisamment de TRURAPI pour toute la durée du séjour.

Les thiazolidinediones (classe d'antidiabétiques oraux) prises en association avec de l'insuline peuvent augmenter le risque d'œdème (rétention d'eau/enflure des membres inférieurs) et d'insuffisance cardiaque. Avisez votre médecin dès que vous présentez une enflure localisée (œdème) ou les signes d'une insuffisance cardiaque, comme un essoufflement.

L'hypokaliémie (faible taux sanguin de potassium) est l'un des effets secondaires possibles de toute insulinothérapie. Il se peut que vous couriez un risque plus élevé d'hypokaliémie si vous prenez un médicament pour abaisser le taux de potassium dans votre sang ou si vous perdez du potassium (par exemple, lors d'une diarrhée).

TRURAPI a un début d'action rapide. Par conséquent, une hypoglycémie peut survenir plus rapidement après une injection de cette insuline qu'avec l'insuline humaine soluble.

TRURAPI peut causer des changements cutanés au point d'injection. Il est important d'alterner les points d'injection afin de prévenir les problèmes cutanés comme l'apparition de bosses sous la peau. De plus, l'insuline injectée à cet endroit risque alors d'être moins efficace (voir la section « Comment prendre TRURAPI »). Si vous faites actuellement vos injections dans une région qui présentent des bosses, communiquez avec votre professionnel de la santé avant de commencer à faire vos injections à un autre endroit. Un changement soudain de région d'injection peut causer une hypoglycémie. Votre professionnel de la santé pourrait vous recommander de surveiller votre glycémie de plus près et d'ajuster votre dose d'insuline ou de vos autres médicaments antidiabétiques.

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 de médecine douce.

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

Certains médicaments ont un effet sur la façon dont le glucose agit dans votre organisme et peuvent influencer vos besoins en insuline. Vous trouverez ci-dessous la liste des médicaments les plus susceptibles d'avoir un effet sur votre insulinothérapie. Avisez votre médecin, votre infirmière

éducatrice en diabète ou votre pharmacien des médicaments que vous prenez ou que vous avez pris récemment, y compris les médicaments en vente libre. En particulier, vous devez avertir votre médecin si vous prenez l'un des médicaments mentionnés ci-dessous qui ont un effet sur votre glycémie.

Si vous prenez l'un des médicaments suivants, votre glycémie pourrait chuter (hypoglycémie) :

- Autres médicaments pour le traitement du diabète
- Inhibiteurs de la monoamine oxydase (IMAO; utilisés pour le traitement de la dépression)
- Bêta-bloquants (utilisés pour traiter l'hypertension)
- Inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (inhibiteurs de l'ECA; utilisés pour traiter certains problèmes cardiaques ou l'hypertension)
- Salicylés tels qu'Aspirine® (utilisés pour soulager la douleur et faire baisser la fièvre)
- Stéroïdes anabolisants (comme la testostérone)
- Sulfamides (antibiotiques utilisés pour traiter les infections)

Si vous prenez l'un des médicaments suivants, votre glycémie pourrait augmenter (hyperglycémie) :

- Contraceptifs oraux (la pilule)
- Diurétiques thiazidiques (utilisés pour traiter l'hypertension ou la rétention d'eau excessive)
- Glucocorticoïdes (notamment la cortisone utilisée pour traiter une inflammation)
- Hormones thyroïdiennes (utilisées pour traiter les troubles de la thyroïde)
- Substances sympathomimétiques (notamment l'épinéphrine [adrénaline] ou le salbutamol et la terbutaline utilisés pour traiter l'asthme)
- Hormone de croissance (médicament stimulant la croissance squelettique et somatique, et exerçant une grande influence sur les processus métaboliques du corps)
- Danazol (médicament agissant sur l'ovulation)

L'octréotide et le lanréotide (utilisés pour le traitement de l'acromégalie, un trouble hormonal rare qui se manifeste généralement chez les adultes d'âge moyen et qui est causé par la production excessive de l'hormone de croissance par l'hypophyse) peuvent faire augmenter ou diminuer votre glycémie.

Les bêta-bloquants (utilisés pour traiter l'hypertension) peuvent affaiblir ou supprimer les symptômes avant-coureurs qui vous aident à reconnaître une hypoglycémie.

Comment prendre TRURAPI :

Vous devez mesurer régulièrement votre glycémie.

Discutez de vos besoins en insuline avec votre médecin et votre infirmière éducatrice en diabète. Ne changez pas d'insuline à moins que votre médecin ne vous dise de le faire. Suivez attentivement les conseils de votre équipe soignante. Le présent feuillet ne donne que des directives d'ordre général.

Si votre médecin vous a fait changer de type ou de marque d'insuline, il devra peut-être ajuster votre dose.

Utilisez TRURAPI exactement comme votre professionnel de la santé vous indique de le faire. Votre professionnel de la santé doit vous dire quelle quantité de TRURAPI utiliser, et quand l'administrer.

- 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 de TRURAPI qu'avec des stylos AllStar PRO et JuniorSTAR;**
- Ne modifiez **en aucun cas** la dose à moins que votre professionnel de la santé ne vous dise de le faire;
- TRURAPI est injecté sous la peau (par voie sous-cutanée). Vous devez faire vos injections sur le devant des cuisses, le haut des bras, les fesses ou dans le ventre (abdomen);

- Vous devez faire la rotation des points d'injection dans une même région d'injection (abdomen, cuisses, fesses ou partie supérieure des bras) d'une injection à l'autre. Cela aidera à prévenir l'amaigrissement ou l'épaississement de la peau ou l'apparition de bosses à cet endroit (consultez la section « Quels sont les effets secondaires qui pourraient être associés à TRURAPI? »);
- **Ne faites pas** chaque injection exactement au même endroit;
- **N'injectez pas** le médicament là où la peau présente des creux ou des bosses ou est épaissie;
- **N'injectez pas** le médicament sur une peau sensible, meurtrie, écailleuse ou dure, ni en présence d'une cicatrice ou d'une blessure;
- **Ne** vous injectez **pas** TRURAPI dans une veine (par voie intraveineuse);
- **Gardez TRURAPI et tous les autres médicaments hors de la portée des enfants.**

TRURAPI 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 de TRURAPI 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 de TRURAPI 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 de bris.

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 doses 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 réduit également au minimum le risque de contamination et d'infection.

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

- **JuniorSTAR libère TRURAPI par palier de 0,5 unité.**
- **AllStar PRO libère TRURAPI 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 TRURAPI 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 TRURAPI doit être limpide et incolore, et ne renfermer aucune particule visible. Ne l'utilisez pas si vous remarquez quelque chose d'inhabituel dans son apparence.
3. Assurez-vous que l'insuline est à la température ambiante afin de réduire au minimum l'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. Inspectez l'insuline. La solution TRURAPI doit être limpide et incolore, et ne renfermer aucune particule visible. Ne l'utilisez pas si vous notez quoi que ce soit d'inhabituel dans son apparence.
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 de TRURAPI 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.
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 TRURAPI, 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 de TRURAPI 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 de TRURAPI que vous prenez sont les suivants : maladie, grossesse, médicaments, activité physique et voyages.

TRURAPI doit être administré juste avant les repas en raison de sa rapidité d'action (le début du repas ne doit pas avoir lieu plus de 5 à 10 minutes après l'injection). Au besoin, TRURAPI peut être administré immédiatement après le repas plutôt qu'avant celui-ci.

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.

Les symptômes avant-coureurs d'une hypoglycémie peuvent survenir soudainement et comprendre les suivants : sueurs froides, peau pâle et froide au toucher, maux de tête, rythme cardiaque accéléré, nausées, faim excessive, troubles temporaires de la vision, somnolence, fatigue et faiblesse inhabituelles, nervosité ou tremblements, sentiment d'angoisse, confusion et difficulté à se concentrer.

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 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.

Informez votre famille, vos amis et vos collègues immédiats de ce qu'ils doivent faire si vous perdez connaissance, c'est-à-dire vous tourner sur le côté et demander immédiatement une assistance médicale. Ils ne doivent pas vous donner à manger ni à boire; vous risqueriez de vous étouffer.

- Si une hypoglycémie grave n'est pas traitée, elle peut provoquer des lésions cérébrales (temporaires ou permanentes) et même la mort.

- Si une hypoglycémie vous fait perdre connaissance, ou si vous présentez souvent des épisodes d'hypoglycémie, parlez-en à votre médecin. Vous devrez peut-être modifier vos doses d'insuline et les heures auxquelles vous les prenez, la quantité de nourriture que vous ingérez ou la quantité d'exercice que vous faites.

Utilisation de glucagon

Vous pouvez reprendre connaissance plus rapidement si une personne, à qui on a expliqué la façon de procéder, vous administre une injection de glucagon. Si vous recevez une injection de glucagon, vous devrez prendre du glucose ou une collation riche en sucre dès que vous reprendrez connaissance. Si vous ne réagissez pas à l'administration de glucagon, vous devrez être traité à l'hôpital. Communiquez avec votre médecin ou le service d'urgence d'un hôpital après avoir reçu une injection de glucagon afin de déterminer la cause de cette hypoglycémie et d'éviter que cela ne se reproduise.

