

MONOGRAPHIE

HUMALOG[®]

(insuline lispro injectable)

Solution pour injection, norme Lilly

HUMALOG[®] MIX25[®]

(25 % insuline lispro injectable, 75 % insuline lispro protamine en suspension)

Suspension pour injection, norme Lilly

HUMALOG MIX50[®]

(50 % insuline lispro injectable, 50 % insuline lispro protamine en suspension)

Suspension pour injection, norme Lilly

CLASSE THÉRAPEUTIQUE

Agent antidiabétique

©ELI LILLY CANADA INC.
3650 Danforth Avenue
Scarborough (Ontario)
M1N 2E8

DATE D'APPROBATION :
1^{er} février 2011

N° de contrôle : 142346

MONOGRAPHIE

HUMALOG[®]

(insuline lispro injectable)

Solution pour injection, norme Lilly

HUMALOG[®] MIX25[®]

(25 % insuline lispro injectable, 75 % insuline lispro protamine en suspension)

Suspension pour injection, norme Lilly

HUMALOG MIX50[®]

(50 % insuline lispro injectable, 50 % insuline lispro protamine en suspension)

Suspension pour injection, norme Lilly

CLASSE THÉRAPEUTIQUE

Agent antidiabétique

ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

L'insuline lispro, le principe actif dans Humalog[®] (insuline lispro injectable), Humalog[®] Mix25[®] (25 % insuline lispro injectable, 75 % insuline lispro protamine en suspension) et Humalog[®] Mix50[®] (50 % insuline lispro injectable, 50 % insuline lispro protamine en suspension) résulte de l'inversion de la lysine et de la proline entre les acides aminés 28 et 29 de la partie terminale C de la chaîne B de l'insuline humaine. Ce changement de la séquence des acides aminés modifie légèrement les propriétés physico-chimiques de la molécule par rapport à celles de l'insuline humaine naturelle de sorte que l'auto-association de l'insuline lispro est beaucoup moins marquée que celle de l'insuline régulière et la dissociation en monomères beaucoup plus rapide. L'insuline lispro est ainsi absorbée plus rapidement dans les tissus sous-cutanés que l'insuline soluble régulière; de plus, sa durée d'action est plus brève.

L'inversion de la lysine et de la proline dans l'insuline lispro est identique à celle qu'on retrouve

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

L'activité principale des insulines, y compris Humalog, Humalog Mix25 et Humalog Mix50, est la régulation du métabolisme du glucose. De plus, toutes les insulines ont plusieurs actions anabolisantes et anticataboliques sur de nombreux tissus de l'organisme. Dans le muscle et d'autres tissus (sauf le cerveau), l'insuline entraîne le transport intracellulaire rapide du glucose et des acides aminés, favorise l'anabolisme et inhibe le catabolisme des protéines. Dans le foie, l'insuline favorise l'absorption et le stockage du glucose sous forme de glycogène, inhibe la gluconéogenèse et favorise la conversion de l'excès de glucose en gras.

HUMALOG :

Humalog (insuline lispro injectable) est absorbée plus rapidement dans les tissus sous-cutanés que l'insuline soluble régulière; de plus, sa durée d'action est plus brève. Vu son début d'action rapide, Humalog doit être administré dans les 15 minutes précédant un repas. Lorsque cela est nécessaire, Humalog peut être administré peu après le repas (dans les 20 minutes suivant le début du repas).

Généralement, l'insulinémie consécutive à l'injection sous-cutanée de l'insuline régulière atteint sa valeur maximale plus tard et demeure élevée pendant une période plus longue que celle qui résulte de la sécrétion pancréatique normale d'insuline chez les non-diabétiques. Il s'ensuit que l'insuline régulière est souvent incapable de maîtriser adéquatement les oscillations glycémiques postprandiales parce que la quantité d'insuline régulière alors requise entraîne souvent une hypoglycémie tardive. En donnant plus rapidement une insulinémie plus élevée tout en ayant une durée d'action plus brève (2 à 5 heures), Humalog diminue les oscillations glycémiques pendant et après les repas et réduit les risques d'hypoglycémie.

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

Avec Humalog, les concentrations maximales d'insuline (C_{max}) étaient atteintes plus rapidement (T_{max}) et étaient statistiquement plus élevées qu'avec Humulin R. L'absorption totale était comparable, et les concentrations sériques en fonction du temps non statistiquement différentes, tel que démontré par la surface sous la courbe (SSC) (Tableaux 1 et 2).

Moyenne \pm écart-type	Humalog	Humulin R
T_{max} (min)	53 \pm 30	101 \pm 40
C_{max} (ng/mL)	3,20 \pm 1,33	1,79 \pm 0,77
SSC (ng•min/mL)	380 \pm 52,2	423 \pm 71,8

Tableau 1. Paramètres pharmacocinétiques d'Humalog et d'Humulin R chez des volontaires sains.

Moyenne \pm écart-type	Humalog	Humulin R
Durée d'action (h)*	3,5 - 4,75 h	5,0 - 7,5 h
Début d'action (h)*	0,5 - 0,75 h	0,5 - 1,0 h
Pic d'activité (h)*	0,75 - 2,5 h	0,75 - 4,5 h

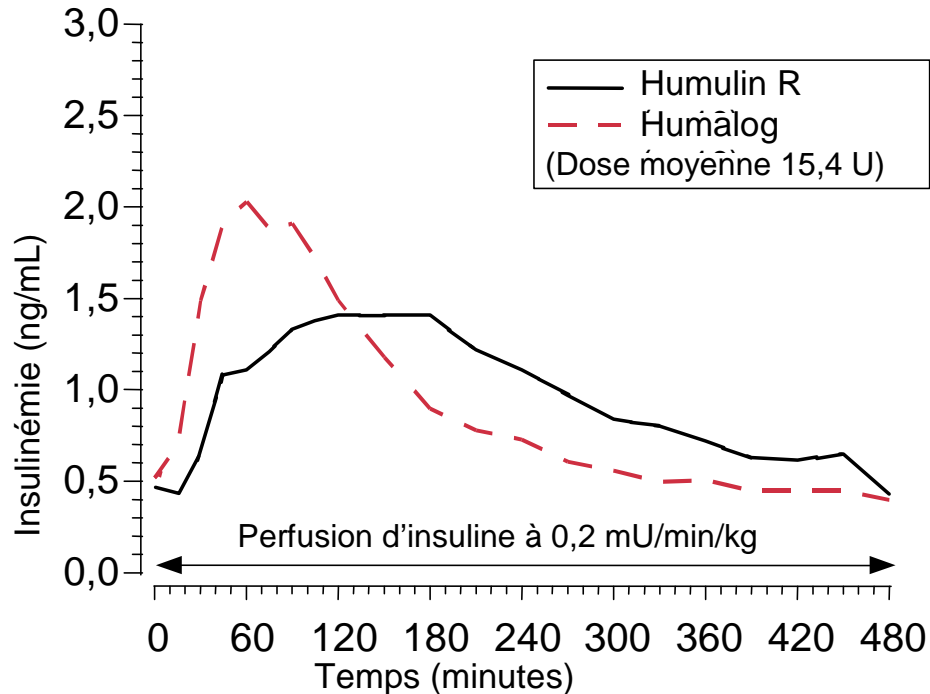
*Résultats tirés d'un modèle de couplage pharmacocinétique-pharmacodynamique.

Tableau 2. Paramètres pharmacodynamiques d'Humalog et d'Humulin R chez des volontaires sains.

Des études pharmacocinétiques ultérieures chez des patients de type 1 ont confirmé une augmentation significativement plus rapide de l'insulinémie et une demi-vie plasmatique plus

brève après injection d'Humalog par rapport à Humulin R (Figure 1).

Figure 1. Insulinémie moyenne chez des patients de type 1 après une injection d'Humulin R et d'Humalog (perfusion d'insuline de base à 0,2 mU/min/kg).



Contrôle glycémique postprandial et global : Dans les essais cliniques après un an, la diminution des oscillations glycémiques durant et après les repas avec Humalog était régulière, bien que pas toujours significative, par comparaison avec Humulin R. Toutefois, il n'y avait aucune différence significative entre les taux d'hémoglobine A_{1c} dans les deux groupes de traitement. Ces études étaient spécifiquement conçues pour évaluer l'administration d'insuline au moment des repas, sans optimisation de l'insuline basale.

Des études cliniques menées par la suite ont permis de démontrer que, lors d'une insulinothérapie intensive avec optimisation de l'insuline basale, Humalog contrôlait la glycémie postprandiale et contribuait à abaisser les taux d'hémoglobine A_{1c} mieux que l'insuline humaine régulière, sans augmenter le risque d'hypoglycémie.

Hypoglycémie : Dans les essais en parallèle de 1 an, la fréquence d'hypoglycémie n'était pas statistiquement significative (Humalog, n = 543; Humulin R, n = 561). Cependant, elle était nettement inférieure avec Humalog dans un essai croisé de 6 mois chez des patients de type 1 (n = 1 008) qui a également démontré une diminution significative des épisodes d'hypoglycémie

nocturne avec Humalog.

Administration à l'aide d'une pompe à perfusion : Il a été démontré que, lorsqu'il est administré à l'aide d'une pompe à perfusion sous-cutanée, Humalog entraîne une plus forte réduction de l'hémoglobine A_{1c} que l'insuline humaine régulière, sans augmenter le risque d'hypoglycémie. Au cours d'essais cliniques où on l'a comparé à l'insuline humaine régulière, Humalog a produit de façon constante une amélioration significative des taux d'HbA_{1c} dans la fourchette allant de 0,33 % à 0,65 %.

Populations spéciales

Insuffisance rénale : Certaines études sur l'insuline humaine ont révélé une augmentation des taux d'insuline circulante chez les patients atteints d'insuffisance rénale. Lors d'une étude sur 25 patients atteints de diabète de type 2 avec divers degrés de dysfonctionnement de la fonction rénale (de la fonction rénale normale à l'insuffisance grave, y compris l'insuffisance rénale en phase terminale), les différences pharmacocinétiques entre Humalog et l'insuline humaine régulière se maintenaient généralement. Toutefois, la sensibilité des patients à l'insuline était différente, avec une augmentation de la réponse à l'insuline à mesure que la fonction rénale déclinait. Une surveillance étroite de la glycémie et des ajustements de la dose d'insuline, y compris d'Humalog, pourraient être nécessaires chez les patients atteints d'insuffisance rénale.

Insuffisance hépatique : Certaines études sur l'insuline humaine ont révélé une augmentation des taux d'insuline circulante chez les patients atteints d'insuffisance hépatique. Lors d'une étude sur 22 patients atteints de diabète de type 2, l'insuffisance hépatique n'a pas influencé l'absorption sous-cutanée ni le devenir général d'Humalog comparativement aux patients n'ayant aucun antécédent d'insuffisance hépatique. Dans cette étude, Humalog a maintenu son absorption et son élimination plus rapides comparativement à l'insuline humaine régulière. Une surveillance étroite de la glycémie et des ajustements de la dose d'insuline, y compris d'Humalog, pourraient être nécessaires chez les patients atteints d'insuffisance hépatique.

HUMALOG MIX25 ET HUMALOG MIX50 :

L'insuline lispro protamine en suspension est une préparation protaminique à action intermédiaire de l'insuline lispro dont les profils d'absorption et d'activité sont semblables à ceux d'Humulin N (insuline isophane). Des mélanges fixes d'insuline lispro injectable et d'insuline lispro protamine en suspension procurent l'action hypoglycémiant rapide associée à l'insuline lispro injectable en combinaison avec

l'activité hypoglycémisante intermédiaire associée à l'insuline lispro protamine en suspension.

