

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

LIPRELOG^{MC}

(insuline lispro injectable)

Solution pour injection, 100 unités/mL, norme Lilly

CLASSE THÉRAPEUTIQUE

Agent antidiabétique

© Eli Lilly Canada Inc.
C.P. 73, Exchange Tower
130, rue King Ouest, bureau 900
Toronto (Ontario)
M5X 1B1

**Date d'approbation
initiale : 22 mars 2021**

N° de contrôle de la présentation : 244445

Table des matières

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ	3
RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT	3
INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE.....	3
CONTRE-INDICATIONS	3
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	4
EFFETS INDÉSIRABLES	10
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	12
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION.....	13
SURDOSAGE.....	15
MODE D’ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE	15
CONSERVATION ET STABILITÉ.....	19
FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT.....	20
PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES	21
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES.....	21
PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE.....	22
TOXICOLOGIE.....	30
RÉFÉRENCES.....	33
PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR.....	36

LIPRELOG^{MC}
(insuline lispro injectable)
Solution pour injection, 100 unités/mL, norme Lilly

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT

Voie d'administration	Forme posologique et teneur	Ingrédients non médicinaux
Parentérale	Solution pour injection à 100 unités/mL	LIPRELOG (100 unités/mL) : phosphate disodique, glycérol, acide chlorhydrique, <i>m</i> -crésol distillé, hydroxyde de sodium, eau pour injection et zinc (sous forme d'ions).

INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE

LIPRELOG (insuline lispro injectable) est indiqué dans le traitement des patients atteints de diabète sucré ayant besoin d'insuline pour maintenir l'homéostasie de la glycémie. L'insuline LIPRELOG est aussi indiquée pour la stabilisation initiale du diabète sucré. LIPRELOG (insuline lispro injectable) est un analogue de l'insuline à courte durée d'action devant être administré conjointement avec une insuline à action prolongée, comme HUMULIN N (insuline NPH [source ADNr] isophane), sauf lorsqu'il est administré à l'aide d'une pompe à perfusion sous-cutanée d'insuline.

CONTRE-INDICATIONS

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

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Mises en garde et précautions importantes

- L'hypoglycémie est l'effet indésirable le plus fréquemment associé aux insulines, y compris LIPRELOG. Comme pour toutes les insulines, l'hypoglycémie peut survenir à différents moments selon le type de préparation d'insuline. Il est recommandé de surveiller la glycémie chez tous les patients atteints de diabète. Les réactions hypoglycémiques ou hyperglycémiques non corrigées peuvent entraîner la perte de connaissance, le coma ou même la mort (voir la section SURDOSAGE).
- En raison de son début d'action rapide, LIPRELOG (insuline lispro) doit être administré dans les 15 minutes précédant un repas.
- Si nécessaire, LIPRELOG (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, LIPRELOG (insuline lispro injectable) à 100 unités/mL ne doit pas être dilué ni mélangé avec quelque autre forme d'insuline que ce soit. Avant d'utiliser la pompe à perfusion d'insuline, les patients doivent lire attentivement et suivre rigoureusement les instructions du fabricant ainsi que la PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR de la monographie.
- Tout changement d'insuline ou d'analogue de l'insuline humaine doit se faire avec prudence et sous surveillance médicale uniquement. Des changements dans la pureté, la teneur, la marque (fabricant), le type (insuline lispro, régulière, NPH, etc.), la source (bovine, porcine, bovine-porcine, humaine) ou le procédé de fabrication (ADN recombiné par rapport à insuline de source animale) peuvent nécessiter une modification de la posologie (voir la section POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).
- La solution LIPRELOG ne doit être utilisée que si elle est limpide et incolore et qu'aucun dépôt de particules solides ne s'est formé sur la paroi de la fiole ou de la cartouche.

Généralités

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

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

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

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

Au cours des essais cliniques, LIPRELOG (insuline lispro injectable) a démontré un profil d'innocuité semblable à celui d'HUMULIN R (insuline injectable (source ADNr) régulière). Au cours d'études comparatives spécifiquement conçues pour évaluer l'administration d'insuline au moment des repas, sans optimisation des schémas d'insuline basale, il a été démontré que LIPRELOG maîtrisait aussi bien les taux d'hémoglobine glyquée (HbA_{1c}) que l'insuline humaine. Il a été démontré qu'une fois le traitement par LIPRELOG instauré, la réévaluation et l'ajustement, au besoin, du traitement par l'insuline basale (dose et nombre d'injections) permettaient d'optimiser la maîtrise glycémique globale.

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

Insuline plus thiazolidinédiones (TZD)

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

Changement d'insuline

Les patients passant à LIPRELOG pourraient nécessiter une posologie différente de celle qu'ils utilisaient avec leur insuline habituelle. Si un tel ajustement est nécessaire, il peut être effectué lors de l'administration de la première dose ou au cours des premières semaines ou des premiers mois.

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

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

Carcinogénèse et mutagénèse

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

Système endocrinien et métabolisme

Hypoglycémie

L'hypoglycémie est l'effet indésirable le plus fréquent lors du traitement par l'insuline, y compris LIPRELOG. Une hypoglycémie grave peut entraîner une perte transitoire ou permanente de la fonction cérébrale, voire la mort (voir la section EFFETS INDÉSIRABLES).