Si vous pensez que vous ou une personne dont vous vous occupez avez pris trop de TRURAPI, 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.

Causes d'une hyperglycémie

Vous êtes en état d'hyperglycémie lorsque votre glycémie devient trop élevée.

Cela peut se produire :

- Si vous oubliez de prendre votre insuline.
- Si, à maintes reprises, vous prenez des doses insuffisantes d'insuline.
- Si vous mangez plus que d'habitude.
- Si vous faites moins d'exercice que d'habitude.

Les symptômes avant-coureurs apparaissent de façon graduelle. Voici quelques-uns de ces symptômes : augmentation de la fréquence d'évacuation des urines, sensation de soif, perte d'appétit, nausées ou vomissements, somnolence ou fatigue, peau rouge et sèche, bouche sèche et haleine fruitée (odeur d'acétone).

Ces symptômes peuvent indiquer la présence d'une affection très grave appelée *acidocétose diabétique*. Si celle-ci n'est pas traitée, elle peut provoquer un coma diabétique et la mort.

Si vous présentez l'un ou l'autre de ces symptômes, mesurez votre glycémie; si vous le pouvez, vérifiez s'il y a des corps cétoniques dans votre urine, puis consultez sans délai un professionnel de la santé.

Quels sont les effets secondaires qui pourraient être associés à TRURAPI?

Voici certains des effets secondaires possibles que vous pourriez ressentir lorsque vous prenez TRURAPI. Si vous ressentez des effets secondaires qui ne font pas partie de cette liste, avisez votre professionnel de la santé.

Comme tous les médicaments, TRURAPI peut causer des effets secondaires chez un certain nombre de personnes. L'effet secondaire le plus courant de l'insuline est une faible glycémie (hypoglycémie). Lisez les conseils dans la section « Comment prendre TRURAPI ».

Effets secondaires signalés peu fréquemment (1 à 10 utilisateurs sur 1000)

Signes d'allergie

De l'urticaire et des éruptions cutanées peuvent apparaître.

Consultez immédiatement un professionnel de la santé :

- Si les signes d'allergie ci-dessus apparaissent; ou
- Si vous vous sentez mal de façon soudaine et éprouvez les symptômes suivants : sueurs, vomissements, difficulté à respirer, rythme cardiaque accéléré, étourdissements.

Vous pourriez être victime d'une réaction allergique très rare et très grave à TRURAPI ou à l'un de ses ingrédients (appelée *réaction allergique générale*). Consultez également la mise en garde dans la section « N'utilisez pas TRURAPI si ».

Troubles de la vue

Au début de votre insulinothérapie, il est possible que vous éprouviez des troubles de la vue, mais ils sont habituellement passagers.

Changements cutanés au point d'injection

Si vous injectez l'insuline trop souvent au même endroit, il peut se produire une perte de tissu adipeux sous-cutané (lipoatrophie) ou un épaissement du tissu adipeux sous-cutané (lipohypertrophie). L'accumulation d'une protéine appelée *amyloïde* peut également provoquer l'apparition de bosses sous la peau (amylose cutanée localisée). L'insuline injectée à cet endroit risque alors d'être moins efficace. En changeant d'endroit à chaque injection, on réduit le risque d'apparition de ce type de problèmes cutanés. Si vous remarquez que votre peau s'amincit ou s'épaissit au point d'injection, parlez-en à votre médecin ou à votre infirmière éducatrice en diabète. Ces réactions peuvent s'aggraver ou modifier l'absorption de l'insuline injectée à cet endroit.

Enflure des articulations

L'instauration de l'insulinothérapie peut entraîner une rétention d'eau qui se traduit par une enflure au niveau des chevilles et d'autres articulations.

Ce problème disparaît rapidement.

Rétinopathie diabétique (modifications du fond de l'œil)

Si vous êtes atteint de rétinopathie diabétique et que votre glycémie s'améliore très rapidement, la maladie pourrait s'aggraver. Discutez-en avec votre médecin.

Effets secondaires signalés rarement (moins de 1 utilisateur sur 10 000)

Neuropathie douloureuse (douleur reliée aux nerfs)

Si votre glycémie s'améliore très rapidement, vous pourriez éprouver une douleur reliée aux nerfs. Cette affection est appelée *neuropathie douloureuse aiguë* et est habituellement passagère.

Si les effets secondaires s'aggravent ou si vous présentez d'autres effets secondaires que ceux énumérés dans ce feuillet, veuillez en informer votre médecin, votre infirmière éducatrice en diabète ou votre pharmacien.

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 courrier, ou par télécopieur ;

ou

- en téléphonant sans frais au 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 TRURAPI doivent être conservées au réfrigérateur entre 2 et 8 °C.
- Ne pas congeler.
- Ne pas exposer à la chaleur excessive ni aux rayons du soleil.
- Le stylo et la cartouche de TRURAPI en cours d'utilisation ne doivent pas être réfrigérés, mais gardés à la température la plus fraîche possible (entre 15 et 30 °C), à l'abri des sources directes de chaleur et de lumière.
- Ne pas utiliser TRURAPI s'il a été congelé.
- Les cartouches utilisées ou non réfrigérées doivent être jetées après 28 jours, même si elles contiennent encore de l'insuline TRURAPI.

Inspection de la cartouche

La solution TRURAPI doit être limpide et incolore. N'UTILISEZ PAS une cartouche de TRURAPI 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 DE TRURAPI APRÈS LA DATE DE PÉREPTION FIGURANT 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.

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

Pour en savoir davantage au sujet de TRURAPI :

- 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 (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/base-donnees-produits-pharmaceutiques.html>), le site Web du fabricant www.sanofi.ca, ou peut être obtenu en téléphonant au 1 888 852-6887.

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

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

Dernière révision : 20 juillet 2022

RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT

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

TRURAPI® SoloSTAR® (stylo jetable prérempli)

Insuline asparte injectable

Lisez ce qui suit attentivement avant de prendre **TRURAPI** 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 de **TRURAPI**.

Pour toute question au sujet de ce médicament, communiquez avec votre médecin, votre infirmière éducatrice en diabète ou votre pharmacien.

Si les effets secondaires s'aggravent ou si vous présentez d'autres effets secondaires que ceux énumérés dans ce feuillet, veuillez en informer votre médecin, votre infirmière éducatrice en diabète ou votre pharmacien. Si vous éprouvez de la difficulté à lire ce feuillet, demandez à un membre de votre famille ou à un ami de vous aider.

TRURAPI est un médicament biologique biosimilaire (biosimilaire) au médicament biologique de référence NovoRapid®. 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 (taux de sucre trop bas dans le sang) est l'effet indésirable le plus fréquent de l'insuline, y compris de TRURAPI.
- Une réaction hypoglycémique ou hyperglycémique qui n'est pas prise en charge peut entraîner un évanouissement, un coma et même la mort.
- Il est recommandé à tous les patients diabétiques de surveiller leur glycémie.
- Tout changement d'insuline doit être effectué avec prudence et uniquement sous surveillance médicale. Il est possible que la dose doive être modifiée.
- TRURAPI doit être administré juste avant les repas en raison de sa rapidité d'action (le début du repas ne doit pas avoir lieu plus de 5 à 10 minutes après l'injection; consultez la section « Comment prendre TRURAPI »).
- N'injectez jamais l'insuline directement dans une veine.
- TRURAPI ne doit être utilisé que s'il est limpide et incolore.

Pourquoi TRURAPI est-il utilisé?

- Le traitement des patients atteints de diabète sucré qui ont besoin d'insuline pour maîtriser l'hyperglycémie (taux de sucre trop élevé dans le sang).

Comment TRURAPI agit-il?

- TRURAPI est un analogue de l'insuline utilisé pour traiter le diabète.
- TRURAPI commence à faire baisser votre glycémie de 10 à 20 minutes après son administration. Il exerce son effet maximal entre 1 et 3 heures après l'injection, et la durée de son effet est de 3 à 5 heures. En raison de sa courte durée d'action, TRURAPI doit normalement être utilisé avec des préparations d'insuline à action intermédiaire ou à action prolongée.

Quels sont les ingrédients dans TRURAPI?

Ingrédients médicinaux : insuline asparte

Ingrédients non médicinaux : acide chlorhydrique, chlorure de sodium, chlorure de zinc, eau pour injection, hydroxyde de sodium, métacrésol, phénol, polysorbate 20

TRURAPI est disponible sous les formes posologiques suivantes :

Solution pour injection à 100 unités/mL

Ne prenez pas TRURAPI si :

- Vous sentez venir une réaction hypoglycémique (taux de sucre trop bas). Consultez la section « Quels sont les effets secondaires qui pourraient être associés à TRURAPI? » pour obtenir de plus amples renseignements sur l'hypoglycémie.
- Vous êtes allergique (hypersensible) à l'insuline asparte, au métacrésol ou à tout autre ingrédient que contient cette insuline. Surveillez l'apparition de signes d'une réaction allergique (consultez la section « Quels sont les effets secondaires qui pourraient être associés à TRURAPI? »).
- Le dispositif d'injection d'insuline TRURAPI ou Sanofi qui contient la cartouche, ou le stylo JuniorSTAR ou AllStar PRO, est tombé, a été endommagé ou a été écrasé, car il existe un risque de fuite d'insuline.
- L'insuline n'a pas été entreposée correctement ou a été congelée (consultez la section « Comment conserver TRURAPI »).
- L'insuline n'a pas une apparence limpide et incolore.