La gamme des insulines Humalog comprend des mélanges fixes de 25 % d'insuline lispro injectable et de 75 % d'insuline lispro protamine en suspension (Humalog Mix25), ainsi que de 50 % d'insuline lispro injectable et de 50 % d'insuline lispro protamine en suspension (Humalog Mix50). Les profils pharmacocinétiques et pharmacodynamiques de divers mélanges fixes ont été étudiés en utilisant la méthode du clamp hyperinsulinémique euglycémique. L'action rapide de l'insuline lispro a été maintenue pour chacun des mélanges. De plus, chaque mélange avait un profil pharmacocinétique et glucodynamique distinct.

INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE

Humalog (insuline lispro injectable), Humalog Mix25 (25 % insuline lispro injectable, 75 % insuline lispro protamine en suspension) et Humalog Mix50 (50 % insuline lispro injectable, 50 % insuline lispro protamine en suspension) sont indiqués pour le traitement des patients atteints de diabète sucré ayant besoin d'insuline pour maintenir l'homéostasie de la glycémie. Les insulines Humalog sont aussi indiquées pour la stabilisation initiale du diabète sucré. Humalog (insuline lispro injectable) est un analogue de l'insuline à action brève devant être administré conjointement avec une insuline humaine à action plus longue, comme Humulin N, sauf lorsqu'il est administré à l'aide d'une pompe à perfusion sous-cutanée d'insuline.

CONTRE-INDICATIONS

La gamme des insulines Humalog (insuline lispro) est contre-indiquée durant les épisodes d'hypoglycémie (pour des renseignements détaillés, voir SYMPTÔMES ET TRAITEMENT DU SURDOSAGE) et chez les patients ayant une hypersensibilité à l'insuline lispro ou à l'un des excipients.

MISES EN GARDE

En raison de leur début d'action rapide, les insulines Humalog (insuline lispro) doivent être administrées dans les 15 minutes précédant un repas.

Lorsque cela est nécessaire, Humalog (insuline lispro injectable) peut être administré peu après le repas (dans les 20 minutes suivant le début du repas). Lorsqu'il est administré à l'aide d'une pompe à perfusion sous-cutanée d'insuline, Humalog ne devrait pas être dilué ni mélangé avec quelque autre forme d'insuline que ce soit. Les patients devraient lire attentivement les instructions du fabricant de la pompe à perfusion d'insuline ainsi que le feuillet de RENSEIGNEMENTS À L'INTENTION DU PATIENT avant l'utilisation.

L'hypoglycémie est la réaction indésirable la plus fréquemment associée aux insulines, y compris les insulines Humalog. Comme pour toutes les insulines, l'hypoglycémie peut survenir à différents moments selon le type de préparation d'insuline. Il est recommandé de surveiller la glycémie chez tous les patients atteints de diabète.

Tout changement d'insuline ou d'analogue de l'insuline humaine doit être effectué avec précaution et seulement sous surveillance médicale. Des changements dans la pureté, la teneur, la marque (fabricant), le type (insuline lispro, régulière, NPH, etc.), la source (bovine, porcine, bovine-porcine, humaine) et/ou le procédé de fabrication (ADN recombiné par rapport à l'insuline de source animale) peuvent donner lieu à une modification de la posologie.

PRÉCAUTIONS

Générales : Au cours des essais cliniques, Humalog (insuline lispro injectable) a démontré un profil d'innocuité semblable à celui d'Humulin R bien que son efficacité n'ait pas été étudiée pendant plus d'un an. Au cours d'études de comparaison spécifiquement conçues pour évaluer l'administration d'insuline au moment des repas, sans optimisation de l'insuline basale, il a été démontré qu'Humalog maîtrisait aussi bien les taux d'HbA_{1c} que l'insuline humaine. Il a aussi été démontré qu'une fois le traitement par Humalog instauré, la réévaluation et l'ajustement, au besoin, du traitement par l'insuline basale (dose et nombre d'injections) permettaient d'optimiser le contrôle glycémique global.

Les troubles de la vision qui accompagnent le diabète non équilibré, en raison des changements de l'indice de réfraction, sont inversés pendant la phase initiale du traitement. Cependant, étant donné que le rétablissement de l'équilibre osmotique entre les lentilles et les fluides oculaires peut prendre quelques semaines après le début du traitement, il est sage de retarder de 3 à 6 semaines la prescription de nouveaux verres correcteurs.

Des ajustements supplémentaires de la posologie peuvent s'imposer en cas de maladie intercurrente ou de troubles affectifs comme le stress.

Toute insuline à action rapide ou courte devrait être administrée avec prudence aux patients atteints de gastroparésie. Toutefois, certains de ces patients pourraient bénéficier de l'administration postprandiale d'Humalog qui permet le même contrôle glycémique postprandial que l'insuline humaine administrée 30 minutes avant le repas. L'administration postprandiale permet d'ajuster la dose en fonction de l'apport calorique réel ou de l'augmentation de la glycémie observée après le repas.

Changement d'insuline : Les patients passant à une insuline Humalog pourront nécessiter une posologie différente de celle qu'ils utilisaient avec leur insuline habituelle. Dans ce cas, l'ajustement pourra se faire dès la première dose ou au cours des semaines ou des mois suivants.

Quelques patients qui ont présenté des réactions hypoglycémiques après être passés d'une insuline de source animale à une insuline humaine ont déclaré que les symptômes prémonitoires de l'hypoglycémie étaient moins prononcés ou différents de ceux éprouvés avec leur insuline antérieure. Par contre, les réponses de contre-régulation et symptomatiques (autonome et neuroglycopénique) à l'hypoglycémie ont été étudiées et elles étaient superposables pour l'insuline lispro et l'insuline humaine régulière.

Lorsque la glycémie d'un patient est grandement améliorée, p. ex., par l'intensification de l'insulinothérapie, il se peut que tous les signes prémonitoires de l'hypoglycémie, ou quelques-uns, disparaissent et il faut en aviser le patient. Les réactions hypoglycémiques ou hyperglycémiques non corrigées peuvent entraîner la perte de conscience, le coma ou la mort.

Insuffisance rénale : Les besoins en insuline peuvent être moindres en présence d'une insuffisance rénale.

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

Réaction allergique : La découverte rapide et le traitement approprié des complications allergiques de l'insulinothérapie sont des facteurs importants pour assurer une maîtrise sûre et

efficace du diabète sucré. Les anticorps anti-insuline ont souvent une activité croisée. Par conséquent, les patients qui ont manifesté une réaction allergique aux autres insulines peuvent manifester cette réaction aux insulines Humalog. Une allergie locale peut survenir à l'occasion sous forme de rougeurs, d'enflure et de démangeaisons au point d'injection de l'insuline. Ces réactions locales disparaissent habituellement après quelques jours ou quelques semaines. Dans certains cas, ces réactions peuvent être liées à d'autres facteurs que l'insuline, par exemple, à des substances irritantes contenues dans les produits nettoyants pour la peau ou à une mauvaise technique d'injection. L'allergie généralisée à l'insuline peut entraîner des éruptions cutanées (y compris un prurit) sur tout le corps, un essoufflement, une respiration sifflante, une chute de la pression artérielle, un pouls rapide ou une transpiration excessive. Les cas graves d'allergie généralisée peuvent menacer la vie (voir CONTRE-INDICATIONS).

Emploi chez les femmes enceintes : Humalog peut être utilisé durant la grossesse s'il est indiqué sur le plan clinique. D'après des données recueillies auprès d'un grand nombre de patientes enceintes exposées au médicament, Humalog n'aurait aucun effet indésirable sur la grossesse ni sur la santé du fœtus ou du nouveau-né. Il est essentiel de maintenir un équilibre glycémique optimal dans le diabète gestationnel et tout au long de la grossesse chez les patientes atteintes d'un diabète de type 1 ou de type 2. En général, les besoins en insuline diminuent au cours du premier trimestre et augmentent au cours des deuxième et troisième trimestres.

Il faut conseiller aux patientes diabétiques d'informer leur médecin si elles sont enceintes ou envisagent de le devenir. Une surveillance étroite de la glycémie et de la santé générale est indispensable chez la femme diabétique enceinte.

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

Emploi chez les enfants : Des études cliniques au cours desquelles Humalog a été comparé à l'insuline humaine régulière ont été menées auprès d'enfants (61 patients âgés de 3 à 11 ans) et auprès d'enfants et d'adolescents (481 patients âgés de 9 à 18 ans). Les patients traités par Humalog ont obtenu un meilleur contrôle glycémique postprandial, alors que les profils d'innocuité étaient semblables dans les deux groupes.

Comme chez les adultes, Humalog devrait être administré dans les 15 minutes précédant un

repas. Lorsque cela est nécessaire, Humalog peut être administré peu après le repas (dans les 20 minutes suivant le début du repas).

L'innocuité et l'efficacité d'Humalog Mix25 (25 % insuline lispro injectable et 75 % insuline lispro protamine en suspension) et d'Humalog Mix50 (50 % insuline lispro injectable et 50 % insuline lispro protamine en suspension) chez les enfants n'ont pas été établies.

Interactions médicamenteuses : Les interactions médicamenteuses avec les préparations d'insuline, y compris les insulines Humalog, peuvent inclure les suivantes :

Les besoins en insuline peuvent diminuer lors de la prise concomitante d'antidiabétiques oraux, de salicylés, de sulfamides, de certains antidépresseurs (inhibiteurs de la monoamine oxydase), de bêtabloquants, d'alcool, d'inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine et d'antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II.

Il est possible que les besoins en insuline augmentent en présence de médicaments exerçant une action hyperglycémique comme les corticostéroïdes, l'isoniazide, certains hypolipémiants (p. ex., la niacine), les estrogènes, les contraceptifs oraux, les phénothiazines et l'hormonothérapie thyroïdienne substitutive.

Certaines hormones tendent à neutraliser les effets hypoglycémisants de l'insuline, par exemple, l'hormone de croissance, la corticotrophine, les glucocorticoïdes, l'hormone thyroïdienne et le glucagon. L'adrénaline inhibe non seulement la sécrétion de l'insuline, mais elle stimule également la transformation du glycogène en glucose. Par conséquent, la présence d'acromégalie, du syndrome de Cushing, d'hyperthyroïdie et d'un phéochromocytome compliquent le traitement du diabète. L'action hypoglycémisante de l'insuline peut également être entravée par la phénytoïne.

Les besoins en insuline peuvent être augmentés, diminués ou stables chez les patients recevant des diurétiques.

Insuline plus thiazolidinédiones (TZD) : Les TZD, utilisées seules ou en association avec d'autres agents antidiabétiques (y compris l'insuline), peuvent entraîner de l'insuffisance cardiaque et de l'œdème. L'association d'une insuline et d'une TZD n'est pas indiquée dans le traitement du diabète de type 2. Veuillez consulter la section Mises en garde et précautions de la monographie de la TZD en question avant d'administrer une TZD en concomitance avec une insuline, y compris les insulines Humalog, Humalog Mix25 et Humalog Mix50.

Le patient doit consulter son médecin lorsqu'il prend d'autres médicaments en plus d'une insuline Humalog.

RÉACTIONS INDÉSIRABLES

En de rares occasions, l'administration sous-cutanée d'insuline peut entraîner une lipoatrophie (dépressions dans la peau) ou une lipohypertrophie (grossissement ou épaissement des tissus). Il faut recommander aux patients de consulter leur médecin s'ils remarquent ces manifestations. La modification de la technique d'injection pourrait atténuer ce problème.

SYMPTÔMES ET TRAITEMENT DU SURDOSAGE

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

Il n'existe aucune définition précise du surdosage d'insuline parce que les concentrations sériques de glucose résultent d'interactions complexes entre les taux d'insuline, la biodisponibilité du glucose et d'autres processus métaboliques. L'hypoglycémie peut survenir à la suite d'un excès d'insuline ou d'insuline lispro relativement à l'apport alimentaire et à la dépense énergétique ou chez les patients qui ont une infection ou qui sont malades (surtout en cas de diarrhée ou de vomissements).

Les symptômes sont susceptibles de se manifester en tout temps lorsque la glycémie chute à moins de 3,0 mmol/L (50 mg/100 mL), mais ils peuvent aussi survenir après une chute brusque de la glycémie, même lorsque celle-ci demeure supérieure à 3,0 mmol/L (50 mg/100 mL).