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

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

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

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

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

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

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

Dans certains cas (p. ex., diabète installé depuis longtemps, neuropathie diabétique, maîtrise accrue du diabète, trouble psychiatrique, âge avancé ou prise de médicaments comme les

bêtabloquants), la nature des symptômes prémonitoires d'hypoglycémie (pâleur, sueurs, anxiété, céphalée, tachycardie, faim) peut différer et leur intensité peut être moins marquée.

Hyperglycémie

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

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

Fonctions hépatique, biliaire et pancréatique

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

Système immunitaire

Réactions allergiques locales

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

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

Dans de rares cas, l'injection sous-cutanée de préparations d'insuline telles que LIPRELOG peut entraîner une lipoatrophie (régression du tissu adipeux) ou une lipohypertrophie (augmentation de volume ou épaississement du tissu adipeux). La rotation continue des points d'injection à l'intérieur d'une région donnée peut aider à réduire ou à prévenir ces réactions.

Réactions allergiques généralisées

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

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

Production d'anticorps

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

Fonction rénale

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

Études sur la reproduction

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

Renseignements pour les patients

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

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

Populations particulières

Femmes enceintes

LIPRELOG peut être administré pendant la grossesse si le traitement est indiqué sur le plan clinique. D'après des données recueillies auprès d'un grand nombre de patientes enceintes exposées au médicament, LIPRELOG à 100 unités/mL n'aurait aucun effet indésirable sur la grossesse ni sur la santé du fœtus ou du nouveau-né. Une bonne maîtrise de la glycémie est essentielle en cas de diabète de grossesse ainsi que durant toute la grossesse dans le cas des patientes atteintes de diabète de type 1 ou de type 2. Les besoins en insuline diminuent habituellement au cours du premier trimestre et augmentent au cours des deuxième et troisième trimestres.

Il faut conseiller aux patientes diabétiques d'informer leur médecin si elles sont enceintes ou souhaitent le devenir. Il est essentiel de surveiller attentivement la glycémie ainsi que l'état de santé général de ces patientes. Pendant la période périnatale, le suivi rigoureux des nourrissons de mères atteintes de diabète est recommandé.

Femmes qui allaitent

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

Enfants (3-18 ans)

Des études cliniques au cours desquelles LIPRELOG à 100 unités/mL a été comparé à l'insuline humaine régulière ont été menées auprès d'enfants (61 patients âgés de 3 à 11 ans) et d'enfants et d'adolescents (481 patients âgés de 9 à 18 ans). Les patients traités par LIPRELOG à 100 unités/mL ont obtenu une meilleure maîtrise glycémique postprandiale alors que les profils d'innocuité étaient semblables dans les 2 groupes.

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

Personnes âgées (> 65 ans)

LIPRELOG peut être administré aux patients âgés si le traitement est cliniquement indiqué.

On ne dispose pas de données quant à l'incidence de l'âge et du sexe sur la pharmacocinétique de LIPRELOG. Toutefois, lors de vastes études cliniques, l'analyse de sous-groupes formés en fonction de l'âge et du sexe n'a pas révélé de différences quant aux paramètres glycémiques postprandiaux entre LIPRELOG à 100 unités/mL et l'insuline humaine régulière.

Lors d'études cliniques menées sur LIPRELOG à 100 unités/mL, les taux d'hémoglobine glyquée (HbA_{1c}) et d'hypoglycémie chez les patients de 65 ans ou plus ne différaient pas de ceux des patients plus jeunes.

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

Autres maladies

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

Surveillance et épreuves de laboratoire

Autosurveillance de la glycémie

Lors du traitement par l'insuline, y compris LIPRELOG, il faut envisager le recours à l'autosurveillance de la glycémie à intervalles réguliers afin d'obtenir une maîtrise optimale de la glycémie (voir la PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR). Le taux d'HbA_{1c} doit être mesuré tous les 3 à 4 mois chez tous les patients qui prennent de l'insuline.

EFFETS INDÉSIRABLES

Organisme entier – Réactions allergiques

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

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

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

Dans de rares cas, l'injection sous-cutanée d'insuline peut entraîner une lipoatrophie (régression du tissu adipeux) ou une lipohypertrophie (augmentation du volume ou épaississement du tissu adipeux). Il faut recommander aux patients de consulter leur médecin s'ils remarquent de telles réactions. La modification de la technique d'injection pourrait atténuer ce problème.