Par mesure de précaution, ayez toujours avec vous un stylo TRURAPI SoloSTAR et des aiguilles de rechange au cas où le stylo ne fonctionnerait pas.

Consultez votre professionnel de la santé avant de prendre TRURAPI, 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 éprouvez des problèmes aux reins, au foie, aux glandes surrénales, à la glande thyroïde ou à l'hypophyse. Votre médecin pourrait décider de modifier votre dose d'insuline.
- Si vous consommez de l'alcool (y compris du vin et de la bière). Vos besoins en insuline pourraient changer en raison de la hausse ou de la baisse de votre glycémie.
- Si vous avez une infection, faites de la fièvre ou avez subi une intervention chirurgicale, car vous pourriez avoir besoin de plus d'insuline que d'habitude.
- Si vous avez la diarrhée, êtes pris de vomissements ou mangez moins que d'habitude, car vous pourriez avoir besoin de moins d'insuline que d'habitude.
- Si vous faites plus d'exercice que d'habitude ou vous dérogez à votre alimentation habituelle.
- Si vous êtes malade, auquel cas vous devez continuer à prendre votre insuline. Vos besoins en insuline pourraient toutefois changer.
- Si vous partez à l'étranger : les voyages vers des destinations qui se situent dans un autre fuseau horaire peuvent avoir une incidence sur vos besoins en insuline et sur le moment où vous devez effectuer vos injections. Consultez votre médecin si tel est votre cas.
- Si vous êtes enceinte ou prévoyez le devenir, ou si vous allaitez. Consultez votre médecin si tel est votre cas.
- Si vous conduisez un véhicule ou utilisez des outils ou de la machinerie, auxquels cas vous devez porter attention aux symptômes d'une hypoglycémie. Pendant une réaction hypoglycémique, votre capacité de vous concentrer et de réagir est réduite. N'oubliez pas cette mise en garde dans toutes les situations qui pourraient représenter un risque pour vous ou les autres, par exemple la conduite

d'un véhicule ou l'utilisation de machines. Ne conduisez jamais un véhicule et n'utilisez jamais de la machinerie si les symptômes précurseurs d'une hypoglycémie se manifestent.

Discutez avec votre médecin pour savoir si vous devriez cesser de conduire un véhicule ou d'utiliser de la machinerie, en particulier si vous présentez fréquemment des réactions hypoglycémiques ou avez de la difficulté à en reconnaître les symptômes.

Autres mises en garde à connaître :

Avant de partir en voyage, consultez votre médecin ou votre pharmacien sur la disponibilité de TRURAPI dans le ou les pays que vous visiterez. Si vous le pouvez, apportez suffisamment de TRURAPI pour toute la durée du séjour.

Les thiazolidinediones (classe d'antidiabétiques oraux) prises en association avec de l'insuline peuvent augmenter le risque d'œdème (rétention d'eau/enflure des membres inférieurs) et d'insuffisance cardiaque. Avisez votre médecin dès que vous présentez une enflure localisée (œdème) ou les signes d'une insuffisance cardiaque, comme un essoufflement.

L'hypokaliémie (faible taux sanguin de potassium) est l'un des effets secondaires possibles de toute insulinothérapie. Il se peut que vous couriez un risque plus élevé d'hypokaliémie si vous prenez un médicament pour abaisser le taux de potassium dans votre sang ou si vous perdez du potassium (par exemple, lors d'une diarrhée).

TRURAPI a un début d'action rapide. Par conséquent, une hypoglycémie peut survenir plus rapidement après une injection de cette insuline qu'avec l'insuline humaine soluble.

TRURAPI peut causer des changements cutanés au point d'injection. Il est important d'alterner les points d'injection afin de prévenir les problèmes cutanés comme l'apparition de bosses sous la peau. De plus, l'insuline injectée à cet endroit risque alors d'être moins efficace (voir la section « Comment prendre TRURAPI »). Si vous faites actuellement vos injections dans une région qui présentent des bosses, communiquez avec votre professionnel de la santé avant de commencer à faire vos injections à un autre endroit. Un changement soudain de région d'injection peut causer une hypoglycémie. Votre professionnel de la santé pourrait vous recommander de surveiller votre glycémie de plus près et d'ajuster votre dose d'insuline ou de vos autres médicaments antidiabétiques.

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 de médecine douce.

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

Certains médicaments ont un effet sur la façon dont le glucose agit dans votre organisme et peuvent influencer vos besoins en insuline. Vous trouverez ci-dessous la liste des médicaments les plus susceptibles d'avoir un effet sur votre insulinothérapie. Avisez votre médecin, votre infirmière éducatrice en diabète ou votre pharmacien des médicaments que vous prenez ou que vous avez pris récemment, y compris les médicaments en vente libre. En particulier, vous devez avertir votre médecin si vous prenez l'un des médicaments mentionnés ci-dessous qui ont un effet sur votre glycémie.

Si vous prenez l'un des médicaments suivants, votre glycémie pourrait chuter (hypoglycémie) :

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

- Inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (inhibiteurs de l'ECA; utilisés pour traiter certains problèmes cardiaques ou l'hypertension)
- Salicylés tels qu'Aspirine® (utilisés pour soulager la douleur et faire baisser la fièvre)
- Stéroïdes anabolisants (comme la testostérone)
- Sulfamides (antibiotiques utilisés pour traiter les infections)

Si vous prenez l'un des médicaments suivants, votre glycémie pourrait augmenter (hyperglycémie) :

- Contraceptifs oraux (la pilule)
- Diurétiques thiazidiques (utilisés pour traiter l'hypertension ou la rétention d'eau excessive)
- Glucocorticoïdes (notamment la cortisone utilisée pour traiter une inflammation)
- Hormones thyroïdiennes (utilisées pour traiter les troubles de la thyroïde)
- Substances sympathomimétiques (notamment l'épinéphrine [adrénaline] ou le salbutamol et la terbutaline utilisés pour traiter l'asthme)
- Hormone de croissance (médicament stimulant la croissance squelettique et somatique, et exerçant une grande influence sur les processus métaboliques du corps)
- Danazol (médicament agissant sur l'ovulation)

L'octréotide et le lanréotide (utilisés pour le traitement de l'acromégalie, un trouble hormonal rare qui se manifeste généralement chez les adultes d'âge moyen et qui est causé par la production excessive de l'hormone de croissance par l'hypophyse) peuvent faire augmenter ou diminuer votre glycémie.

Les bêta-bloquants (utilisés pour traiter l'hypertension) peuvent diminuer ou supprimer les symptômes avant-coureurs qui vous aident à reconnaître une hypoglycémie.

Comment prendre TRURAPI :

Vous devez mesurer régulièrement votre glycémie.

Discutez de vos besoins en insuline avec votre médecin et votre infirmière éducatrice en diabète. Ne changez pas d'insuline à moins que votre médecin ne vous dise de le faire. Suivez attentivement les conseils de votre équipe soignante. Le présent feuillet ne donne que des directives d'ordre général.

Si votre médecin vous a fait changer de type ou de marque d'insuline, il devra peut-être ajuster votre dose.

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

- Vérifiez votre étiquette d'insuline chaque fois que vous vous administrez votre injection, afin de vous assurer que vous utilisez la bonne insuline.
- TRURAPI se présente sous la forme d'un stylo injecteur jetable prérempli SoloSTAR que vous devez utiliser pour vous administrer TRURAPI. Le compteur de doses sur votre stylo montre votre dose de TRURAPI. Ne modifiez en aucun cas la dose à moins que votre professionnel de la santé ne vous dise de le faire.
- TRURAPI est injecté sous la peau (par voie sous-cutanée). Vous devez faire vos injections sur le devant des cuisses, le haut des bras, les fesses ou le ventre (abdomen);
- Vous devez faire la rotation des points d'injection dans une même région d'injection (abdomen, cuisses, fesses ou partie supérieure des bras) d'une injection à l'autre. Cela aidera à prévenir l'amincissement ou l'épaississement de la peau ou l'apparition de bosses à cet endroit

(consultez la section « Quels sont les effets secondaires qui pourraient être associés à TRURAPI? »);

- Ne faites pas chaque injection exactement au même endroit;
- **N'injectez pas** le médicament là où la peau présente des creux ou des bosses ou est épaissie;
- **N'injectez pas** le médicament sur une peau sensible, meurtrie, écailleuse ou dure, ni en présence d'une cicatrice ou d'une blessure;
- Ne vous injectez pas TRURAPI dans une veine (par voie intraveineuse);
- **Gardez TRURAPI et tous les autres médicaments hors de la portée des enfants.**

TRURAPI 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 de TRURAPI 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.**
- ✗ Le stylo injecteur est conçu pour n'être utilisé que par 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.
- ✓ Emportez toujours un stylo injecteur et des aiguilles de rechange en cas de perte ou de bris.

Le compteur de dose du stylo injecteur représente le nombre d'unités de TRURAPI 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 doses 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 réduit également au minimum le risque de contamination et d'infection.