L'hypoglycémie peut entraîner apathie, confusion, palpitations, céphalées, transpiration et vomissements.

Les épisodes d'hypoglycémie légère peuvent être traités avec l'administration orale de glucose

ou d'aliments contenant du sucre.

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

Les patients qui sont incapables de prendre du sucre par voie orale ou qui sont sans connaissance doivent recevoir une solution de glucose par voie intraveineuse sous surveillance médicale ou une injection de glucagon (intramusculaire ou sous-cutanée). Dès que le patient a repris connaissance, il doit prendre des glucides par voie orale.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

POSOLOGIE :

La posologie d'Humalog (insuline lispro injectable), d'Humalog Mix25 (25 % insuline lispro injectable, 75 % insuline lispro protamine en suspension) ou d'Humalog Mix50 (50 % insuline lispro injectable, 50 % insuline lispro protamine en suspension) est déterminée par le médecin en fonction des besoins du patient.

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

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

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

Nouveaux patients :

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

insuline humaine.

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

Patients qui changent d'insuline :

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

Optimisation du contrôle glycémique :

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

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

ADMINISTRATION :

Humalog (insuline lispro injectable) est une solution limpide et incolore. Vérifiez toujours l'apparence de la fiole ou de la cartouche d'Humalog avant de l'utiliser. Il ne doit pas être utilisé si le contenu semble trouble, inhabituellement visqueux ou gélifié, ou légèrement coloré, ou s'il renferme des précipités, si des grumeaux flottent dans la solution, ou si des particules semblent adhérer aux parois ou au fond de la fiole ou de la cartouche.

Humalog doit être administré par injection sous-cutanée ou de façon continue à l'aide d'une pompe à perfusion sous-cutanée d'insuline. On peut aussi recourir à l'injection intramusculaire bien que cela ne soit pas recommandé. L'administration par voie intraveineuse est également possible dans les mêmes conditions que pour l'insuline humaine régulière. Lorsqu'il est employé

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

Humalog Mix25 (25 % insuline lispro injectable et 75 % insuline lispro protamine en suspension) et Humalog Mix50 (50 % insuline lispro injectable, 50 % insuline lispro protamine en suspension) sont des suspensions blanches. Elles ne doivent être administrées que par injection sous-cutanée et non par voie intraveineuse. Humalog Mix25 et Humalog Mix50 agissent plus rapidement sur la glycémie que l'insuline humaine régulière et devraient par conséquent être administrées dans les 15 minutes qui précèdent le repas.

L'injection sous-cutanée, effectuée de préférence par le patient, doit être faite dans la partie supérieure des bras, les cuisses, les fesses ou l'abdomen. Par rapport à Humulin R, Humalog conserve son début d'action plus rapide et sa durée d'action plus brève quel que soit le point d'injection sous-cutanée. Il y a donc lieu de faire la rotation des points d'injection afin de ne pas utiliser le même point plus d'une fois par mois environ.

Il faut prendre soin de ne pas perforer de vaisseaux sanguins. Il ne faut pas frotter le point d'injection.

Mélange d'insulines : Mélanger Humalog avec Humulin N ne diminue pas le taux d'absorption ni la biodisponibilité totale d'Humalog. Administré seul ou mélangé avec Humulin N, Humalog entraîne une absorption et un effet hypoglycémiant plus rapides que l'insuline régulière humaine.

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

Les effets du mélange d'Humalog, d'Humalog Mix25 ou d'Humalog Mix50 avec des insulines de source animale ou des préparations d'insuline humaine d'autres fabricants n'ont pas été étudiés. Il n'est donc pas recommandé de faire ces mélanges.

RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

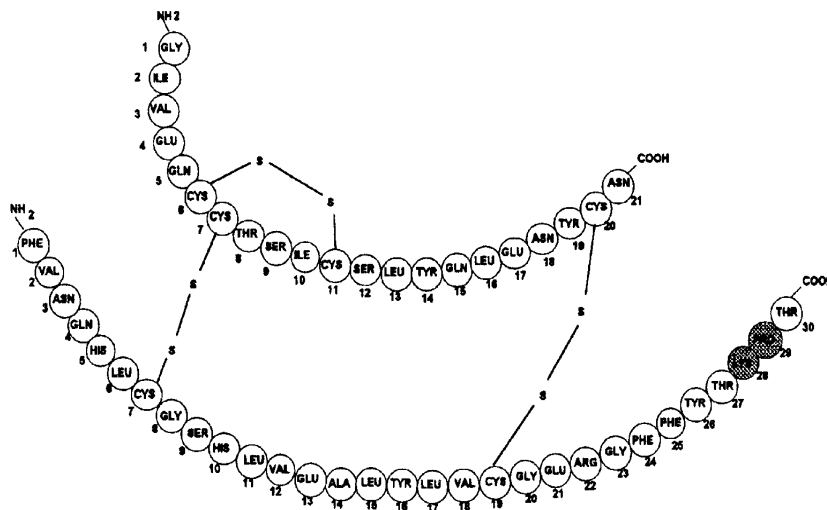
SUBSTANCE MÉDICAMENTEUSE :

Dénomination commune : Insuline lispro

Nom chimique : Analogue Lys(B₂₈)-Pro(B₂₉) de l'insuline humaine (source ADN recombiné)

Formule développée :

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



Formule moléculaire : C₂₅₇H₃₈₃N₆₅O₇₇S₆

Poids moléculaire : 5 808

Description : Les cristaux d'insuline-zinc lispro se présentent sous forme d'un solide blanc à blanc cassé.

Profil de solubilité : Soluble dans :
acide chlorhydrique 0,01 M

sulfate de sodium 0,2 M, pH 2,3

phosphate de sodium 0,2 M, pH 2,2

bicarbonate d'ammonium 0,4 M, pH 7,5

pHi : Environ 5,65

COMPOSITION :

Les fioles et cartouches d'Humalog (insuline lispro injectable) contiennent :

Ingrédients	Quantité/mL
Analogue [Lys (B ₂₈) - Pro (B ₂₉)] de l'insuline humaine	100 unités
Glycérine	16,0 mg
Phosphate disodique	1,88 mg
<i>m</i> -crésol distillé	3,15 mg
Zinc (sous forme d'ions)	0,0197 mg
Eau pour injection, q.s., jusqu'à	1,0 mL
On peut ajuster le pH en ajoutant de l'acide chlorhydrique à 10 % ou de l'hydroxyde de sodium à 10 %, ou les deux.	

Les fioles et cartouches d'Humalog Mix25 (25 % insuline lispro injectable, 75 % insuline lispro protamine en suspension) contiennent :

Ingrédients	Quantité/mL
Analogue [Lys (B ₂₈) - Pro (B ₂₉)] de l'insuline humaine	100 unités
Phosphate disodique	3,78 mg
Glycérine	16,0 mg
Phénol liquéfié	0,80 mg
<i>m</i> -crésol distillé	1,76 mg
Sulfate de protamine	0,28 mg
Oxyde de zinc	0,025 mg
Eau pour injection, q.s., jusqu'à	1,0 mL
On peut ajuster le pH en ajoutant de l'acide chlorhydrique à 10 % ou de l'hydroxyde de sodium à 10 %, ou les deux.	

Les fioles et cartouches d'Humalog Mix50 (50 % insuline lispro injectable, 50 % insuline lispro protamine en suspension) contiennent :

Ingrédients	Quantité/mL
Analogue [Lys (B ₂₈) - Pro (B ₂₉)] de l'insuline humaine	100 unités
Phosphate disodique	3,78 mg
Glycérine	16,0 mg
Phénol liquéfié	1,0 mg
<i>m</i> -crésol distillé	2,20 mg
Sulfate de protamine	0,19 mg
Oxyde de zinc	0,0305 mg
Eau pour injection, q.s., jusqu'à	1,0 mL
On peut ajuster le pH en ajoutant de l'acide chlorhydrique à 10 % ou de l'hydroxyde de sodium à 10 %, ou les deux.	

STABILITÉ ET RECOMMANDATIONS POUR LA CONSERVATION :

On ne doit pas les congeler ni les exposer à la chaleur excessive ou aux rayons du soleil. Les cartouches, fioles et stylos pré-remplis en cours d'utilisation doivent être conservés à la température ambiante (à moins de 30 °C et à l'abri des sources directes de chaleur et de lumière) et doivent être jetés après 28 jours. N'utilisez pas les insulines Humalog après la date de péremption étampée sur l'étiquette.

Avant la première utilisation, les préparations d'Humalog doivent être conservées au réfrigérateur, entre 2° et 10 °C. On ne doit pas les congeler ni les exposer à la chaleur excessive ou aux rayons du soleil. Les cartouches, fioles et stylos pré-remplis en cours d'utilisation doivent être conservés à la température ambiante (à moins de 30 °C et à l'abri des sources directes de chaleur et de lumière) et doivent être jetés après 28 jours. N'utilisez pas les insulines Humalog après la date de péremption étampée sur l'étiquette.

PRÉSENTATION

HUMALOG (insuline lispro injectable)

Fiole, 10 mL, 100 unités/mL

Fiole, 3 mL, 100 unités/mL

Cartouche, 1,5 mL, 100 unités/mL, 5 cartouches/boîte

Cartouche, 3,0 mL, 100 unités/mL, 5 cartouches/boîte

Humalog Pen (Turbo), stylo pré-rempli de 3,0 mL, 100 unités/mL, 5 stylos-injecteurs/boîte

KwikPen Humalog, stylo pré-rempli de 3,0 mL, 100 unités/mL, 5 stylos/boîte

HUMALOG MIX25 (25 % insuline lispro injectable, 75 % insuline lispro protamine en suspension)

Cartouche, 3,0 mL, 100 unités/mL, 5 cartouches/boîte

Humalog Mix25 Pen (Turbo), stylo pré-rempli de 3,0 mL, 100 unités/mL, 5 stylos-injecteurs/boîte

KwikPen Humalog, stylo pré-rempli de 3,0 mL, 100 unités/mL, 5 stylos/boîte

HUMALOG MIX50 (50 % insuline lispro injectable, 50 % insuline lispro protamine en suspension)

Cartouche, 3,0 mL, 100 unités/mL, 5 cartouches/boîte

KwikPen Humalog Mix50, stylo pré-rempli de 3,0 mL, 100 unités/mL, 5 stylos/boîte

Les formats et présentations ne sont pas nécessairement tous commercialisés.

Les cartouches sont conçues pour les dispositifs d'administration de Lilly. On ne doit pas mélanger d'autres insulines dans les cartouches d'Humalog, d'Humalog Mix25 ou d'Humalog Mix50 ni les réutiliser.

RENSEIGNEMENTS À L'INTENTION DU PATIENT

MISES EN GARDE

CET ANALOGUE DE L'INSULINE HUMAINE PRODUIT PAR LILLY DIFFÈRE DES AUTRES INSULINES PAR SA STRUCTURE UNIQUE, SON DÉBUT D'ACTION TRÈS RAPIDE ET SA BRÈVE DURÉE D'ACTION. HUMALOG (INSULINE LISPRO INJECTABLE) DOIT ÊTRE ADMINISTRÉ DANS LES 15 MINUTES PRÉCÉDANT UN REPAS OU PEU APRÈS LE REPAS LORSQUE CELA EST NÉCESSAIRE (DANS LES 20 MINUTES SUIVANT LE DÉBUT DU REPAS). ÉTANT DONNÉ LA COURTE DURÉE D'ACTION D'HUMALOG, VOUS DEVRIEZ AUSSI UTILISER UNE INSULINE HUMAINE À ACTION PLUS LONGUE, COMME HUMULIN N, HUMULIN L OU HUMULIN U, SI VOUS ÊTES ATTEINT(E) DE DIABÈTE DE TYPE 1, POUR OBTENIR LE MEILLEUR CONTRÔLE POSSIBLE DE VOTRE GLYCÉMIE (SAUF SI VOUS UTILISEZ UNE POMPE À PERFUSION D'INSULINE).