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

Perfusion sous-cutanée continue d'insuline – LIPRELOG à 100 unités/mL

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

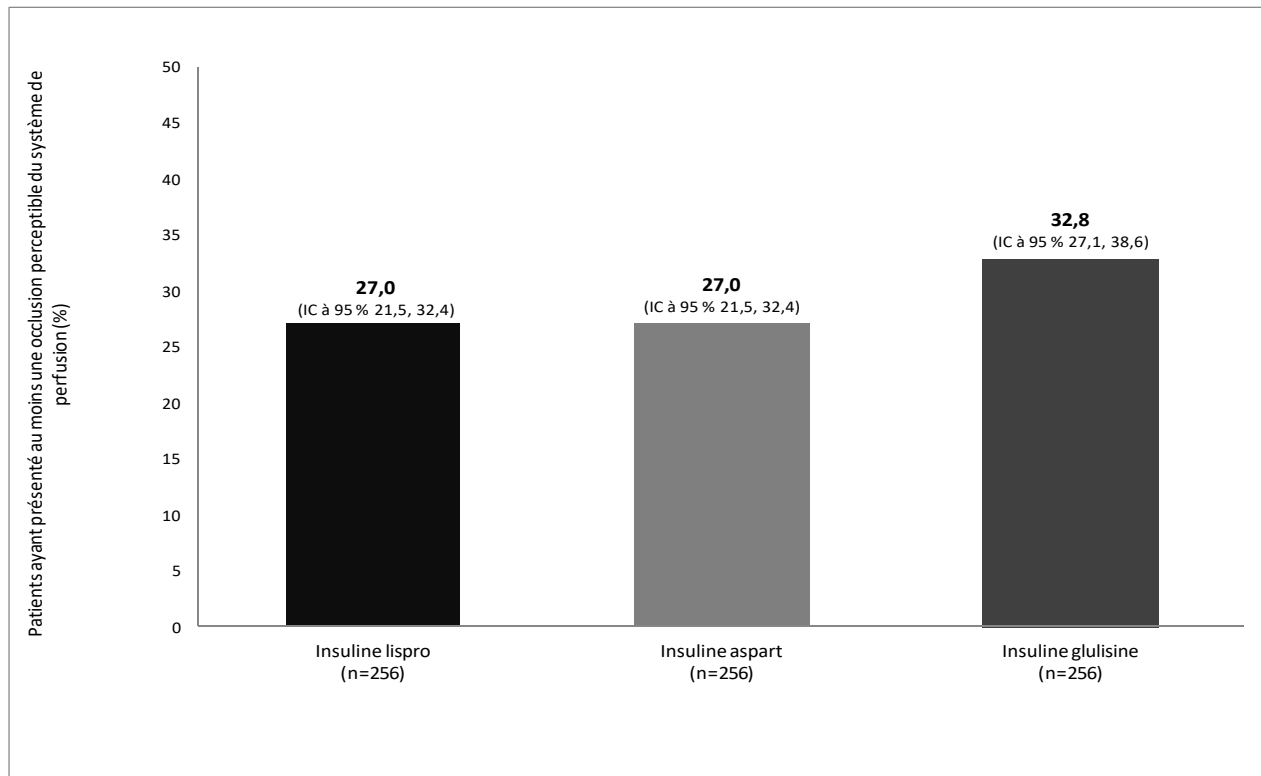


Figure 1. Patients ayant présenté au moins une occlusion perceptible du système de perfusion (%) sur une période de 13 semaines

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

Tableau 1. Taux d'occlusions du cathéter et de réactions au point de perfusion

	LIPRELOG à 100 unités/mL (n = 38)	Insuline humaine régulière à 100 unités/mL (n = 39)
Nombre d'occlusions du cathéter par mois	0,09	0,10
Réactions au point de perfusion	2,6 % (1/38)	2,6 % (1/39)

Effets indésirables signalés après la commercialisation

Des cas d'œdème ont été signalés lors de l'administration d'insuline, y compris LIPRELOG, particulièrement lorsque l'intensification de l'insulinothérapie permet d'améliorer un mauvais contrôle métabolique.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Interactions médicament-médicament

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

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

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

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

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

Pour éviter tout risque d'apparition ou d'aggravation d'une insuffisance cardiaque, l'administration d'une TZD en association avec de l'insuline n'est pas indiquée (voir la section MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

Le patient doit consulter son médecin lorsqu'il prend d'autres médicaments en plus de LIPRELOG.

Interactions médicament-mode de vie

L'hypoglycémie peut être provoquée par un excès d'insuline dans le sang par rapport à la quantité d'aliments consommée ou par une dépense d'énergie trop importante, ou les 2 à la fois. L'omission d'un repas ou une activité physique intense et imprévue peuvent causer une hypoglycémie (voir la section MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS et SURDOSAGE).

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

Considérations posologiques

La posologie de LIPRELOG est déterminée par le médecin en fonction des besoins du patient.

Bien que LIPRELOG ait un début d'action plus rapide et une durée d'action plus courte que l'insuline humaine régulière, les posologies sont comparables. La posologie de LIPRELOG, 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.

Dose recommandée et ajustement posologique

Nouveaux patients

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

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

Patients qui changent d'insuline

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

Optimisation de la maîtrise glycémique

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

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

Administration

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

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

L'injection sous-cutanée, effectuée de préférence par le patient, doit se faire dans la partie supérieure des bras, les cuisses, les fesses ou l'abdomen. Par rapport à HUMULIN R, LIPRELOG conserve son début d'action plus rapide et sa durée d'action plus courte quel que soit le point d'injection sous-cutanée. Il y a donc lieu de faire la rotation des points d'injection, de façon à ne pas utiliser le même point plus de 1 fois par mois environ.

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

Directives d'utilisation et de manipulation

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

Mélange d'insulines

Mélanger LIPRELOG à 100 unités/mL avec HUMULIN N ne diminue pas le taux d'absorption ni la biodisponibilité totale de LIPRELOG. Administré seul ou mélangé avec HUMULIN N, LIPRELOG entraîne une absorption et un effet hypoglycémiant plus rapides que l'insuline humaine régulière.