Lisez attentivement le mode d'emploi du stylo prérempli TRURAPI SoloSTAR inclus dans l'emballage et utilisez le stylo injecteur tel qu'il est indiqué. 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 de confondre TRURAPI et d'autres insulines, vérifiez l'étiquette sur votre stylo injecteur TRURAPI 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.** La solution TRURAPI doit être limpide et incolore, et ne renfermer aucune particule visible. 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 TRURAPI 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 TRURAPI 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 de TRURAPI SoloSTAR pour vous assurer que la bonne dose de TRURAPI 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.** Il n'y a pas de différence en ce qui concerne l'absorption de TRURAPI entre les régions d'injection sous-cutanées de l'abdomen, des cuisses, des fesses ou des bras.
 - N'OUBLIEZ PAS de faire la rotation des points d'injection dans une même région d'injection (abdomen, cuisses, fesses ou partie supérieure des bras) d'une injection à l'autre.
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 la santé.** N'appuyez pas tout de suite sur 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 doses 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 de TRURAPI 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 selon les directives de votre professionnel de la santé ou des autorités locales.
17. **Remettez le capuchon du stylo en place.** Ne remettez pas le stylo au réfrigérateur.

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 de TRURAPI 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 de TRURAPI que vous prenez sont les suivants : maladie, grossesse, médicaments, activité physique et voyages.

TRURAPI doit être administré juste avant les repas en raison de sa rapidité d'action (le début du repas ne doit pas avoir lieu plus de 5 à 10 minutes après l'injection). Au besoin, TRURAPI peut être administré immédiatement après le repas plutôt qu'avant celui-ci.

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.

Les symptômes avant-coureurs d'une hypoglycémie peuvent survenir soudainement et comprendre les suivants : sueurs froides, peau pâle et froide au toucher, maux de tête, rythme cardiaque accéléré, nausées, faim excessive, troubles temporaires de la vision, somnolence, fatigue et faiblesse inhabituelles, nervosité ou tremblements, sentiment d'angoisse, confusion et difficulté à se concentrer.

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 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.

Informez votre famille, vos amis et vos collègues immédiats de ce qu'ils doivent faire si vous perdez connaissance, c'est-à-dire vous tourner sur le côté et demander immédiatement une assistance médicale. Ils ne doivent pas vous donner à manger ni à boire; vous risqueriez de vous étouffer.

- Si une hypoglycémie grave n'est pas traitée, elle peut provoquer des lésions cérébrales (temporaires ou permanentes) et même la mort.
- Si une hypoglycémie vous fait perdre connaissance, ou si vous présentez souvent des épisodes d'hypoglycémie, parlez-en à votre médecin. Vous devrez peut-être modifier vos doses d'insuline et

les heures auxquelles vous les prenez, la quantité de nourriture que vous ingérez ou la quantité d'exercice que vous faites.

Utilisation de glucagon

Vous pouvez reprendre connaissance plus rapidement si une personne, à qui on a expliqué la façon de procéder, vous administre une injection de glucagon. Si vous recevez une injection de glucagon, vous devrez prendre du glucose ou une collation riche en sucre dès que vous reprendrez connaissance. Si vous ne réagissez pas à l'administration de glucagon, vous devrez être traité à l'hôpital. Communiquez avec votre médecin ou le service d'urgence d'un hôpital après avoir reçu une injection de glucagon afin de déterminer la cause de cette hypoglycémie et d'éviter que cela ne se reproduise.

Si vous pensez que vous ou une personne dont vous vous occupez avez pris trop de TRURAPI, 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.

Causes d'une hyperglycémie

Vous êtes en état d'hyperglycémie lorsque votre glycémie devient trop élevée.

Cela peut se produire :

- Si vous oubliez de prendre votre insuline.
- Si, à maintes reprises, vous prenez des doses insuffisantes d'insuline.
- Si vous mangez plus que d'habitude.
- Si vous faites moins d'exercice que d'habitude.

Les symptômes avant-coureurs apparaissent de façon graduelle. Voici quelques-uns de ces symptômes : augmentation de la fréquence d'évacuation des urines, sensation de soif, perte d'appétit, nausées ou vomissements, somnolence ou fatigue, peau rouge et sèche, bouche sèche et haleine fruitée (odeur d'acétone).

Ces symptômes peuvent indiquer la présence d'une affection très grave appelée *acidocétose diabétique*. Si celle-ci n'est pas traitée, elle peut provoquer un coma diabétique et la mort.

Si vous présentez l'un ou l'autre de ces symptômes, mesurez votre glycémie; si vous le pouvez, vérifiez s'il y a des corps cétoniques dans votre urine, puis consultez sans délai un professionnel de la santé.

Quels sont les effets secondaires qui pourraient être associés à TRURAPI?

Voici certains des effets secondaires possibles que vous pourriez ressentir lorsque vous prenez TRURAPI. Si vous ressentez des effets secondaires qui ne font pas partie de cette liste, avisez votre professionnel de la santé.

Comme tous les médicaments, TRURAPI peut causer des effets secondaires chez un certain nombre de personnes. L'effet secondaire le plus courant de l'insuline est une faible glycémie (hypoglycémie). Lisez les conseils dans la section « Comment prendre TRURAPI ».

Effets secondaires signalés peu fréquemment (1 à 10 utilisateurs sur 1 000)

Signes d'allergie

De l'urticaire et des éruptions cutanées peuvent apparaître.

Consultez immédiatement un professionnel de la santé :

- Si les signes d'allergie ci-dessus apparaissent; ou

- Si vous vous sentez mal de façon soudaine et éprouvez les symptômes suivants : sueurs, vomissements, difficulté à respirer, rythme cardiaque accéléré, étourdissements.

Vous pourriez être victime d'une réaction allergique très rare et très grave à TRURAPI ou à l'un de ses ingrédients (appelée *réaction allergique générale*). Consultez également la mise en garde dans la section « N'utilisez pas TRURAPI si ».

Troubles de la vue

Au début de votre insulinothérapie, il est possible que vous éprouviez des troubles de la vue, mais ils sont habituellement passagers.

Changements cutanés au point d'injection

Si vous injectez l'insuline trop souvent au même endroit, il peut se produire une perte de tissu adipeux sous-cutané (lipoatrophie) ou un épaissement du tissu adipeux sous-cutané (lipohypertrophie). L'accumulation d'une protéine appelée *amyloïde* peut également provoquer l'apparition de bosses sous la peau (amylose cutanée localisée). L'insuline injectée à cet endroit risque alors d'être moins efficace. En changeant d'endroit à chaque injection, on réduit le risque d'apparition de ce type de problèmes cutanés. Si vous remarquez que votre peau s'amincit ou s'épaissit au point d'injection, parlez-en à votre médecin ou à votre infirmière éducatrice en diabète. Ces réactions peuvent s'aggraver ou modifier l'absorption de l'insuline injectée à cet endroit.

Enflure des articulations

L'instauration de l'insulinothérapie peut entraîner une rétention d'eau qui se traduit par une enflure au niveau des chevilles et d'autres articulations.

Ce problème disparaît rapidement.

Rétinopathie diabétique (modifications du fond de l'œil)

Si vous êtes atteint de rétinopathie diabétique et que votre glycémie s'améliore très rapidement, la maladie pourrait s'aggraver. Discutez-en avec votre médecin.

Effets secondaires signalés rarement (moins de 1 utilisateur sur 10 000)

Neuropathie douloureuse (douleur reliée aux nerfs)

Si votre glycémie s'améliore très rapidement, vous pourriez éprouver une douleur reliée aux nerfs. Cette affection est appelée *neuropathie douloureuse aiguë* et est habituellement passagère.

Si les effets secondaires s'aggravent ou si vous éprouvez d'autres effets secondaires que ceux énumérés dans le présent feuillet, veuillez en informer votre médecin, votre infirmière éducatrice en diabète ou votre pharmacien.

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 courrier, ou par télécopieur ;

ou

- en téléphonant sans frais au 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 stylos préremplis TRURAPI SoloSTAR doivent être conservés au réfrigérateur entre 2 et 8 °C.
- Ne pas congeler.
- Ne pas exposer à la chaleur excessive ni aux rayons du soleil.
- Le stylo prérempli TRURAPI SoloSTAR en cours d'utilisation ne doit pas être réfrigéré, mais gardé à la température la plus fraîche possible (entre 15 et 30 °C), à l'abri des sources directes de chaleur et de lumière.
- Ne pas utiliser TRURAPI SoloSTAR s'il a été congelé.
- Les stylos préremplis utilisés ou non réfrigérés doivent être jetés après 28 jours, même s'ils contiennent encore de l'insuline TRURAPI.

Inspection du stylo prérempli

La solution TRURAPI doit être limpide et incolore. N'UTILISEZ PAS TRURAPI 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 prérempli 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 TRURAPI SOLOSTAR APRÈS LA DATE DE PÉREPTION FIGURANT 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.

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

Pour en savoir davantage au sujet de TRURAPI :

- 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 (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/base-donnees-produits-pharmaceutiques.html>), le site Web du fabricant www.sanofi.ca, ou peut être obtenu en téléphonant au 1 888 852-6887.

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

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

Dernière révision : 20 juillet 2022

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

RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT

Fioles TRURAPI®

Insuline asparte injectable

Lisez ce qui suit attentivement avant de prendre **TRURAPI** 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 de **TRURAPI**.