TOUT CHANGEMENT D'INSULINE DOIT ÊTRE EFFECTUÉ AVEC PRÉCAUTION ET SEULEMENT SOUS SURVEILLANCE MÉDICALE. DES CHANGEMENTS DANS LA PURETÉ, LA TENEUR, LA MARQUE (FABRICANT), LE TYPE (RÉGULIÈRE, NPH, ETC.), LA SOURCE (BOVINE, PORCINE, BOVINE-PORCINE, HUMAINE) ET/OU LE PROCÉDÉ DE FABRICATION (ADN RECOMBINÉ PAR RAPPORT À L'INSULINE DE SOURCE ANIMALE) PEUVENT DONNER LIEU À UNE MODIFICATION DE LA POSOLOGIE.

IL N'EST PAS RECOMMANDÉ DE MÉLANGER HUMALOG AVEC DES INSULINES D'ORIGINE ANIMALE NI AVEC DES PRÉPARATIONS D'INSULINE D'AUTRES FABRICANTS.

LES PATIENTS RECEVANT HUMALOG POURRONT NÉCESSITER UNE POSOLOGIE DIFFÉRENTE DE CELLE DES AUTRES TYPES D'INSULINES. EN CE CAS, L'AJUSTEMENT POURRA SE FAIRE DÈS LA PREMIÈRE DOSE OU AU COURS DES SEMAINES SUIVANTES.

POMPE À PERFUSION D'INSULINE : LORSQU'IL EST ADMINISTRÉ À L'AIDE D'UNE POMPE À PERFUSION D'INSULINE, HUMALOG NE DEVRAIT PAS ÊTRE DILUÉ NI MÉLANGÉ AVEC QUELQUE AUTRE FORME D'INSULINE QUE CE SOIT. VEUILLEZ LIRE ATTENTIVEMENT LES INSTRUCTIONS DU FABRICANT DE LA POMPE À PERFUSION D'INSULINE AINSI QUE LE PRÉSENT FEUILLET DE RENSEIGNEMENTS AVANT D'UTILISER HUMALOG (voir la section MODE D'EMPLOI).

L'INSULINE ET LE DIABÈTE

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

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

On vous a demandé de vérifier régulièrement la concentration de sucre dans votre sang et/ou votre urine. Si vos analyses sanguines révèlent constamment des taux de sucre supérieurs ou inférieurs à la normale, ou si vos analyses d'urine démontrent régulièrement la présence de glucose, votre diabète n'est pas bien maîtrisé et vous devez en parler à votre médecin.

Ayez toujours une réserve d'Humalog ainsi qu'une seringue et une aiguille de rechange à portée de la main. Le port du bracelet et de la carte pour diabétique vous assureront un traitement adéquat en cas de complications à l'extérieur du domicile.

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

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

1. Le nom Humalog apparaît sur la boîte et l'étiquette de la fiole, de la cartouche ou du stylo pré-

rempli.

2. La boîte et l'étiquette de la fiole, de la cartouche ou du stylo pré-rempli indiquent bien le type d'insuline propre à vos besoins.
3. La teneur en insuline est de 100 unités (U-100).
4. La date de péremption sur l'emballage représente une échéance raisonnable.

HUMALOG®

L'insuline lispro est un analogue de l'insuline humaine synthétisé par recombinaison de l'ADN. Humalog est constitué de cristaux d'insuline-zinc lispro dissous dans un liquide limpide. Comparativement à l'insuline régulière, son effet est plus rapide et sa durée d'action, plus brève. Ce début d'action rapide exige qu'Humalog soit administré dans les 15 minutes précédant un repas ou peu après le repas lorsque cela est nécessaire (dans les 20 minutes suivant le début du repas). Pour tout type d'insuline, le profil d'action dans le temps peut varier jusqu'à un certain point d'une personne à l'autre ou à divers moments chez une même personne. Comme pour toutes les autres préparations d'insuline, la durée d'action d'Humalog dépend de la dose, du point d'injection, de l'irrigation sanguine, de la température corporelle et de l'activité physique.

Les stylos pré-remplis et les cartouches d'Humalog de 3,0 mL sont offerts en boîtes de 5, et les cartouches sont conçues pour les dispositifs d'administration de Lilly. On ne doit pas mélanger d'autres insulines dans la cartouche d'Humalog ni la réutiliser.

Pour savoir comment utiliser le stylo pré-rempli jetable contenant de l'insuline, voir le manuel d'utilisation qui se trouve dans l'emballage.

POSOLOGIE

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

La dose d'Humalog 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 pour ces changements. Les autres facteurs qui

peuvent modifier la dose d'Humalog que vous prenez sont les suivants :

Maladie

La maladie, surtout si elle est accompagnée de nausées et de vomissements, peut modifier vos besoins en insuline. Même si vous ne mangez pas, votre organisme a besoin d'insuline. Vous et votre médecin devez établir une ligne de conduite à suivre en cas de maladie. Si vous êtes malade, vérifiez souvent le taux de sucre dans votre sang et votre urine et appelez votre médecin selon ses instructions.

Grossesse

Humalog peut être utilisé durant la grossesse s'il est indiqué sur le plan clinique. D'après des données recueillies auprès d'un grand nombre de patientes enceintes exposées au médicament, Humalog n'aurait aucun effet indésirable sur la grossesse ni sur la santé du fœtus ou du nouveau-né. Il est particulièrement important pour vous et l'enfant à naître de bien maîtriser votre diabète. La grossesse peut compliquer le traitement du diabète. Si vous prévoyez avoir un enfant ou si vous êtes enceinte ou encore si vous allaitez, consultez votre médecin.

Médicaments

Les besoins en insuline peuvent augmenter si vous prenez d'autres médicaments qui élèvent le taux de sucre dans le sang, tels les contraceptifs oraux, les corticostéroïdes, une hormonothérapie thyroïdienne substitutive. Par contre, vos besoins en insuline peuvent diminuer si vous prenez des antidiabétiques oraux, des salicylés, des sulfamides, certains antidépresseurs (inhibiteurs de la monoamine oxydase), des bêtabloquants, de l'alcool, des inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine et des antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II. Vous devez toujours parler avec votre médecin de tous les médicaments que vous prenez.

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

Activité physique

Vous pouvez avoir besoin de prendre moins d'insuline pendant l'activité physique et quelque temps après. De plus, il est possible que l'exercice accélère l'effet d'une dose d'insuline,

particulièrement si l'exercice touche l'endroit où l'insuline est injectée. Demandez conseil à votre médecin sur la façon d'ajuster votre schéma posologique selon vos activités physiques.

Voyage

Les personnes qui traversent plus de deux fuseaux horaires doivent consulter leur médecin au sujet des ajustements à apporter à leur schéma posologique d'insuline.

RÉACTION À L'INSULINE ET ÉTAT DE CHOC

Cause :

L'hypoglycémie (pas assez de sucre dans le sang) est l'une des réactions indésirables que les utilisateurs d'insuline éprouvent le plus souvent. Elle peut être causée par :

1. Un repas omis ou retardé;
2. Une dose excessive d'insuline;
3. Un surplus de travail ou 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, hypophyse ou 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 et certains antidépresseurs;
8. La consommation d'alcool.

Implications alimentaires :

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

Symptômes et traitement :

Les symptômes de l'hypoglycémie légère ou modérée peuvent survenir subitement et inclure :

- transpiration excessive
- somnolence
- étourdissements
- troubles du sommeil

- palpitations
- tremblements
- faim
- agitation
- picotements dans les mains, les pieds, les lèvres ou la langue
- sensation de tête légère
- incapacité à se concentrer
- mal de tête
- anxiété
- vision brouillée
- trouble de l'élocution
- humeur dépressive
- irritabilité
- comportement anormal
- trouble de coordination
- changements de personnalité

Les signes d'hypoglycémie grave peuvent comprendre :

- désorientation
- convulsions
- perte de connaissance
- mort

Il importe donc d'obtenir de l'aide immédiatement.

Les premiers symptômes de l'hypoglycémie, appelés aussi symptômes prémonitoires, peuvent être différents ou moins prononcés chez certaines personnes, par exemple, celles qui souffrent de diabète depuis longtemps, qui sont atteintes de neuropathie diabétique, qui prennent des bêta-bloquants, qui changent de préparations d'insuline ou qui en prennent plus (3 injections d'insuline par jour ou plus) pour mieux maîtriser leur diabète. Quelques patients qui ont eu des réactions hypoglycémiques après être passés d'une insuline d'origine animale à une insuline humaine ont déclaré que les symptômes prémonitoires de l'hypoglycémie étaient moins prononcés ou qu'ils étaient différents de ceux éprouvés avec l'insuline d'origine animale.

Si vous ne reconnaissez pas les premiers symptômes de l'hypoglycémie, vous risquez d'être incapable de prendre les mesures nécessaires afin d'éviter que votre taux de sucre baisse davantage. Soyez attentif à tous les différents types de symptômes qui pourraient indiquer une hypoglycémie. Les patients qui ont une hypoglycémie sans symptômes prémonitoires doivent vérifier leur taux de sucre fréquemment, particulièrement avant d'entreprendre certaines activités comme la conduite d'un véhicule. Si votre taux de sucre est inférieur à votre taux de sucre normal à jeun, vous devriez manger ou boire des aliments contenant du sucre afin de corriger votre hypoglycémie.

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

Vous devez apprendre à déceler vos propres symptômes d'hypoglycémie. Dans ce but, vous devez vérifier souvent votre taux de sucre pour vous aider à reconnaître les symptômes que vous éprouvez au moment d'une hypoglycémie.

Si vous avez souvent des épisodes d'hypoglycémie ou si vous avez de la difficulté à reconnaître les symptômes, vous devriez consulter votre médecin pour discuter des modifications que vous pourriez apporter à votre traitement, à votre plan d'alimentation ou à votre programme d'exercices pour éviter l'hypoglycémie.

ACIDOSE ET COMA DIABÉTIQUE

L'hyperglycémie (trop de sucre dans le sang) peut survenir si vous n'avez pas assez d'insuline.

L'hyperglycémie peut se produire dans les situations suivantes :

1. Si vous omettez de prendre votre insuline ou si vous en prenez moins que la dose prescrite par votre médecin.
2. Si vous mangez beaucoup plus que les quantités recommandées dans votre plan d'alimentation.
3. Si vous faites de la fièvre ou si vous souffrez d'une infection ou encore si vous êtes dans une situation très stressante.

Chez les patients atteints de diabète de type 1, une hyperglycémie prolongée peut entraîner l'acidose diabétique. Les premiers symptômes d'acidose diabétique apparaissent habituellement de façon graduelle, au cours des heures ou des jours suivants, et se manifestent par la somnolence, la rougeur du visage, la soif, la perte d'appétit et une haleine fruitée. En présence d'acidose, l'analyse de l'urine révèle un taux élevé de glucose et d'acétone. Une respiration difficile et un pouls rapide constituent des symptômes plus graves. Si elle n'est pas traitée,

l'hyperglycémie prolongée (acidose diabétique) peut provoquer des nausées, des vomissements, de la déshydratation, la perte de connaissance et la mort, d'où l'importance d'obtenir immédiatement une aide médicale.

LIPODYSTROPHIE

En de rares occasions, l'administration sous-cutanée d'insuline peut entraîner une lipoatrophie (dépressions dans la peau) ou une lipohypertrophie (grossissement ou épaissement des tissus). Si vous remarquez l'une ou l'autre de ces manifestations, consultez votre médecin. Modifier votre technique d'injection pourrait atténuer ce problème.

ALLERGIE À L'INSULINE

Allergie locale -- Le point d'injection peut parfois devenir rouge, enflé et causer des démangeaisons. Ces réactions locales disparaissent habituellement après quelques jours ou quelques semaines. Dans certains cas, ces réactions peuvent être liées à des facteurs autres que l'insuline, par exemple, à des substances irritantes contenues dans les produits nettoyants pour la peau ou à une mauvaise technique d'injection. En cas de réactions locales, contactez votre médecin.