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

Les effets du mélange de LIPRELOG 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.

SURDOSAGE

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

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

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

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

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

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

Pour connaître le traitement d'un surdosage soupçonné, communiquez avec le centre antipoison de votre région.

MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Mode d'action

L'insuline lispro, le principe actif dans LIPRELOG, résulte de l'inversion de la lysine et de la proline entre les acides aminés 28 et 29 de la partie terminale C de la chaîne B de l'insuline humaine. Ce changement de la séquence des acides aminés modifie légèrement les propriétés physico-chimiques de la molécule par rapport à celles de l'insuline humaine naturelle de sorte que l'auto-association de l'insuline lispro est beaucoup moins marquée que celle de l'insuline régulière et la dissociation en monomères beaucoup plus rapide. L'insuline lispro est ainsi

absorbée plus rapidement dans les tissus sous-cutanés que l'insuline soluble régulière, et sa durée d'action est aussi plus courte.

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

L'activité principale des insulines, y compris LIPRELOG, 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.

Pharmacodynamique et pharmacocinétique

LIPRELOG

LIPRELOG est absorbé plus rapidement dans les tissus sous-cutanés que l'insuline soluble régulière, et sa durée d'action est aussi plus courte. Vu son début d'action rapide, LIPRELOG doit être administré dans les 15 minutes précédant un repas. Si nécessaire, LIPRELOG 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. L'insuline régulière est souvent incapable de maîtriser adéquatement les oscillations glycémiques postprandiales parce que la quantité d'insuline régulière alors requise entraîne souvent une hypoglycémie tardive. En permettant d'obtenir plus rapidement une insulinémie plus élevée tout en ayant une durée d'action plus courte (2-5 heures), LIPRELOG diminue les oscillations glycémiques pendant et après les repas et réduit les risques d'hypoglycémie.

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

Avec LIPRELOG à 100 unités/mL, les concentrations maximales d'insuline (C_{max}) étaient atteintes plus rapidement (T_{max}) et étaient statistiquement plus élevées qu'avec HUMULIN R.

L'absorption totale était comparable, et les concentrations sériques en fonction du temps non statistiquement différentes, comme le démontrent les surfaces sous la courbe (SSC; tableaux 2 et 3).

Tableau 2. Paramètres pharmacodynamiques de LIPRELOG à 100 unités/mL et d'HUMULIN R à 100 unités/mL chez des volontaires sains

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

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

Tableau 3. Paramètres pharmacocinétiques de LIPRELOG à 100 unités/mL et d'HUMULIN R à 100 unités/mL chez des volontaires sains

Moyenne ± écart-type	LIPRELOG à 100 unités/mL	HUMULIN R à 100 unités/mL
T _{max} (min)	53 ± 30	101 ± 40
C _{max} (ng/mL)	3,20 ± 1,33	1,79 ± 0,77
SSC (ng•min/mL)	380 ± 52,2	423 ± 71,8