Pour toute question au sujet de ce médicament, communiquez avec votre médecin, votre infirmière éducatrice en diabète ou votre pharmacien.

Si les effets secondaires s'aggravent ou si vous présentez d'autres effets secondaires que ceux énumérés dans ce feuillet, veuillez en informer votre médecin, votre infirmière éducatrice en diabète ou votre pharmacien. Si vous éprouvez de la difficulté à lire ce feuillet, demandez à un membre de votre famille ou à un ami de vous aider.

TRURAPI est un médicament biologique similaire (biosimilaire) au médicament biologique de référence NovoRapid®. 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 (taux de sucre trop bas dans le sang) est l'effet indésirable le plus fréquent de l'insuline, y compris de TRURAPI.
- Une réaction hypoglycémique ou hyperglycémique qui n'est pas prise en charge peut entraîner un évanouissement, un coma et même la mort.
- Il est recommandé à tous les patients diabétiques de surveiller leur glycémie.
- Tout changement d'insuline doit être effectué avec prudence et uniquement sous surveillance médicale. Il est possible que la dose doive être modifiée.
- TRURAPI doit être administré juste avant les repas en raison de sa rapidité d'action (le début du repas ne doit pas avoir lieu plus de 5 à 10 minutes après l'injection; consultez la section « Comment prendre TRURAPI »).
- N'injectez jamais l'insuline directement dans une veine.
- TRURAPI ne doit être utilisé que s'il est limpide et incolore.

Pour quoi TRURAPI est-il utilisé?

- Le traitement des patients atteints de diabète sucré qui ont besoin d'insuline pour maîtriser l'hyperglycémie (taux de sucre trop élevé dans le sang).

Comment TRURAPI agit-il?

- TRURAPI est un analogue de l'insuline utilisé pour traiter le diabète.
- TRURAPI commence à faire baisser votre glycémie de 10 à 20 minutes après son administration. Il exerce son effet maximal entre 1 et 3 heures après l'injection, et la durée de son effet est de 3 à 5 heures. En raison de sa courte durée d'action, TRURAPI doit normalement être utilisé avec des préparations d'insuline à action intermédiaire ou à action prolongée.

- De plus, TRURAPI peut être administré par perfusion sous-cutanée continue à l'aide d'une pompe à insuline.

Quels sont les ingrédients dans TRURAPI?

Ingrédients médicinaux : insuline asparte

Ingrédients non médicinaux : acide chlorhydrique, chlorure de sodium, chlorure de zinc, eau pour injection, hydroxyde de sodium, métacrésol, phénol, polysorbate 20

TRURAPI est disponible sous les formes posologiques suivantes :

Solution pour injection à 100 unités/mL

Ne prenez pas TRURAPI si :

- Vous sentez venir une réaction hypoglycémique (taux de sucre trop bas). Consultez la section « Quels sont les effets secondaires qui pourraient être associés à TRURAPI? » pour obtenir de plus amples renseignements sur l'hypoglycémie.
- Vous êtes allergique (hypersensible) à l'insuline asparte, au métacrésol ou à tout autre ingrédient que contient cette insuline. Surveillez l'apparition de signes d'une réaction allergique (consultez la section « Quels sont les effets secondaires qui pourraient être associés à TRURAPI? »).
- Le bouchon de protection est lâche ou absent. Chaque fiole est munie d'un capuchon protecteur en aluminium recouvert d'un opercule détachable. Si la fiole n'est pas en parfait état au moment où vous la recevez, retournez-la à votre pharmacien.
- L'insuline n'a pas été entreposée correctement ou a été congelée (consultez la section « Comment conserver TRURAPI »).
- L'insuline n'a pas une apparence limpide et incolore.

Consultez votre professionnel de la santé avant de prendre TRURAPI, 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 éprouvez des problèmes aux reins, au foie, aux glandes surrénales, à la glande thyroïde ou à l'hypophyse. Votre médecin pourrait décider de modifier votre dose d'insuline.
- Si vous consommez de l'alcool (y compris du vin et de la bière). Vos besoins en insuline pourraient changer en raison de la hausse ou de la baisse de votre glycémie.
- Si vous avez une infection, faites de la fièvre ou avez subi une intervention chirurgicale, car vous pourriez avoir besoin de plus d'insuline que d'habitude.
- Si vous avez la diarrhée, êtes pris de vomissements ou mangez moins que d'habitude, car vous pourriez avoir besoin de moins d'insuline que d'habitude.
- Si vous faites plus d'exercice que d'habitude ou vous dérogez à votre alimentation habituelle.
- Si vous êtes malade, auquel cas vous devez continuer à prendre votre insuline. Vos besoins en insuline pourraient toutefois changer.
- Si vous partez à l'étranger : les voyages vers des destinations qui se situent dans un autre fuseau horaire peuvent avoir une incidence sur vos besoins en insuline et sur le moment où vous devez effectuer vos injections. Consultez votre médecin si tel est votre cas.
- Si vous êtes enceinte ou prévoyez le devenir, ou si vous allaitez. Consultez votre médecin si tel est votre cas.
- Si vous conduisez un véhicule ou utilisez des outils ou de la machinerie, auxquels cas vous devez porter attention aux symptômes d'une hypoglycémie. Pendant une réaction hypoglycémique, votre capacité de vous concentrer et de réagir est réduite. N'oubliez pas cette mise en garde dans toutes les situations qui pourraient représenter un risque pour vous ou les autres, par exemple la conduite

d'un véhicule ou l'utilisation de machines. Ne conduisez jamais un véhicule et n'utilisez jamais de la machinerie si les symptômes précurseurs d'une hypoglycémie se manifestent.

Discutez avec votre médecin pour savoir si vous devriez cesser de conduire un véhicule ou d'utiliser de la machinerie, en particulier si vous présentez fréquemment des réactions hypoglycémiques ou avez de la difficulté à en reconnaître les symptômes.

Avant de partir en voyage, consultez votre médecin ou votre pharmacien sur la disponibilité de TRURAPI dans le ou les pays que vous visiterez. Si vous le pouvez, apportez suffisamment de TRURAPI pour toute la durée du séjour.

Les thiazolidinediones (classe d'antidiabétiques oraux) prises en association avec de l'insuline peuvent augmenter le risque d'œdème (rétention d'eau/enflure des membres inférieurs) et d'insuffisance cardiaque. Avisez votre médecin dès que vous présentez une enflure localisée (œdème) ou les signes d'une insuffisance cardiaque, comme un essoufflement.

L'hypokaliémie (faible taux sanguin de potassium) est l'un des effets secondaires possibles de toute insulinothérapie. Il se peut que vous couriez un risque plus élevé d'hypokaliémie si vous prenez un médicament pour abaisser le taux de potassium dans votre sang ou si vous perdez du potassium (par exemple, lors d'une diarrhée).

TRURAPI a un début d'action rapide. Par conséquent, une hypoglycémie peut survenir plus rapidement après une injection de cette insuline qu'avec l'insuline humaine soluble.

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 de médecine douce.

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

Certains médicaments ont un effet sur la façon dont le glucose agit dans votre organisme et peuvent influencer vos besoins en insuline. Vous trouverez ci-dessous la liste des médicaments les plus susceptibles d'avoir un effet sur votre insulinothérapie. Avisez votre médecin, votre infirmière éducatrice en diabète ou votre pharmacien des médicaments que vous prenez ou que vous avez pris récemment, y compris les médicaments en vente libre. En particulier, vous devez avertir votre médecin si vous prenez l'un des médicaments mentionnés ci-dessous qui ont un effet sur votre glycémie.

Si vous prenez l'un des médicaments suivants, votre glycémie pourrait chuter (hypoglycémie) :

- Autres médicaments pour le traitement du diabète
- Inhibiteurs de la monoamine oxydase (IMAO; utilisés pour le traitement de la dépression)
- Bêta-bloquants (utilisés pour traiter l'hypertension)
- Inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (inhibiteurs de l'ECA; utilisés pour traiter certains problèmes cardiaques ou l'hypertension)
- Salicylés tels qu'Aspirin® (utilisés pour soulager la douleur et faire baisser la fièvre)
- Stéroïdes anabolisants (comme la testostérone)
- Sulfamides (antibiotiques utilisés pour traiter les infections)

Si vous prenez l'un des médicaments suivants, votre glycémie pourrait augmenter (hyperglycémie) :

- Contraceptifs oraux (la pilule)
- Diurétiques thiazidiques (utilisés pour traiter l'hypertension ou la rétention d'eau excessive)
- Glucocorticoïdes (notamment la cortisone utilisée pour traiter une inflammation)
- Hormones thyroïdiennes (utilisées pour traiter les troubles de la thyroïde)

- Substances sympathomimétiques (notamment l'épinéphrine [adrénaline] ou le salbutamol et la terbutaline utilisés pour traiter l'asthme)
- Hormone de croissance (médicament stimulant la croissance squelettique et somatique, et exerçant une grande influence sur les processus métaboliques du corps)
- Danazol (médicament agissant sur l'ovulation)

L'octréotide et le lanréotide (utilisés pour le traitement de l'acromégalie, un trouble hormonal rare qui se manifeste généralement chez les adultes d'âge moyen et qui est causé par la production excessive de l'hormone de croissance par l'hypophyse) peuvent faire augmenter ou diminuer votre glycémie.