Allergie généralisée -- Moins fréquente, mais pouvant entraîner des conséquences plus graves, l'allergie généralisée à l'insuline peut se traduire par des éruptions cutanées sur tout le corps, un souffle court, une respiration sifflante, une chute de la pression artérielle, un pouls rapide ou une transpiration excessive. Les cas graves d'allergie généralisée peuvent menacer la vie. Si vous croyez présenter une telle réaction à l'insuline, avertissez sans tarder un médecin.

MODE D'EMPLOI

Humalog est une solution stérile. Les préparations d'Humalog doivent être administrées par injection sous-cutanée ou de façon continue à l'aide d'une pompe à perfusion sous-cutanée d'insuline. La concentration d'Humalog dans les fioles de 3 mL et de 10 mL, les cartouches de 3,0 mL et les stylos pré-remplis est de 100 unités/mL (U-100).

Humalog est un liquide limpide et incolore ayant l'apparence et la consistance de l'eau. N'utilisez pas la fiole, la cartouche ou le stylo pré-rempli si le contenu semble trouble, visqueux ou légèrement coloré, ou s'il renferme des particules solides. Vérifiez toujours l'aspect de votre fiole, de votre cartouche ou de votre stylo pré-rempli d'Humalog avant de l'utiliser, et si vous observez quelque chose d'inhabituel dans son apparence ou constatez un changement marqué de vos besoins en insuline, consultez votre médecin.

Conservation

Fioles

Les fioles d'Humalog doivent être conservées au réfrigérateur, mais non au congélateur. Si la réfrigération n'est pas possible, la fiole d'Humalog que vous utilisez actuellement peut être conservée à la température ambiante jusqu'à 28 jours, pourvu qu'elle soit gardée à la température la plus fraîche possible (inférieure à 30 °C) et à l'abri des sources directes de chaleur et de lumière. Les fioles utilisées ou non réfrigérées doivent être jetées après 28 jours, même si elles renferment encore de l'insuline Humalog. N'utilisez pas les fioles d'Humalog qui auraient gelé. N'utilisez aucune fiole d'Humalog après la date de péremption étampée sur l'étiquette.

Cartouches ou stylos pré-remplis

Les cartouches ou les stylos pré-remplis d'Humalog doivent être conservés au réfrigérateur, mais non au congélateur. Le stylo et la cartouche d'Humalog que vous utilisez actuellement ne doivent pas être réfrigérés, mais gardés à la température la plus fraîche possible (inférieure à 30 °C) et à l'abri des sources directes de chaleur et de lumière. N'utilisez pas les cartouches ou les stylos pré-remplis d'Humalog qui auraient gelé. Les cartouches ou les stylos pré-remplis utilisés ou non réfrigérés doivent être jetés après 28 jours, même s'ils renferment encore de l'insuline Humalog. N'utilisez pas les cartouches ou les stylos pré-remplis d'Humalog après la date de péremption étampée sur l'étiquette.

TECHNIQUES D'INJECTION

Fioles

Utilisez la seringue appropriée

Les doses d'insuline sont calculées en unités. Humalog est offert en préparations contenant 100 unités/mL (U-100). Il importe de bien comprendre la signification des traits marqués sur votre seringue, parce que le volume d'Humalog que vous injectez dépend de la concentration de la solution, c'est-à-dire du nombre d'unités/mL. C'est pourquoi vous devez toujours utiliser une

seringue fabriquée pour l'administration d'insuline U-100. L'utilisation d'une seringue de taille différente peut fausser la dose et vous causer des troubles graves, comme un taux de sucre sanguin trop faible ou trop élevé.

Utilisation de la seringue

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

Les seringues en plastique et les aiguilles jetables ne doivent être utilisées qu'une seule fois et jetées après usage.

IL NE FAUT PAS UTILISER LA SERINGUE NI L'AIGUILLE D'UNE AUTRE PERSONNE.

Les seringues en verre et les aiguilles réutilisables doivent être stérilisées avant chaque injection. **Suivez les instructions fournies avec la seringue.**

Préparation de la dose

1. Lavez-vous les mains.
2. Examinez la préparation d'Humalog dans la fiole. Elle doit être limpide et incolore. N'utilisez pas Humalog s'il est trouble, visqueux ou légèrement coloré ou s'il renferme des particules solides.
3. Si vous utilisez une nouvelle fiole, retirez le capuchon de protection en plastique, mais n'enlevez pas le bouchon.
4. Nettoyez le dessus de la fiole au moyen d'un tampon imbibé d'alcool.
5. Si vous devez faire un mélange d'insulines, suivez les instructions ci-dessous à ce sujet.
6. Retirez le capuchon de l'aiguille. Aspirez de l'air dans la seringue en volume égal à celui de votre dose d'Humalog. Percez le bouchon de caoutchouc de la fiole d'Humalog avec l'aiguille et injectez l'air de la seringue dans la fiole.
7. Inversez la fiole et la seringue. Tenez la fiole et la seringue fermement dans une seule main.
8. Assurez-vous que la pointe de l'aiguille est immergée dans la préparation d'Humalog et aspirez dans la seringue la dose d'insuline requise.
9. Avant de retirer l'aiguille de la fiole, vérifiez qu'il n'y a pas de bulles d'air dans la seringue, lesquelles réduisent la dose d'Humalog. S'il y en a, tenez la seringue en position verticale et tapotez-la jusqu'à ce que les bulles remontent à la surface. Appuyez sur le piston pour les expulser et aspirez la dose d'insuline nécessaire.
10. Retirez l'aiguille de la fiole et déposez la seringue à plat de sorte que l'aiguille ne touche à rien.

MÉLANGE D'HUMALOG AVEC DES PRÉPARATIONS D'INSULINE À ACTION PLUS LONGUE

IL N'EST PAS RECOMMANDÉ DE MÉLANGER HUMALOG AVEC DES INSULINES D'ORIGINE ANIMALE NI AVEC DES PRÉPARATIONS D'INSULINE D'AUTRES FABRICANTS.

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

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

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

Injection

Nettoyez le point d'injection avec un tampon imbibé d'alcool. D'une main, tendez la peau ou

prenez une bonne pincée de chair entre le pouce et l'index. Insérez l'aiguille en suivant les instructions de votre médecin. Enfoncez le piston jusqu'au fond. Retirez alors l'aiguille et maintenez une légère pression au point d'injection pendant plusieurs secondes. Ne frottez pas le point d'injection. Laissez au moins 1 cm (0,5 pouce) entre chaque point d'injection pour éviter d'endommager les tissus.

Cartouches

Préparation de la cartouche d'Humalog pour insertion dans le stylo

1. Lavez-vous les mains.
2. Avant d'insérer la cartouche d'Humalog dans le stylo, examinez le contenu de la cartouche pour vous assurer qu'il est limpide et incolore. N'utilisez pas la cartouche d'Humalog si la solution est trouble, visqueuse ou légèrement colorée ou encore si elle contient des particules solides.
3. Suivez attentivement les instructions du fabricant pour mettre la cartouche dans le stylo.

Injection de la dose

1. Lavez-vous les mains.
2. Désinfectez la membrane en caoutchouc de la capsule métallique avec un tampon imbibé d'alcool.
3. Vérifiez la préparation d'Humalog; elle doit être limpide et incolore. Ne l'utilisez pas si elle est trouble, visqueuse ou légèrement colorée ou encore si elle contient des particules solides.
4. Suivez les instructions du fabricant pour la mise en place de l'aiguille.
5. Tenez le stylo en position verticale, l'aiguille dirigée vers le haut. Si vous remarquez la présence de grosses bulles d'air, tapotez le côté du stylo légèrement jusqu'à ce que les bulles remontent à la surface. Expulsez l'air et les bulles de l'aiguille en tournant le sélecteur de dose deux fois (2 unités) et en appuyant sur le bouton-poussoir. Répétez cette étape au besoin jusqu'à ce qu'une goutte d'Humalog apparaisse au bout de l'aiguille.
6. 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.
7. Nettoyez le point d'injection avec un tampon imbibé d'alcool.
8. D'une main, tendez la peau ou prenez une bonne pincée de chair entre le pouce et l'index.
9. Introduisez l'aiguille selon les instructions de votre médecin.
10. Suivez les instructions du fabricant du stylo pour l'injection d'Humalog.
11. Retirez l'aiguille et maintenez une légère pression au point d'injection pendant plusieurs secondes. Ne frottez pas le point d'injection.

12. Immédiatement après l'injection, enlevez l'aiguille du stylo afin de maintenir la stérilité et d'éviter la fuite d'insuline, la rentrée d'air ou l'obstruction de l'aiguille. Jetez l'aiguille en lieu sûr. Ne la réutilisez pas. **IL NE FAUT PAS UTILISER L'AIGUILLE, LA CARTOUCHE NI LE STYLO D'UNE AUTRE PERSONNE.**
13. Il n'y a pas de bande colorée sur la cartouche de 3,0 mL. Servez-vous de l'indicateur sur le côté de la cartouche pour évaluer la quantité d'Humalog qui reste. La distance entre chaque trait correspond à environ 20 unités. Par conséquent, lorsque l'extrémité antérieure du bouton-poussoir est vis-à-vis du dernier trait, il reste environ 20 unités d'Humalog dans la cartouche. Vous pouvez continuer à utiliser la cartouche jusqu'à ce que le bouton-poussoir s'arrête. Suivez les instructions du fabricant du stylo afin de vous assurer que vous avez reçu la dose complète.

ADMINISTRATION D'HUMALOG À L'AIDE D'UNE POMPE À PERFUSION D'INSULINE :

1. Les pompes à perfusion d'insuline de Minimed et de Disetronic peuvent être utilisées pour l'administration d'Humalog. Veuillez lire et suivre les instructions qui accompagnent la pompe à perfusion.
2. Assurez-vous d'utiliser le réservoir et le cathéter adaptés à la pompe.
3. Changez d'ensemble à perfusion toutes les 48 heures. Respectez les règles d'asepsie lorsque vous insérez l'ensemble à perfusion.
4. En cas d'hypoglycémie, la perfusion devrait être interrompue jusqu'à ce que votre glycémie soit revenue à la normale. Avisez votre médecin si vous présentez des épisodes répétés d'hypoglycémie ou une hypoglycémie grave. Vous pourriez devoir envisager de réduire votre dose d'insuline ou d'interrompre temporairement le traitement.
5. Un mauvais fonctionnement de la pompe ou une obstruction de l'ensemble à perfusion peuvent entraîner une hausse rapide de la glycémie. Si vous croyez que le flux d'insuline s'est interrompu, suivez les instructions qui accompagnent le produit et, au besoin, avertissez le professionnel de la santé qui vous suit.
6. Lorsqu'il est administré à l'aide d'une pompe à perfusion d'insuline, Humalog ne devrait pas être mélangé avec quelque autre type d'insuline que ce soit.

PHARMACOLOGIE

L'absorption de l'insuline dépend de la dissociation de l'insuline hexamérique qui se forme aux concentrations des préparations commerciales d'insuline. La formation d'hexamères se produit par l'auto-association des molécules d'insuline dans la partie terminale C de la chaîne B. L'un

des sites de l'IGF-1 a une certaine homologie avec l'insuline humaine. Des études antérieures ont démontré que l'IGF-1 ne forme pas d'hexamères. On a également remarqué qu'au site de l'IGF-1 qui est analogue aux positions 28 et 29 de la chaîne B de l'insuline humaine, la séquence des acides aminés est lysine-proline, soit l'inverse de la séquence dans l'insuline humaine. La mise au point des insulines Humalog (insuline lispro) est basée sur l'inversion de ces deux acides aminés par rapport à la séquence de l'insuline humaine.