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

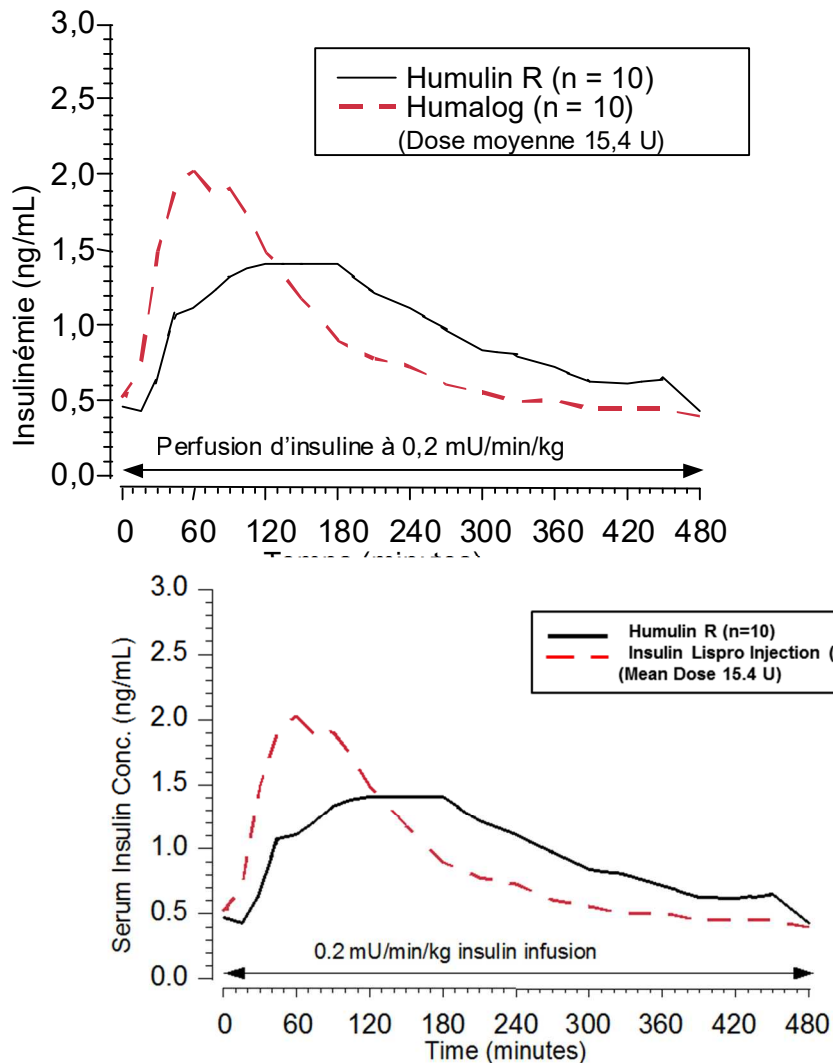


Figure 2. Insulinémie moyenne chez des patients atteints de diabète de type 1 après une injection d'HUMULIN R et d'insuline lispro injectable à 100 unités/mL (perfusion d'insuline basale à 0,2 mU/min/kg)

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

Des études cliniques menées par la suite ont permis de démontrer que, lors d'une insulinothérapie intensive avec optimisation de l'insuline basale, LIPRELOG à 100 unités/mL maîtrisait la glycémie postprandiale et contribuait à abaisser les taux d'HbA_{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 (LIPRELOG à 100 unités/mL, n = 543; HUMULIN R, n = 561). Cependant, elle était nettement inférieure avec LIPRELOG dans un essai croisé de 6 mois mené chez des patients atteints de diabète de type 1 (n = 1 008). Cet essai a également démontré une diminution significative des épisodes d'hypoglycémie nocturne avec LIPRELOG.

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 d'insuline, LIPRELOG à 100 unités/mL entraîne une plus forte réduction des taux d'HbA_{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, LIPRELOG à 100 unités/mL a produit de façon constante une amélioration significative des taux d'HbA_{1c} dans l'intervalle allant de 0,33 à 0,65 %.

Insuffisance hépatique :

Certaines études sur l'insuline humaine ont révélé une augmentation des taux d'insuline circulante chez les patients atteints d'insuffisance hépatique. Lors d'une étude sur 22 patients atteints de diabète de type 2, l'insuffisance hépatique n'a pas influencé l'absorption sous-cutanée ni le devenir général de LIPRELOG comparativement aux patients n'ayant aucun antécédent d'insuffisance hépatique. Dans cette étude, LIPRELOG 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 LIPRELOG, pourraient être nécessaires chez les patients atteints d'insuffisance hépatique.

Insuffisance rénale :

Certaines études sur l'insuline humaine ont révélé une augmentation des taux d'insuline circulante chez les patients atteints d'insuffisance rénale. Lors d'une étude sur 25 patients atteints de diabète de type 2 présentant divers degrés de fonction rénale (de la fonction rénale normale à l'insuffisance grave, y compris l'insuffisance rénale terminale), les différences pharmacocinétiques entre LIPRELOG 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 LIPRELOG, pourraient être nécessaires chez les patients atteints d'insuffisance rénale.

CONSERVATION ET STABILITÉ

Avant la première utilisation, LIPRELOG doit être conservé au réfrigérateur, entre 2 et 8 °C. On ne doit pas le congeler ni l'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), puis jetés après 28 jours. N'utilisez pas LIPRELOG après la date de péremption étampée sur l'étiquette.

Lorsque LIPRELOG à 100 unités/mL est administré par perfusion sous-cutanée continue à l'aide d'une pompe externe, l'insuline LIPRELOG à 100 unités/mL contenue dans le réservoir devrait être changée au moins tous les 14 jours. Les systèmes de perfusion devraient être changés selon

les instructions du fabricant (3 jours sont habituellement recommandés) ou selon les directives des professionnels de la santé.

FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

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

- Fiole, 10 mL
- Cartouche, 3 mL, 5 cartouches/boîte
- KwikPen, stylo pré-rempli, 3 mL, 5 stylos/boîte
- Junior KwikPen, stylo pré-rempli, 3 mL, 5 stylos/boîte

Les formats et présentations ne sont pas nécessairement tous commercialisés.

Les cartouches sont conçues pour être utilisées avec les dispositifs d'administration de Lilly. On ne doit pas mélanger d'autres insulines dans les cartouches de LIPRELOG à 100 unités/mL, ni les réutiliser.

Ingrédients non médicinaux :

LIPRELOG à 100 unités/mL contient du glycérol, du phosphate disodique, du *m*-crésol, du zinc (sous forme d'ions) et de l'eau pour injection. De l'acide chlorhydrique ou de l'hydroxyde de sodium peut être ajouté pour ajuster le pH.