Les bêta-bloquants (utilisés pour traiter l'hypertension) peuvent diminuer ou supprimer les symptômes avant-coureurs qui vous aident à reconnaître une hypoglycémie.

Comment prendre TRURAPI :

Vous devez mesurer régulièrement votre glycémie.

Discutez de vos besoins en insuline avec votre médecin et votre infirmière éducatrice en diabète. Ne changez pas d'insuline à moins que votre médecin ne vous dise de le faire. Suivez attentivement les conseils de votre équipe soignante. Le présent feuillet ne donne que des directives d'ordre général.

Si votre médecin vous a fait changer de type ou de marque d'insuline, il devra peut-être ajuster votre dose.

La fiole de 10 mL de TRURAPI peut être employée pour la perfusion sous-cutanée continue d'insuline (PSCI) à l'aide d'une pompe à insuline. TRURAPI peut aussi être administré par voie intraveineuse par des professionnels de la santé sous la supervision étroite d'un médecin.

Utilisez TRURAPI exactement comme votre professionnel de la santé vous indique de le faire. Votre professionnel de la santé doit vous dire quelle quantité de TRURAPI utiliser et quand l'administrer.

- Vérifiez votre étiquette d'insuline chaque fois que vous vous administrez votre injection, afin de vous assurer que vous utilisez la bonne insuline;
- **Ne modifiez en aucun cas** la dose à moins que votre professionnel de la santé ne vous dise de le faire;
- TRURAPI est injecté sous la peau (par voie sous-cutanée);
- Vous devez faire la rotation des points d'injection dans une même région d'injection (abdomen, cuisses, fesses ou partie supérieure des bras) d'une injection à l'autre;
- **Ne faites pas** chaque injection exactement au même endroit;
- **Ne vous injectez pas** TRURAPI dans une veine (par voie intraveineuse);
- **Gardez TRURAPI et tous les autres médicaments hors de la portée des enfants.**

TRURAPI 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 fioles de TRURAPI 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 FIOLES DE TRURAPI POUR :

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

- ✗ La fiole de TRURAPI est conçue pour n'être utilisée que par un seul patient. Ne la partagez avec personne, y compris avec d'autres membres de votre famille. Ne l'utilisez pas pour plusieurs patients.
- ✓ Changez d'aiguille avant chaque injection pour éviter toute contamination.
- ✓ Les aiguilles et les seringues ne doivent servir à personne d'autre que vous.

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

Ne réutilisez pas l'aiguille. Une nouvelle aiguille stérile doit être fixée à la seringue 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 réduit également au minimum le risque de contamination et d'infection.

Technique d'injection

Fiole de Trurapi contenant de l'insuline aspartate

- 1 Aspirez dans la seringue une quantité d'air égale à la dose d'insuline à injecter, puis injectez-la dans la fiole.
- 2 Tournez la fiole et la seringue à l'envers et prélevez la dose d'insuline prescrite dans la seringue. Retirez l'aiguille de la fiole, expulsez l'air de la seringue et vérifiez que vous avez bien la bonne dose.

Comment injecter Trurapi

- Injectez l'insuline sous votre peau en appliquant la méthode conseillée par votre médecin ou votre infirmière.
- Laissez l'aiguille sous la peau pendant au moins 6 secondes afin de vous assurer que toute la dose d'insuline a bel et bien été administrée.
- Jetez l'aiguille après chaque injection.

Administration à l'aide d'une pompe à perfusion

Trurapi ne doit jamais être mélangé à une autre insuline lorsqu'il est administré à l'aide d'une pompe.

Suivez les instructions et les recommandations de votre médecin concernant l'administration de Trurapi au moyen d'une pompe. Pour pouvoir utiliser Trurapi avec une pompe, vous devez d'abord avoir reçu une formation complète sur son mode d'emploi et sur la conduite à tenir en cas de maladie, d'hyperglycémie ou d'hypoglycémie, ou de défaillance de la pompe.

- Avant de fixer une nouvelle aiguille, lavez-vous les mains à l'eau et au savon. Lavez aussi à l'eau et au savon la zone de la peau où l'aiguille sera insérée afin d'éviter toute infection à cet endroit.
- Lorsque vous remplissez un nouveau réservoir, assurez-vous qu'il ne reste pas de grosses bulles d'air dans la seringue ni dans la tubulure.
- Le nécessaire à perfusion (tubulure et aiguille) doit être changé conformément aux instructions fournies par son fabricant.

Pour que vous tiriez profit de la perfusion d'insuline et détectiez une défaillance possible de la pompe à insuline, il est recommandé de mesurer votre glycémie régulièrement.

Que faire en cas de défaillance de la pompe à insuline

Vous devez toujours avoir à votre disposition une autre méthode d'administration de votre insuline par voie sous-cutanée au cas où votre pompe à insuline ne fonctionnerait pas bien.

L'injection d'insuline au mauvais endroit ou d'une 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 de TRURAPI 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 de TRURAPI que vous prenez sont les suivants : maladie, grossesse, médicaments, activité physique et voyages.

TRURAPI doit être administré juste avant les repas en raison de sa rapidité d'action (le début du repas ne doit pas avoir lieu plus de 5 à 10 minutes après l'injection). Au besoin, TRURAPI peut être administré immédiatement après le repas plutôt qu'avant celui-ci.

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.

Les symptômes avant-coureurs d'une hypoglycémie peuvent survenir soudainement et comprendre les suivants : sueurs froides, peau pâle et froide au toucher, maux de tête, rythme cardiaque accéléré, nausées, faim excessive, troubles temporaires de la vision, somnolence, fatigue et faiblesse inhabituelles, nervosité ou tremblements, sentiment d'anxiété, confusion et difficulté à se concentrer.

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 bonbons à la menthe 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 des glucides par voie orale ou qui sont inconscients doivent recevoir une solution de glucose par voie intraveineuse dans un établissement médical ou une injection de glucagon (intramusculaire ou sous-cutanée). Dès que le patient a repris connaissance, il doit prendre des glucides par voie orale.

Informez votre famille, vos amis et vos collègues immédiats de ce qu'ils doivent faire si vous perdez connaissance, c'est-à-dire vous tourner sur le côté et demander immédiatement une assistance médicale. Ils ne doivent pas vous donner à manger ni à boire; vous risqueriez de vous étouffer.

- Si une hypoglycémie grave n'est pas traitée, elle peut provoquer des lésions cérébrales (temporaires ou permanentes) et même la mort.
- Si une hypoglycémie vous fait perdre connaissance, ou si vous présentez souvent des épisodes d'hypoglycémie, parlez-en à votre médecin. Vous devrez peut-être modifier vos doses d'insuline et les heures auxquelles vous les prenez, la quantité de nourriture que vous ingérez ou la quantité d'exercice que vous faites.

Utilisation de glucagon

Vous pouvez reprendre connaissance plus rapidement si une personne, à qui on a expliqué la façon de procéder, vous administre une injection de glucagon. Si vous recevez une injection de glucagon, vous devrez prendre du glucose ou une collation riche en sucre dès que vous reprendrez connaissance. Si vous ne réagissez pas à l'administration de glucagon, vous devrez être traité à l'hôpital. Communiquez avec votre médecin ou le service d'urgence d'un hôpital après avoir reçu une injection de glucagon afin de déterminer la cause de cette hypoglycémie et d'éviter que cela ne se reproduise.

Si vous pensez avoir pris trop de TRURAPI, 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.

Causes d'une hyperglycémie :

Vous êtes en état d'hyperglycémie lorsque votre glycémie devient trop élevée.

Cela peut se produire :

- Si vous oubliez de prendre votre insuline.
- Si, à maintes reprises, vous prenez des doses insuffisantes d'insuline.
- Si vous mangez plus que d'habitude.
- Si vous faites moins d'exercice que d'habitude.

Les symptômes avant-coureurs apparaissent de façon graduelle. Voici quelques-uns de ces symptômes : augmentation de la fréquence d'évacuation des urines, sensation de soif, perte d'appétit, nausées ou vomissements, somnolence ou fatigue, peau rouge et sèche, bouche sèche et haleine fruitée (odeur d'acétone).

Ces symptômes peuvent indiquer la présence d'une affection très grave appelée *acidocétose diabétique*. Si celle-ci n'est pas traitée, elle peut provoquer un coma diabétique et la mort.

Si vous présentez l'un ou l'autre de ces symptômes, mesurez votre glycémie; si vous le pouvez, vérifiez s'il y a des corps cétoniques dans votre urine, puis consultez sans délai un professionnel de la santé.

Quels sont les effets secondaires qui pourraient être associés à TRURAPI?

Voici certains des effets secondaires possibles que vous pourriez ressentir lorsque vous prenez TRURAPI. Si vous ressentez des effets secondaires qui ne font pas partie de cette liste, avisez votre professionnel de la santé.

Comme tous les médicaments, TRURAPI peut causer des effets secondaires chez un certain nombre de personnes. L'effet secondaire le plus courant de l'insuline est une faible glycémie (hypoglycémie). Lisez les conseils dans la section « Comment prendre TRURAPI ».