En l'absence d'excipients, l'insuline lispro manifeste peu de tendance à l'auto-association. Contrairement à l'insuline soluble, l'insuline lispro ne formera pas d'hexamères, ni de cristaux, sauf en présence de zinc ou de phénol ou de *m*-crésol. Ces derniers sont largement utilisés comme agents de conservation dans les préparations pharmaceutiques d'insuline. Ainsi, par un mécanisme unique, les préparations d'insuline lispro sont stabilisées contre la dégradation physique et chimique, mais se dissocient plus rapidement que les préparations d'insuline traditionnelles après l'injection.

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

PHARMACOLOGIE PRÉCLINIQUE :

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

Études *in vitro* :

L'insuline lispro a été comparée à l'insuline humaine et déclarée aussi puissante en ce qui concerne la fixation aux récepteurs de l'insuline dans le placenta humain et la stimulation de l'absorption du glucose marqué [¹⁴C] dans des cellules adipeuses de rat. On a montré que

l'insuline lispro manifestait une affinité légèrement plus grande (environ 1,5 fois) que celle de l'insuline humaine pour les récepteurs de l'IGF-1 dans le placenta et les muscles squelettiques humains. Toutefois, l'affinité de l'insuline lispro et celle de l'insuline humaine sont approximativement 0,001 fois celles de l'IGF-1 même.

Dans une étude, on a observé que l'insuline lispro était environ 2 fois plus puissante que l'insuline humaine pour stimuler l'incorporation de thymidine marquée [³H] dans les cellules musculaires lisses de l'aorte humaine (mesure de la prolifération cellulaire). Dans une autre étude, l'insuline lispro et l'insuline humaine se sont révélées de puissance égale pour stimuler la croissance des cellules épithéliales mammaires humaines (DE₅₀ de l'insuline, 16,0 ± 3,0 nM; DE₅₀ de l'insuline lispro, 18,6 ± 4,0 nM, n = 4, p = NS).

Études *in vivo* :

Épreuve d'hypoglycémie chez le rat :

Des études menées chez des rats mâles normaux ont montré que la dose efficace requise pour entraîner une réponse hypoglycémique de 50 % (DE₅₀ ± erreur-type) était de 7,2 ± 0,3 µg/kg pour l'insuline lispro et de 7,8 ± 0,1 µg/kg pour l'insuline humaine. Dans cette étude, l'analogue était 108 % plus actif que l'insuline humaine; aucune différence n'a été observée dans le profil d'activité dans le temps.

Épreuve d'hypoglycémie chez le lapin :

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

Études chez le chien :

Plusieurs études destinées à déterminer la gamme posologique et le profil d'activité dans le temps ont été menées chez le chien pour comparer l'insuline lispro à diverses préparations d'insuline humaine. Un plan expérimental optimal comportait l'administration sous-cutanée d'insuline lispro et d'Humulin R à raison de 0,1 U/kg (les deux insulines étaient dosées à 100 U/mL). La glycémie a diminué plus rapidement et est retournée à la normale plus vite chez les chiens traités par l'insuline lispro. De même, les concentrations sériques du composé ont

augmenté plus rapidement que celles de l'insuline humaine.

Études chez le porc :

Des castrats de race croisée pesant entre 60 et 85 kg ont reçu des injections sous-cutanées d'insuline lispro ou d'Humulin R, chacune dosée à 20 U/mL. Ce modèle animal était très sensible aux deux insulines, une dose de 0,1 U/kg entraînant une réduction de la glycémie allant jusqu'à 75 %. Une dose de 0,025 U/kg de l'une ou l'autre des deux insulines a fait chuter la glycémie de 23 %, mais il y avait des preuves d'une action plus rapide avec l'insuline lispro.

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

Effets cardiovasculaires, respiratoires et rénaux :

On a recherché les effets cardiovasculaires et respiratoires possibles de l'insuline lispro chez des chiens beagles mâles anesthésiés à l' α -chloralose. Les animaux (3/groupe) ont reçu le véhicule à raison de 0,05 mL/kg (diluant HUMULIN® BR) ou un bolus intraveineux d'insuline lispro à raison de 0,1 U/kg. Les paramètres cardiovasculaires, électrocardiographiques et respiratoires ont été mesurés avant l'administration ainsi que 5, 10, 15, 30, 45 et 60 minutes après l'administration. Aucun changement important sur le plan toxicologique n'est survenu dans la durée des ondes QRS (maximum 9 % au bout de 10 min) et de l'intervalle Q-Tc (maximum

10 % au bout de 5 min). Les augmentations de la durée des ondes QRS et de l'intervalle Q-Tc étaient semblables à celles observées après l'administration de 0,1 U/kg d'insuline humaine régulière.

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

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

Insuline lispro protamine en suspension :

L'insuline lispro protamine en suspension (NPL) est une préparation où l'insuline lispro est cristallisée avec la protamine pour produire une préparation à libération prolongée analogue au complexe insuline humaine régulière protamine connue sous le nom de NPH. Le but des études animales ci-dessous était de comparer les profils d'action des insulines NPL et NPH. Les résultats suggèrent qu'en général le profil d'action de NPL est semblable à celui de NPH.

Une étude par la méthode du clamp hyperinsulinémique euglycémique a été menée chez des chiens afin de comparer les profils d'action de l'insuline lispro protamine en suspension (NPL) et de l'insuline humaine (source ADN recombiné) isophane en suspension (NPH). Les deux préparations employées dans cette étude étaient dosées à 100 U/mL. Elles ont été administrées par voie sous-cutanée à des doses de 0,5 U/kg et le clamp a été maintenu pendant 540 minutes. En général, le profil d'action de l'insuline NPL était semblable à celui de l'insuline NPH. Les concentrations d'insuline lispro ont augmenté légèrement plus vite après l'administration de l'insuline NPL que les concentrations d'insuline après l'administration de NPH, mais les deux concentrations ont diminué à peu près à la même vitesse. La vitesse de perfusion du glucose est demeurée stable plus longtemps avec l'insuline NPL, mais elle était un peu plus faible (20 %) aux

taux maximums. Par ailleurs, les effets glucodynamiques des deux préparations étaient semblables.

Le profil d'action de l'insuline lispro protamine en suspension (NPL) a été comparé à celui d'une insuline protamine isophane en suspension (NPH) commerciale, Humulin® N, Eli Lilly and Company, Indianapolis, dans des épreuves d'hypoglycémie provoquée chez des lapins. Les deux insulines ont été administrées par voie sous-cutanée à raison de 0,2 U/kg à des lapins à jeun. Les profils glycémiques des deux échantillons de laboratoire de NPL étaient semblables à ceux de NPH. On en a conclu que l'insuline lispro peut être modifiée par la cristallisation avec la protamine ce qui entraîne une prolongation de son profil d'action.

PHARMACOLOGIE CLINIQUE :

Études par la méthode du clamp hyperinsulinémique euglycémique : Comparaison d'Humalog et de l'insuline régulière

En utilisant la méthode du clamp hyperinsulinémique euglycémique chez des sujets sains volontaires, on a comparé une dose de 10 U d'Humalog à Humulin R. Les doses ont été administrées par voie sous-cutanée; une dose supplémentaire de 10 U d'Humulin R a été administrée par voie intraveineuse pour servir de référence absolue (Tableau 3).

Avec Humalog, les concentrations maximales d'insuline (C_{max}) étaient atteintes plus rapidement (T_{max}) et étaient statistiquement plus élevées qu'avec Humulin R. L'absorption totale était comparable, et les concentrations sériques en fonction du temps non statistiquement différentes, tel que démontré par la surface sous la courbe (SSC).

Traitement	N	Dose	C_{max} (ng/mL)	T_{max} (min)	SSC (ng-min/mL)
Humalog, SC (A)	10	10 U	3,20 ± 1,33	53 ± 30	380 ± 52,2
Humulin R, SC (B)	10	10 U	1,79 ± 0,77	101 ± 40	423 ± 71,8
Humulin R, IV (C)	10	10 U	58,0 ± 25,1	2 ± 1	601 ± 163
Résultats ANOVA			<u>A B C</u>	<u>A B C</u>	<u>AB C</u>
Valeur p			< 0,001	0,001	< 0,001

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

Tableau 3. Pharmacocinétique d'Humalog et d'Humulin R chez des volontaires sains.

Les données glucodynamiques tirées de la même étude ont montré une vitesse maximale de perfusion du glucose (R_{max}) légèrement inférieure avec Humulin R par rapport à Humalog, bien que cette comparaison ne soit pas statistiquement différente. Toutefois, le temps nécessaire

pour atteindre cette vitesse de perfusion maximale (TR_{max}) était significativement plus court pour Humalog. Les quantités totales de glucose perfusé (G_{tot}) étaient comparables quelle que soit l'insuline administrée par voie sous-cutanée (Tableau 4).

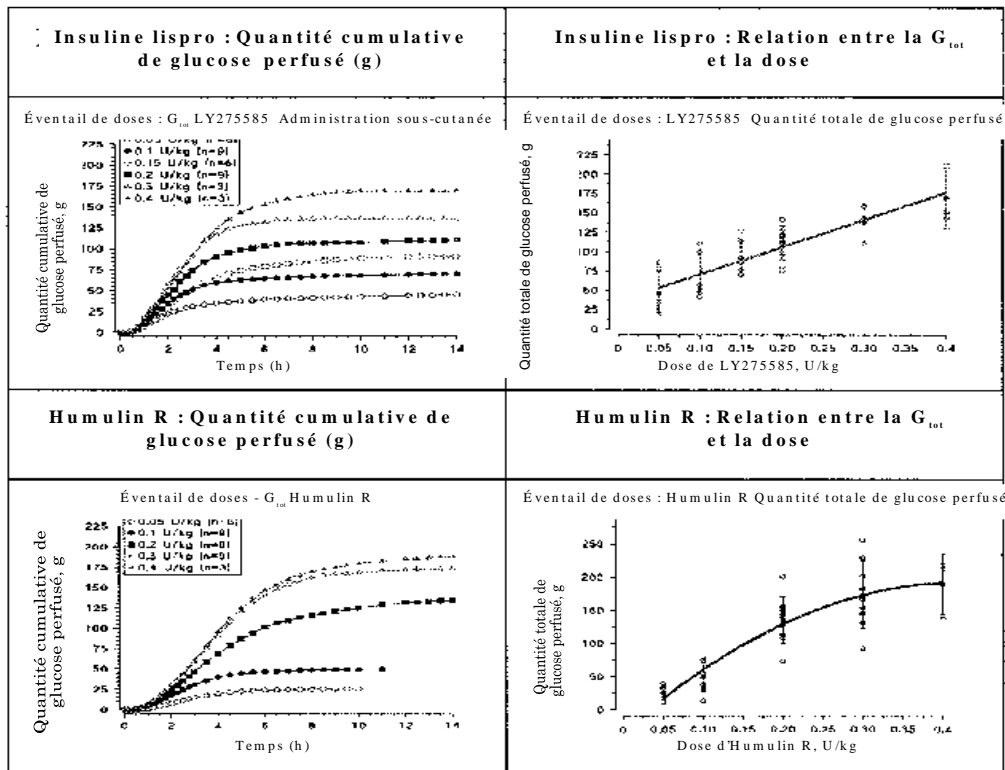
Traitement	R_{max} (mg/min)	TR_{max} (min)	G_{tot} (g)
Humalog, SC (A)	550 ± 203	116 ± 43	85,1 ± 28,2
Humulin R, SC (B)	393 ± 180	179 ± 93	81,2 ± 29,9
Humulin R, IV (C)	718 ± 247	23 ± 5	50,1 ± 12,9
Résultats ANOVA	<u>AB</u> <u>C</u>	<u>A</u> <u>B</u> <u>C</u>	<u>AB</u> <u>C</u>
Valeur p	< 0,01	< 0,01	< 0,001

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

Tableau 4. Glucodynamique d'Humalog et d'Humulin R chez des volontaires sains.