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Substance médicamenteuse

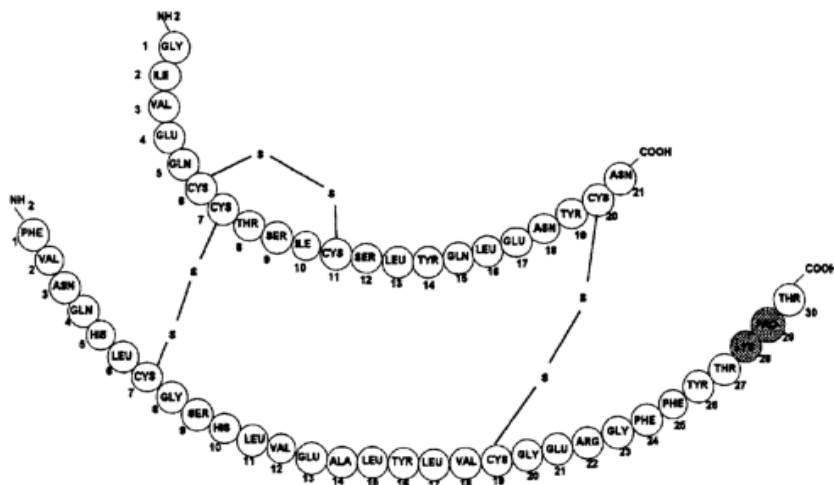
Dénomination commune : Insuline lispro

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

Formule moléculaire : $C_{257}H_{383}N_{65}O_{77}S_6$

Poids moléculaire : 5 808

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.



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

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

pH : Environ 5,65

PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

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

Des études antérieures ont 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 de LIPRELOG (insuline lispro) est basée sur l'inversion de ces 2 acides aminés par rapport à la séquence de l'insuline humaine.

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

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

Pharmacologie préclinique

Comme on le décrit ci-après, l'inversion minime de la séquence des acides aminés ne modifie pas significativement les propriétés biologiques de l'insuline lispro. Des études *in vivo* ont été menées chez le rat, le lapin et le chien, ainsi que dans 2 modèles différents chez le porc. Ces études ont 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 2 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 celle de l'IGF-1.

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 (dose efficace 50 % [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 présumant une pleine puissance (c.-à-d., 28,85 U/mg de protéine). Des échantillons de sang ont été prélevés 20, 40, 60, 90, 120, 150 et 210 minutes après les injections sous-cutanées de chaque insuline (0,2 U/kg). Les profils de la glycémie qui en ont résulté étaient pratiquement identiques, à l'exception d'une glycémie significativement moindre après 20 minutes pour l'insuline lispro.

Études chez le chien : Plusieurs études destinées à déterminer la gamme posologique et le profil d'activité dans le temps ont été menées chez le chien pour comparer l'insuline lispro à diverses préparations d'insuline humaine. Un plan expérimental optimal comportait l'administration sous-cutanée d'insuline lispro et d'HUMULIN R à raison de 0,1 U/kg (les 2 insulines étaient dosées à 100 U/mL). La glycémie a diminué plus rapidement et est retournée à la normale plus vite chez les chiens traités par l'insuline lispro. De même, les concentrations sériques du composé ont augmenté plus rapidement que celles de l'insuline humaine.

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

La cinétique de l'insuline lispro a été comparée à celle d'HUMULIN R chez 12 porcs porteurs de cathéters veineux et artériels implantés au préalable dans la jugulaire par voie chirurgicale. Les animaux tenus à jeun pendant 20 heures ont été soumis à 2 études : i) une injection intraveineuse et ii) une injection sous-cutanée (300 mU/kg) d'insuline ou d'analogue. On a présumé que la cinétique de l'insuline était linéaire dans la gamme des concentrations étudiées, et les vitesses d'absorption de l'insuline et des analogues ont été calculées par la méthode de déconvolution de leurs concentrations plasmatiques après injection sous-cutanée au moyen de la courbe de décroissance intraveineuse correspondante. Une normoglycémie a été maintenue par la perfusion de glucose à l'aide d'un régulateur de débit du glucose. Le profil d'absorption dans le temps était le suivant : les pourcentages d'absorption d'HUMULIN R et de l'insuline lispro étaient, respectivement, de 16 et 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 (diluante HUMULIN BR) ou un bolus intraveineux d'insuline lispro à raison de 0,1 U/kg. Les paramètres cardiovasculaires, électrocardiographiques et respiratoires ont été mesurés avant l'administration ainsi que 5, 10, 15, 30, 45 et 60 minutes après l'administration. Aucun changement important sur le plan toxicologique n'est survenu dans la durée du complexe QRS (maximum 9 % au bout de 10 minutes) et de l'intervalle Q-T corrigé (Q-Tc; maximum 10 % au bout de 5 minutes). Les augmentations de la durée du complexe QRS et de l'intervalle Q-Tc étaient semblables à celles observées après l'administration de 0,1 unité/kg d'insuline humaine régulière.

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

Les résultats de cette étude 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 clairement une concentration à effet nul.

Pharmacologie clinique

Études par la méthode du clamp hyperinsulinémique euglycémique : Comparaison de LIPRELOG à 100 unités/mL et de l'insuline régulière

En utilisant la méthode du clamp hyperinsulinémique euglycémique chez des sujets sains volontaires, on a comparé une dose de 10 U de LIPRELOG à 100 unités/mL à HUMULIN R. Les doses ont été administrées par voie sous-cutanée; une dose supplémentaire de 10 U d'HUMULIN R a été administrée par voie intraveineuse pour servir de référence absolue (tableau 4).