Effets secondaires signalés peu fréquemment (de 1 à 10 utilisateurs sur 1000)

Signes d'allergie

De l'urticaire et des éruptions cutanées peuvent apparaître.

Consultez immédiatement un professionnel de la santé :

- Si les signes d'allergie ci-dessus apparaissent; ou
- Si vous vous sentez mal de façon soudaine et éprouvez les symptômes suivants : sueurs, vomissements, difficulté à respirer, rythme cardiaque accéléré, étourdissements.

Vous pourriez être victime d'une réaction allergique très rare et très grave à TRURAPI ou à l'un de ses ingrédients (appelée *réaction allergique générale*). Consultez également la mise en garde dans la section « N'utilisez pas TRURAPI si ».

Troubles de la vue

Au début de votre insulinothérapie, il est possible que vous éprouviez des troubles de la vue, mais ils sont habituellement passagers.

Changements cutanés au point d'injection (lipodystrophie)

Si vous injectez l'insuline trop souvent au même endroit, il peut se produire une perte de tissu adipeux sous-cutané (lipoatrophie) ou un épaissement du tissu adipeux sous-cutané (lipohypertrophie). En changeant d'endroit à chaque injection, on réduit le risque d'apparition de ce type de problèmes cutanés. Si vous remarquez que votre peau s'amincit ou s'épaissit au point d'injection, parlez-en à votre médecin ou à votre infirmière éducatrice en diabète. Ces réactions peuvent s'aggraver ou modifier l'absorption de l'insuline injectée à cet endroit.

Enflure des articulations

L'instauration de l'insulinothérapie peut entraîner une rétention d'eau qui se traduit par une enflure au niveau des chevilles et d'autres articulations.

Ce problème disparaît rapidement.

Rétinopathie diabétique (modifications du fond de l'œil)

Si vous êtes atteint de rétinopathie diabétique et que votre glycémie s'améliore très rapidement, la maladie pourrait s'aggraver. Discutez-en avec votre médecin.

Effets secondaires signalés rarement (moins de 1 utilisateur sur 10 000)

Neuropathie douloureuse (douleur reliée aux nerfs)

Si votre glycémie s'améliore très rapidement, vous pourriez éprouver une douleur reliée aux nerfs. Cette affection est appelée *neuropathie douloureuse aiguë* et est habituellement passagère.

Si les effets secondaires s'aggravent ou si vous présentez d'autres effets secondaires que ceux énumérés dans ce feuillet, veuillez en informer votre médecin, votre infirmière éducatrice en diabète ou votre pharmacien.

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 courrier, ou par télécopieur ;

ou

- en téléphonant sans frais au 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 TRURAPI doivent être conservées au réfrigérateur entre 2 et 8 °C.
- Ne pas congeler.
- Ne pas exposer à la chaleur excessive ni aux rayons du soleil.
- Ne pas utiliser TRURAPI s'il a été congelé.
- Garder les fioles d'insuline TRURAPI entamées à la température ambiante (moins de 30 °C); elles se conservent ainsi pendant 4 semaines, mais pas plus. Ne pas ranger les fioles entamées au réfrigérateur ni au congélateur. Laisser les fioles dans leur boîte pour les protéger de la lumière.

Inspection des fioles :

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

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 FIOLE DE TRURAPI APRÈS LA DATE DE PÉREPTION FIGURANT SUR L'ÉTIQUETTE.

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

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

Pour en savoir davantage au sujet de TRURAPI :

- 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 (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/base-donnees-produits-pharmaceutiques.html>), le site Web du fabricant www.sanofi.ca, ou peut être obtenu en téléphonant au 1 888 852-6887.

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

Dernière révision : 20 juillet 2022

MODE D'EMPLOI : TRURAPI® SOLOSTAR®

À lire en premier

Renseignements importants

- ✗ Ne prêtez jamais votre stylo à quelqu'un d'autre : c'est à vous qu'il a été prescrit.
- ✗ N'utilisez jamais votre stylo injecteur s'il est endommagé ou si vous n'êtes pas certain(e) qu'il fonctionne correctement.
- ✗ **N'utilisez jamais de seringue pour extraire l'insuline de votre stylo.**
- ✓ 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.

Apprenez à faire une injection

- Avant d'utiliser votre stylo injecteur, discutez de la manière de faire l'injection avec votre professionnel de la santé.
- Il est déconseillé aux personnes aveugles et à celles qui ont des troubles de la vision d'utiliser le stylo injecteur TRURAPI SoloSTAR sans obtenir l'aide d'une personne formée pour cela.
- 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.

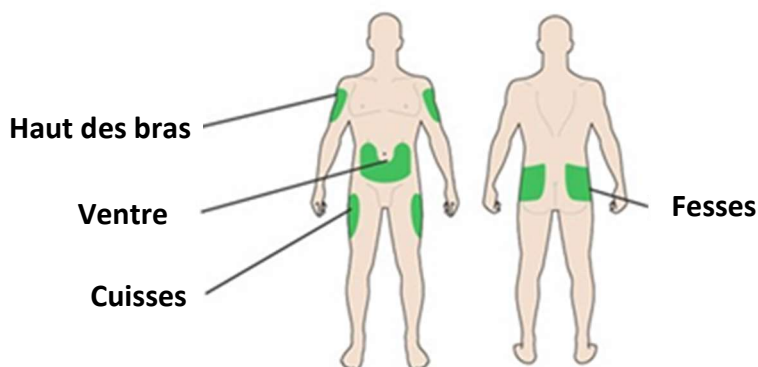
Besoin d'aide?

Si vous avez des questions sur l'utilisation de votre stylo injecteur ou sur le diabète, adressez-vous à votre professionnel de la santé, visitez le site www.sanofi.ca ou appelez sanofi-aventis au **1 888 852-6887**.

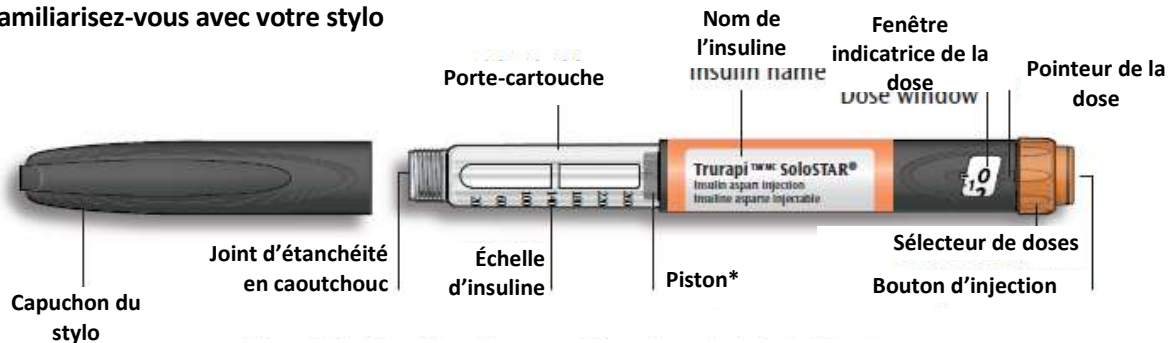
Matériel supplémentaire dont vous aurez besoin :

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

Points 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 le nouveau stylo injecteur du réfrigérateur au moins 1 heure avant l'injection. L'insuline froide est plus douloureuse à injecter.

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

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

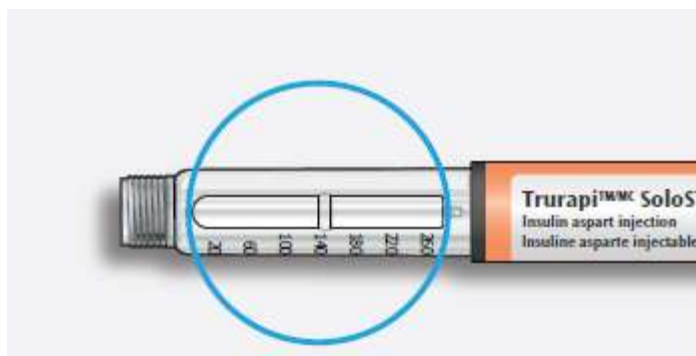


1B Retirez le capuchon du stylo.

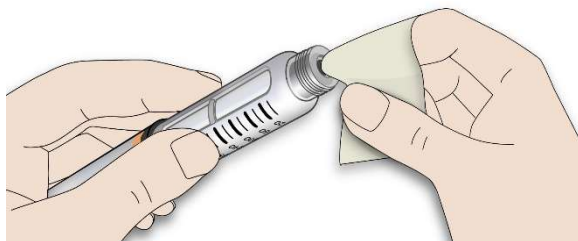


1C Vérifiez que l'insuline est transparente.

- N'utilisez pas le stylo injecteur si l'insuline a un aspect trouble, si elle est colorée ou si elle contient des particules.



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.