Études avec un éventail de doses :

Six doses différentes d'insuline ont été administrées par voie sous-cutanée à chacun des 18 volontaires sains recrutés dans l'étude. Comme on l'a démontré précédemment avec Humulin R, le pic d'insulinémie a été atteint plus tard et la durée de l'effet glucodynamique allongeait à mesure que la dose augmentait. Cette étude a révélé que le moment du pic d'insulinémie changeait très peu à l'augmentation de la dose d'insuline lispro; il n'y avait qu'une légère prolongation de la durée de la perfusion de glucose requise pour compenser l'augmentation des doses. Il est aussi intéressant de souligner la relation linéaire entre la dose et l'effet du glucose dans le cas de l'insuline lispro, mais non avec Humulin R. Cela laisse entendre que l'effet de l'insuline lispro sur la glycémie peut être plus prévisible d'un bout à l'autre de la gamme posologique (Figure 2).



Quantité totale de glucose perfusé (G_{tot}) pour l'insuline lispro et Humulin R

Figure 2. Études avec un éventail de doses chez des volontaires sains

Comparaison d'Humalog et de l'insuline régulière chez des patients ayant un diabète de type 1

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

Les concentrations sériques des insulines ont confirmé les résultats des études menées chez des volontaires sains par la méthode du clamp hyperinsulinémique euglycémique (Figure 3,

Tableau 5). Elles démontrent qu'Humalog est absorbé plus rapidement, que son pic d'action est plus élevé et plus rapide qu'Humulin R. L'absorption totale était comparable.

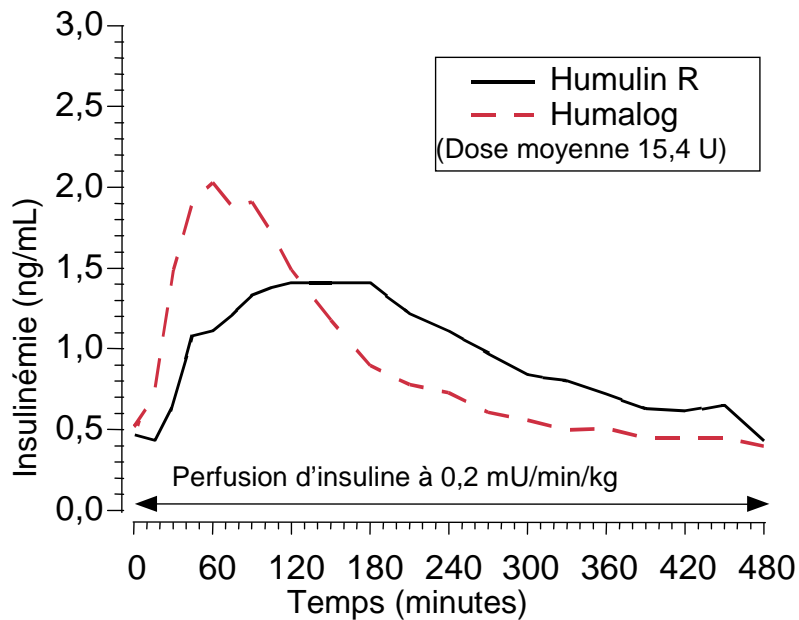


Figure 3. Insulinémie moyenne chez des patients de type 1 après une injection d'Humulin R et d'Humalog (perfusion d'insuline de base à 0,2 mU/min/kg).

Traitement	Dose, U	C _{max} , ng/mL	T _{max} , h	SSC _{0∞} , ng-h/mL
Humalog	15,4 ± 3,5	1,66 ± 0,42	1,13 ± 0,29	3,64 ± 0,88
Humulin R	15,4 ± 3,5	1,07 ± 0,30	1,90 ± 0,46	4,05 ± 0,75
p [†]	--	< 0,001	< 0,001	0,205

Normalisé pour la dose

[†]Comparaisons statistiques. $p < 0,05$ considéré statistiquement significatif

Tableau 5. Moyenne (± écart-type) des paramètres pharmacocinétiques d'Humalog et d'Humulin R, ajustée pour la perfusion d'insuline.

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

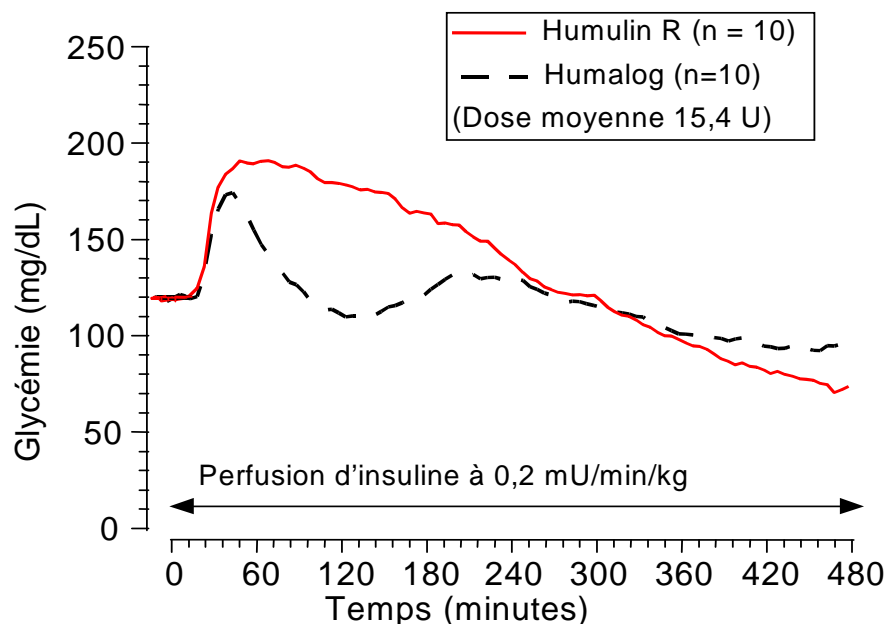


Figure 4. Glycémies moyennes chez des patients ayant un diabète de type 1 suivant l'administration d'Humulin R et d'Humalog juste avant un repas.

Études avec les mélanges d'Humalog :

Des études de pharmacologie clinique sur les mélanges d'insuline lispro injectable et de NPL ont été conçues afin de démontrer : 1) que le profil d'activité de NPL correspond à celui d'une insuline à action intermédiaire (par exemple NPH), 2) que l'action rapide de l'insuline lispro injectable est maintenue dans les mélanges fabriqués d'insuline lispro injectable et de NPL. Quatre études de pharmacologie clinique ont été terminées, dont trois chez des sujets en santé et une chez des patients ayant un diabète de type 1.

Une étude croisée randomisée avec inversion de traitement utilisant la méthode du clamp hyperinsulinémique euglycémique comparait l'insuline NPL à NPH chez 8 sujets sains non diabétiques. Une seconde étude a confirmé la durée prolongée de l'activité de l'insuline NPL en démontrant sa capacité à contrôler la glycémie nocturne chez les patients ayant un diabète de type 1 lorsqu'elle est administrée au coucher.

Deux études contrôlées utilisant la méthode du clamp hyperinsulinémique euglycémique chez des sujets sains ont comparé les profils pharmacocinétiques et pharmacodynamiques des mélanges d'insuline lispro injectable et de NPL. L'une de ces études employait des mélanges préparés sur place et l'autre des mélangés fabriqués.

La durée d'action de l'insuline NPL était prolongée conformément à une insuline à action intermédiaire. Le début d'action rapide et le pic d'activité de l'insuline lispro injectable ont été maintenus avec le mélange insuline lispro injectable/NPL. Chaque mélange étudié avait un profil pharmacocinétique et pharmacodynamique différent correspondant aux proportions d'insuline lispro injectable et de NPL dans chaque mélange (Figure 5).

Vitesse moyenne de perfusion du glucose en fonction du temps, tous les mélanges :

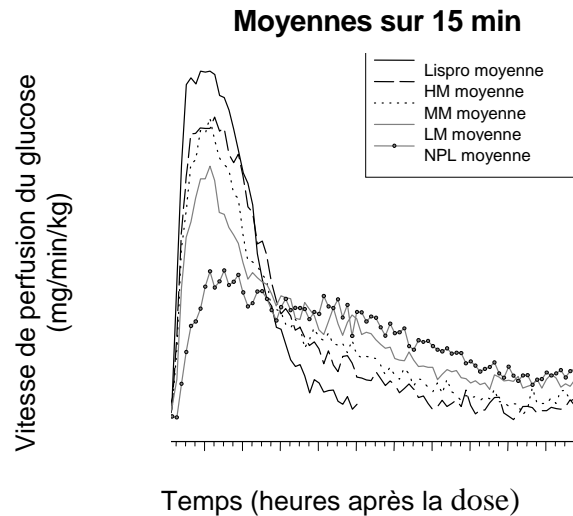


Figure 5. Vitesse moyenne de perfusion du glucose en fonction du temps

HM – 75 % insuline lispro injectable, 25 % insuline lispro protamine en suspension

MM – 50 % insuline lispro injectable, 50 % insuline lispro protamine en suspension

LM – 25 % insuline lispro injectable, 75 % insuline lispro protamine en suspension

TOXICOLOGIE

EFFETS GÉNOTOXIQUES :

Humalog (insuline lispro injectable) n'a manifesté aucun pouvoir mutagène dans cinq épreuves sur les effets génotoxiques, soit : l'induction de mutations réverses chez *Salmonella typhimurium* et *Escherichia coli*, l'induction d'une synthèse imprévue d'ADN dans des cultures primaires d'hépatocytes de rats adultes, l'induction de mutations dans des cellules de lymphome chez la souris L5178Y TK^{+/−}, l'induction *in vivo* de micronoyaux dans la moelle osseuse de souris ICR mâles et femelles et l'induction d'aberrations chromosomiques dans des cellules ovariennes de hamsters chinois.

TOXICITÉ AIGUË :

Tableau 6 : Résultats des études de toxicité aiguë menées avec l'insuline lispro

Espèce, souche	Nombre/Sexe/ Groupe; Âge	Dose (U/kg)	Voie d'administration	Durée des observations	Paramètres évalués	Observations
Rat, Fischer 344	5; 8-9 semaines	0, 10	Intraveineuse	2 semaines	Mortalité; obs. clin.; poids corporel; pathologie	Aucun effet DLM ^a > 10 U/kg
Rat, Fischer 344	5; 8-9 semaines	0, 10	Sous-cutanée	2 semaines	Mortalité; obs. clin.; poids corporel; pathologie	Aucun effet DLM ^a > 10 U/kg
Rat, Fischer 344	5; 8-9 semaines	0, 10 ^b	Sous-cutanée	2 semaines	Mortalité; obs. clin.; poids corporel; pathologie	Aucun effet DLM ^a > 10 U/kg
Chien, beagle	2; 17-21 mois	0, 0, 1	Intraveineuse	2 semaines	Mortalité, obs. clin.; poids corporel; consomm. d'aliments; hématologie; données biologiques	↓ de la glycémie DLM ^a > 0,1 U/kg
Chien, beagle	2; 11-29 mois	0, 2	Sous-cutanée	2 semaines	Mortalité, obs. clin.; poids corporel; consomm. d'aliments; hématologie; données biologiques	↓ de la glycémie DLM ^a > 2 U/kg

^aDLM = dose létale médiane.

^bNouvelle préparation renfermant une plus grande quantité de *m*-crésol comme agent de conservation.

Tableau 7 : Résultats des études de toxicité aiguë menées avec l'insuline lispro protamine en suspension

Espèce, souche	Nombre/Sexe/ Groupe	Dose (U/kg)	Voie d'administration	Durée des observations	Paramètres évalués	Observations
Rat, Fischer 344	5	0, 10	Sous-cutanée	2 semaines	Mortalité; obs. clin.; poids corporel; pathologie	La DLM de l'insuline lispro protamine en suspension administrée par voie sous-cutanée à des rats Fischer 344 était >10 unités/kg de poids corporel pour les mâles et les femelles. Aucune toxicité indésirable n'a été liée à cette insuline.