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

Tableau 4. Paramètres pharmacocinétiques de LIPRELOG à 100 unités/mL et d'HUMULIN R à 100 unités/mL chez des volontaires sains

Traitement	N	Dose	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (min)	SSC (ng•min/mL)
LIPRELOG, 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</u> <u>B</u> <u>C</u>	<u>A</u> <u>B</u> <u>C</u>	<u>AB</u> <u>C</u>
Valeur p			< 0,001	0,001	< 0,001

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

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 LIPRELOG à 100 unités/mL, bien que cette comparaison ne soit pas statistiquement différente. Toutefois, le temps nécessaire pour atteindre cette vitesse de perfusion maximale (TR_{max}) était significativement plus court pour LIPRELOG à 100 unités/mL. Les quantités totales de glucose perfusé (G_{tot}) étaient comparables quelle que soit l'insuline administrée par voie sous-cutanée (tableau 5).

Tableau 5. Glucodynamique de LIPRELOG à 100 unités/mL et d'HUMULIN R à 100 unités/mL chez des volontaires sains

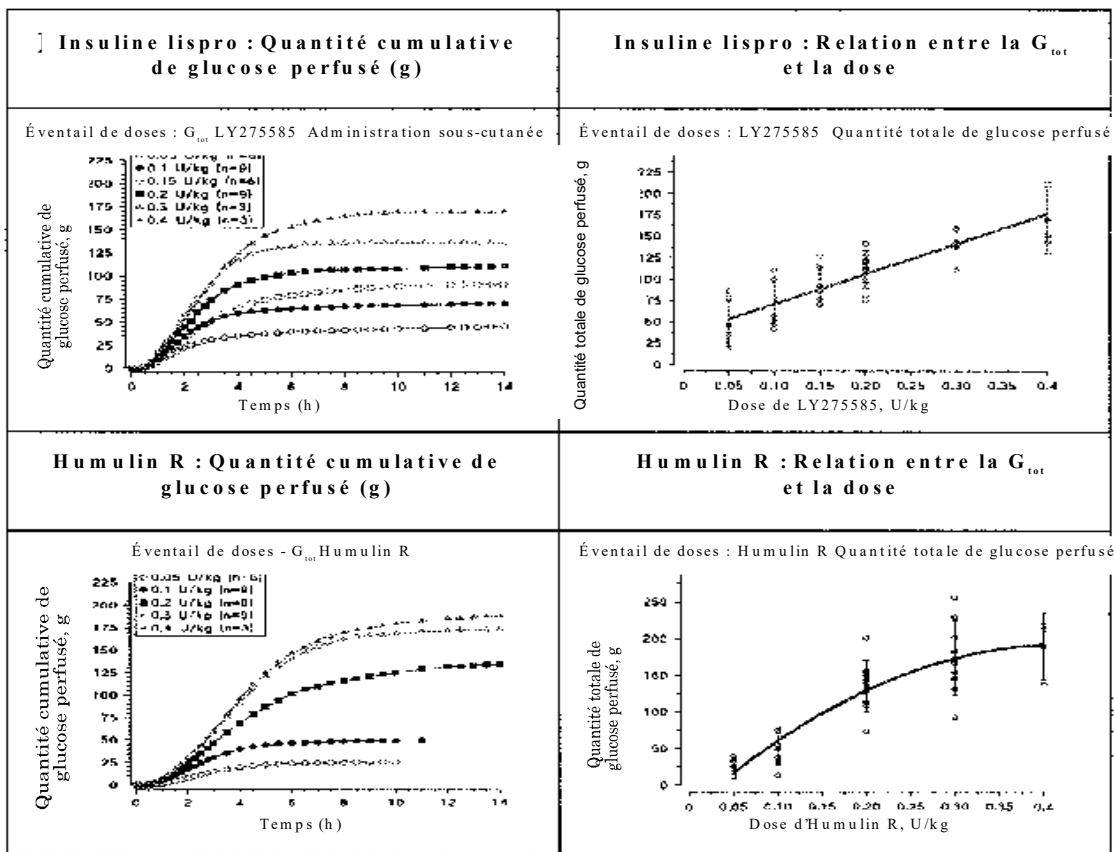
Traitement	R _{max} (mg/min)	TR _{max} (min)	G _{tot} (g)
LIPRELOG, SC (A)	550 ± 203	116 ± 43	85,1 ± 28,2
HUMULIN R, SC (B)	393 ± 180	179 ± 93	81,2 ± 29,9
HUMULIN R, IV (C)	718 ± 247	23 ± 5	50,1 ± 12,9
Résultats ANOVA*	<u>AB</u> <u>C</u>	<u>A</u> <u>B</u> <u>C</u>	<u>AB</u> <u>C</u>
Valeur p	< 0,01	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

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

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 de LIPRELOG; 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 LIPRELOG, alors que celle-ci était non linéaire avec

HUMULIN R. Cette constatation laisse entendre que l'effet de LIPRELOG sur la glycémie peut être plus prévisible d'un bout à l'autre de la gamme posologique (figure 3).