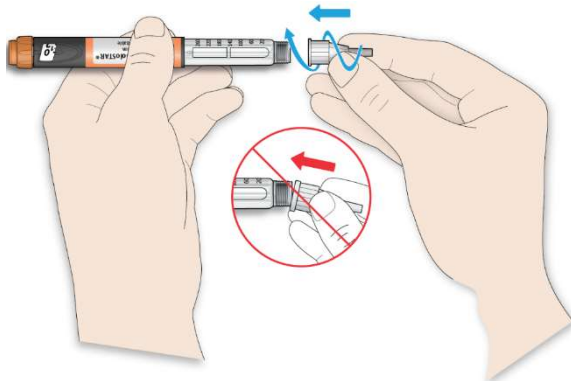
ÉTAPE 2 : Fixez une aiguille neuve

- ✓ Ne réutilisez pas les aiguilles. Utilisez toujours une aiguille neuve et stérile pour chaque injection. Cela diminue les risques de blocage des aiguilles, de contamination et d'infection.
- ✓ Utilisez toujours des aiguilles de Becton Dickinson (comme BD Ultra-Fine®), d'Ypsomed (comme Clickfine®) ou d'Owen Mumford (comme Unifine® Pentips®).

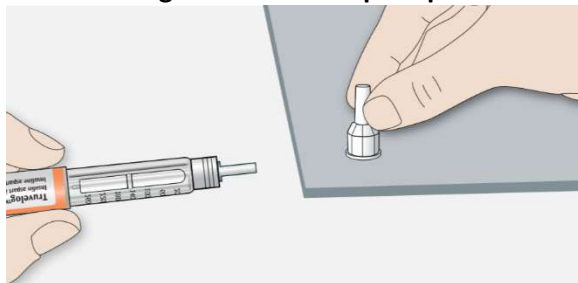
2A Prenez une aiguille neuve et décollez le sceau protecteur.



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.



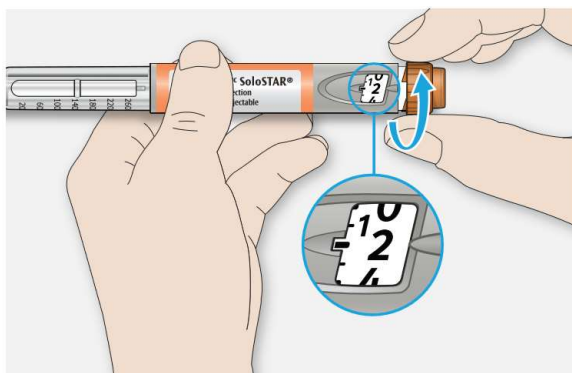
i Manipulation des aiguilles

- 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

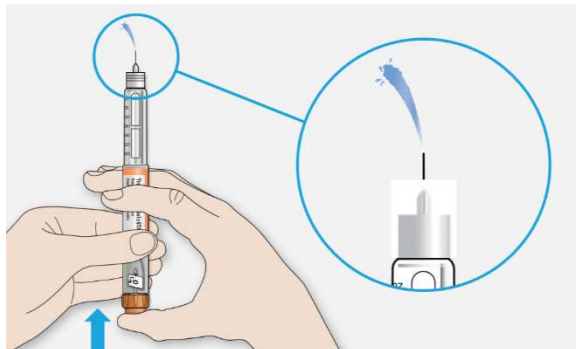
- ✓ Faites toujours un test de sécurité avant chaque injection, afin de :
 - vérifier que votre stylo et l'aiguille fonctionnent correctement;
 - vous assurer que vous avez la bonne dose d'insuline.
- ✓ Si le stylo est neuf, vous devez réaliser un test de sécurité avant de l'utiliser pour la première fois, jusqu'à ce que vous voyiez de l'insuline sortir à la pointe de l'aiguille. Si vous voyez de l'insuline sortir à la pointe de l'aiguille, le stylo est prêt à être utilisé. Si vous ne voyez pas d'insuline sortir à la pointe de l'aiguille avant de prendre votre dose, vous pourriez ne pas recevoir suffisamment d'insuline ou même ne pas en recevoir du tout, ce qui pourrait causer une augmentation de votre glycémie.

3A Sélectionnez 2 unités en tournant le sélecteur de doses jusqu'à ce que le pointeur de la dose se situe à 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 Répétez cette étape si aucune goutte d'insuline n'apparaît :

- Si vous utilisez un stylo neuf pour la première fois, 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, que le stylo soit neuf ou pas, 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 jamais de seringue pour extraire l'insuline de votre stylo.

i Si vous apercevez des bulles d'air

- Vous pourriez voir des bulles d'air dans l'insuline – c'est normal, elles ne vous nuiront pas.

ÉTAPE 4 : Sélectionnez la dose

- X** 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.

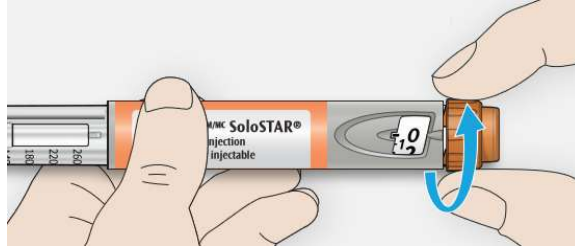
4A Vérifiez que l'aiguille est fixée et que le sélecteur de doses est réglé à « 0 ».



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

- Vérifiez toujours le chiffre qui apparaît dans la fenêtre indicatrice pour vous assurer que vous avez mesuré la bonne dose.
- 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 doses 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 alors injectez-vous le nombre d'unités restantes, puis servez-vous d'un nouveau stylo pour

compléter la dose. Si vous utilisez un nouveau stylo, vous devez réaliser un test de sécurité (voir ÉTAPE 3).



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 de 1 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.

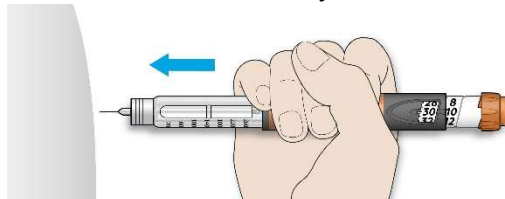
ÉTAPE 5 : Injectez la dose voulue

X Si vous avez de la difficulté à enfoncer le bouton d'injection, ne forcez pas, car cela risquerait d'endommager votre stylo. Consultez la section **i** ci-dessous pour obtenir de l'aide.

5A Choisissez l'un des points d'injection indiqués sur l'illustration « Points d'injection ».

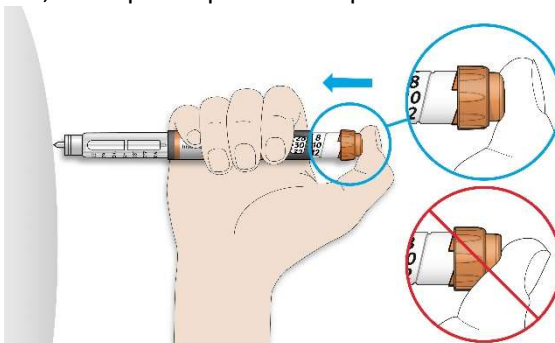
5B Enfoncez l'aiguille dans votre peau comme cela vous a été montré par votre professionnel de la santé.

- N'appuyez pas tout de suite sur le bouton d'injection.



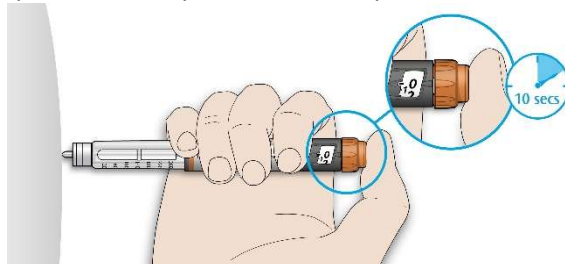
5C Placez votre pouce sur le bouton d'injection. Appuyez à fond et maintenez le bouton enfoncé.

- N'appuyez pas de biais; votre pouce pourrait empêcher le sélecteur de doses 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 10.

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



5E Après avoir appuyé sur le bouton d'injection et compté lentement jusqu'à 10, relâchez le bouton. Retirez ensuite l'aiguille de votre peau.

i 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 extraire 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 s'il a été mis de biais.

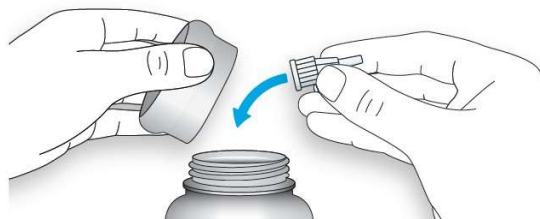


6B Saisissez le capuchon extérieur de l'aiguille par sa partie la plus large et pressez dessus. Avec l'autre main, tournez votre stylo plusieurs fois pour enlever l'aiguille.

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



6C Jetez l'aiguille utilisée dans un contenant imperforable, ou selon les directives de votre professionnel de la santé ou des autorités locales.



6D Remettez le capuchon du stylo en place.

- Ne remettez pas le stylo au réfrigérateur.



Date limite d'utilisation

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

Comment entreposer votre stylo

Avant la première utilisation

- Gardez les nouveaux stylos au réfrigérateur, entre **2 et 8 °C**.
- Ne pas congeler.

Après la première utilisation

- Gardez votre stylo à la température ambiante (entre 15 et 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.
- Gardez votre stylo à l'abri de la chaleur et de la lumière.
- **Gardez le stylo hors de la vue et de la portée des enfants.**

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 (eau seulement). 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 usagé selon les directives de votre professionnel de la santé ou des autorités locales.

Dernière révision : 20 juillet 2022

Distribué par : sanofi-aventis Canada Inc.