TOXICITÉ À LONG TERME :

Tableau 8 : Résultats des études de toxicité subaiguë et chronique menées avec l'insuline lispro

Espèce, souche	Nombre/Sexe/ Groupe; Âge	Dose (U/kg)	Voie d'administration	Durée du traitement	Paramètres évalués	Observations
Rat, Fischer 344	10; 4-5 semaines	0, 3	Sous-cutanée	1 mois	Survie; obs. clin.; examen ophtalmique; poids corporel; consomm. d'aliments; hématologie; données biologiques; analyse des urines; poids des organes; pathologie	Aucun effet
Chien, beagle	4; 10 mois	0, 2	Sous-cutanée	1 mois	Survie; obs. clin.; examens ophtalmique et physique; électrocardiogrammes; poids corporel; consomm. d'aliments; hématologie; données biologiques; analyse des urines; poids des organes; pathologie	↓ de la glycémie, ↑ de la fréquence cardiaque (M, jour 30).
Rat, Fischer 344	15; 7 semaines	0, 5, 20	Sous-cutanée	6 mois	Survie; obs. clin.; examen ophtalmique; poids corporel; consomm. d'aliments; hématologie; données biologiques; analyse des urines; poids des organes; pathologie	↑ de la prise de poids corporel (M et F : 5 et 20 U/kg). ↑ de la consomm. d'aliments (F : 20 U/kg). ↑ de l'EAA* (M et F : 5 et 20 U/kg). ↓ des triglycérides et du cholestérol (M et F : 5 et 20 U/kg).
Chien, beagle	4; 7-8 mois	0, 1, 2	Sous-cutanée	1 an	Survie; obs. clin.; examens ophtalmique et physique; électrocardiogrammes; poids corporel; consomm. d'aliments; hématologie; données biologiques; analyse des urines; poids des organes; pathologie	↓ de la glycémie, (M et F : 2 U/kg). ↑ des triglycérides et du cholestérol. ↑ de la fréquence cardiaque et altération de l'onde T
Rat, Fischer 344	30; 7-8 semaines	0, 20, 200	Sous-cutanée	1 an	Survie; obs. clin.; examen ophtalmique; poids corporel; consomm. d'aliments;	↑ du poids corporel, de la prise de poids corporel; de la

					hématologie; données biologiques; analyse des urines; immunotoxicité; poids des organes; pathologie	consomm. d'aliments; de l'EAA* (M et F : 200 U/kg). ↑ de l'EAA (F : 20 U/kg). ↑ du glucose (M et F : 200 U/kg). ↓ des triglycérides (F : 20 et 200 U/kg) ↓ du cholestérol (M et F : 20 et 200 U/kg).
--	--	--	--	--	---	--

*EAA : Efficacité d'assimilation des aliments

BIBLIOGRAPHIE

1. Amiel SA, Sherwin RS, Simonson DC, Taborlane WV. Effect of intensive insulin therapy on glycemic thresholds for counterregulatory hormone release. *Diabetes*, 1988; 37:901-907.
2. Anderson JH, Brunelle RL, Vignati L. Insulin lispro compared to regular insulin in a crossover study involving 1037 patients with type I diabetes. *Diabetes*, 1995; 44(Suppl. 1):228A.
3. Brems DN, Alter LA, Beckage MJ, Chance RE, DiMarchi RD, Green LK, Long HB, Pekar AH, Shields JE, Frank BH. Altering the association properties of insulin by amino acid replacement. *Protein Eng.* 1992;5:527-33.
4. Bastyr III EJ, Kotsanos J, Vignati L, Cox D. Insulin lispro (LP) reduces hypoglycemia rate in persons with Type II diabetes at high risk for hypoglycemia. *Diabetes*, 1994; (Suppl. 1):36A.
5. Brunelle RJ, Anderson JH, Vignati L. Decreased rate of hypoglycemia in association with improved metabolic control with insulin lispro. *Diabetologia*, 1994; 37(Suppl. 1):A78.
6. Brunelle RJ, Symanowski S, Anderson J, Vignati L. Less nocturnal hypoglycemia with insulin lispro in comparison with human regular. *Diabetes*, 1995; 44(Suppl. 1):111A.
7. Chantelau E, Heinemann L. Insulin analogs - not faster than U 40 regular human insulin? Letter to editor. *Diabetes Res Clin Pract.* 1993; 21:201-202.
8. Cryer PE, Binder C, Bolli GB, Cherrington AD, Gale EAM, Gerich JE, Sherwin RS. Hypoglycemia in IDDM. *Diabetes*, 1989; 38:1193-1199.
9. Deeb LC, Holcombe JH, Brunelle R, Zalani S, Brink S, Jenner M, Kitson H, Perlman K, Spencer M. Insulin lispro lowers postprandial glucose in prepubertal children with diabetes. *Pediatrics* 2001; 108: 5: 1175-1179.

10. Del Sindaco P, Ciofetta M, Lalli C, Perriello G, Pampanelli S, Torlone E, Brunetti P, Bolli GB. Use of the short-acting insulin analogue lispro in intensive treatment of type 1 diabetes mellitus: importance of appropriate replacement of basal insulin and time-interval injection-meal. *Diabet Med* 1998 Jul;15(7):592-600.
11. DiMarchi RD, Chance RE, Long HB, Shields JE, Sliker LJ. Preparation of an insulin with improved pharmacokinetics relative to human insulin through consideration of structural homology with insulin-like growth factor I. *Horm Res.* 1994;41(suppl 2):93-96.
12. DiMarchi RD, Mayer JP, Fan L, Brems DN, Frank BH, Green LK, Hoffmann JA, Howey DC, Long HB, Shaw WN, Shields JE, Sliker LJ, Su KSE, Sundell KL, Chance RE. Synthesis of a fast-acting insulin based on structural homology with insulin-like growth factor I. In: Smith JA, Rivier JE, eds. *Peptides, Chemistry and Biology. Proceedings of the Twelfth American Peptide Symposium.* Leiden: ESCOM; 1992:26-28.
13. DiMarchi RD. Proinsulin to IGF-I: a family of novel insulin agonists. *Insulin-Dependent Diabetes. Advances in Management, Prevention and Cure.* South Natick MA: IBC USA Conferences Inc; 1992.
14. Ebeling P, Jansson PA, Smith U, Lalli C, Bolli GB, Koivisto VA. Strategies toward improved control during insulin lispro therapy in IDDM. Importance of basal insulin. *Diabetes Care* 1997 Aug;20(8):1287-9.
15. Gale EAM. Hypoglycaemia and human insulin. *Lancet*, 1989; ii:1264-1266.
16. Galloway JA, Chance RE, Su KSE. Human insulin and its modifications. In: Reidenberg MM, ed. *The Clinical Pharmacology of Biotechnology Products.* Amsterdam: Elsevier Science Publishers BV (Biomedical Division); 1991:23-34.
17. Galloway JA, Chance RE. Approaches to insulin analogues. In: Marshall SM, Home PD, eds. *The Diabetes Annual/8.* New York: Elsevier Science; 1994:277-297.

18. Galloway JA, Chance RE. Insulin agonist therapy: A challenge for the 1990s. *Clin Ther* 1990;12:460-72.
19. Galloway JA, Chance RE. Insulin analogues. *IDF Bulletin* 1994;39:14-16.
20. Galloway JA. New directions in drug development: mixtures, analogues, and modeling. *Diabetes Care*. 1993;16 (suppl 3):16-23.
21. Heine RJ, Bilo HJG, Fonk T, van der Veen EA, van der Meer J. Absorption kinetics and action profiles of mixtures of short-and intermediate-acting insulins. *Diabetologia*. 1984;27:558-562.
22. Heinemann L, Starke AAR, Hohmann A, Berger M. Timing between the subcutaneous administration of insulin and consumption of a carbohydrate rich meal. *Horm. Metab. Res.* 1992;26(Suppl):137-139.
23. Herings R M C, Boer, A de, Stricker, B H Ch, Leufkens, H G M, Porsius A. Hypoglycaemia associated with use of inhibitors of angiotensin converting enzyme. *Lancet*, 1995;345:1195-98.
24. Holcombe JH, Zalani S, Arora VK, Mast CJ; Lispro in Adolescents Study Group. Comparison of insulin lispro with regular human insulin for the treatment of type 1 diabetes in adolescents. *Clin Ther* 2002 Apr;24(4):629-38.
25. Howey DC, Bowsher RR, Brunelle RL, Woodworth JR. [Lys(B28), Pro(B29)]-Human insulin: a rapidly absorbed analogue of human insulin. *Diabetes*. 1994;43:396-402.
26. Jacobs MAJM, Heine RJ. Insulin analogues: new horizons or false dawns? In: Barnett AH, ed. *Diabetes. Reviews 2/4*. London: Macmillan Magazines; 1993:2-4.
27. Jansson PA, Ebeling P, Smith U, Conger I, Coves MJ, Gomis R, Lalli C, Del Sindaco P, Bolli GB, Koivisto VA. Improved glycemic control can be better maintained with insulin lispro than with human regular insulin. *Diab Nutr Metab*. 1998;11:194-99.
28. Joseph SE, Korzon-Burakowska A, Woodworth J, Evans, M, Hopkins D, Janes J,

- Amiel S. The Action Profile of Lispro is Not Blunted by Mixing in the Syringe With NPH Insulin. *Diabetes Care* 1998;21:2098-2102.
29. Kurtz W.T., Pravenec M. Antidiabetic mechanisms of angiotensin-converting-enzyme inhibitors and angiotensin II receptor antagonists: beyond: the renin-angiotensin system. *J Hypertension*, 2004;22(12):2253-2261.
 30. Lalli C, Ciofetta M, Del Sindaco P, Torlone E, Pampanelli S, Compagnucci P, Cartechini MG, Bartocci L, Brunetti P, Bolli GB. Long-term intensive treatment of type 1 diabetes with the short-acting insulin analog lispro in variable combination with NPH insulin at mealtime. *Diabetes Care* 1999 Mar;22(3):468-77.
 31. Pedersen-Bjergaard U, Agerholm-Larsen B, Pramming S, Hougaard P, Thorsteinsson B. Activity of angiotensin-converting enzyme and risk of severe hypoglycaemia in type 1 diabetes mellitus. *Lancet*, 2001;357(9264):1248-1253.
 32. Schernthaner G, Wein W, Sandholzer K, Equiluz-Bruck S, Bates PC, Birkett MA. Postprandial insulin lispro. A new therapeutic option for type 1 diabetic patients. *Diabetes Care* 1998 Apr;21(4):570-3.
 33. Slieker LJ, Brooke GS, Chance RE, Fan L, Hoffmann JA, Howey DC, Long HB, Mayer J, Shields JE, Sundell KL, DiMarchi RD. Insulin and IGF-I analogs: Novel approaches to improved insulin pharmacokinetics. In: LeRoith D, Raizada MK, eds. *Current Directions in Insulin-Like Growth Factor Research*. New York: Plenum Press;1994:25-32.
 34. Stiller R, Gudat U, Pfützner A, Niederreiter B, Trautmann ME, Haslbeck M. Postprandial treatment with insulin lispro. *Diabetes & Metabolism*. 1997, 23, 232-233.
 35. Teuscher A, Berger WG. Hypoglycaemia unawareness in diabetics transferred from beef/porcine insulin to human insulin. *Lancet*, 1987.
 36. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term

complications in insulin-depenent diabetes mellitus. N Engl J Med. 1993; 329:977-986.

37. Torlone E, Fanelli C, Rambotti AM, Kassi G, Modarelli F, Di Vincenzo A, Epifano L, Ciofetta M, Pampanelli S, Brunetti P, Bolli GB. Pharmacokinetics, pharmacodynamics and glucose counterregulation following subcutaneous injection of the monomeric insulin analogue [Lys(B28),Pro(B29)] in IDDM. Diabetologia. 1994;37:713-720.
38. Vignati L, Brunelle RL. Treatment of 722 patients with type II diabetes with insulin lispro a 6 month crossover study. Diabetes, 1994; 44(Suppl. 1):229A.