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

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

Comparaison de LIPRELOG et de l'insuline régulière chez des patients atteints de diabète de type 1

Une étude a été menée pour comparer la capacité de LIPRELOG à 100 unités/mL et d'HUMULIN R à maîtriser la glycémie chez des patients atteints de diabète de type 1 après un repas hypercalorique. On a administré une perfusion d'insuline à faible dose (0,2 mU/kg/min) pour les besoins de base, suivie d'une dose d'HUMULIN R ou de LIPRELOG à 100 unités/mL par voie sous-cutanée juste avant un repas composé de pizza, de Coke® et de tiramisu (1 016 calories en tout, 57 % de glucides et 31,6 % de lipides). Le patient a déterminé sa dose d'insuline régulière ou de LIPRELOG à 100 unités/mL en fonction de son utilisation passée d'insuline. La dose est demeurée la même pour les 2 traitements pour un même patient. La dose moyenne \pm l'écart-type d'HUMULIN R et de LIPRELOG administrée par voie sous-cutanée était de $15,4 \pm 3,5$ 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 de LIPRELOG.

Les concentrations sériques des insulines ont confirmé les résultats des études menées chez des volontaires sains par la méthode du clamp hyperinsulinémique euglycémique (figure 4, tableau 6). Elles démontrent que LIPRELOG (insuline lispro injectable) à 100 unités/mL est absorbé plus rapidement, que son pic d'action est plus élevé et plus rapide qu'HUMULIN R. L'absorption totale était comparable.

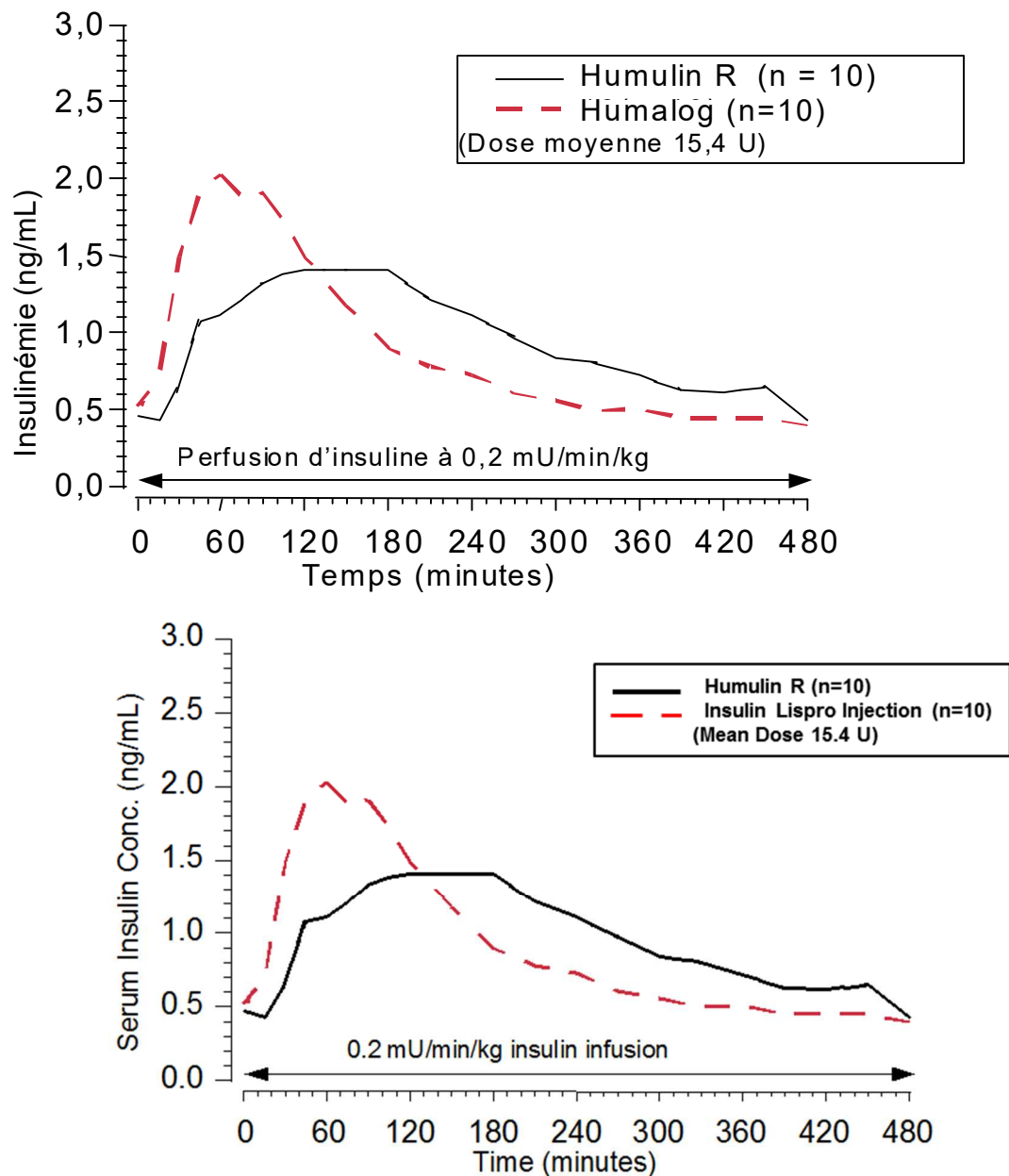


Figure 4. Insulinémie moyenne chez des patients atteints de diabète de type 1 après une injection d'HUMULIN R et d'insuline lispro injectable à 100 unités/mL (perfusion d'insuline basale à 0,2 mU/min/kg)

Tableau 6. Moyenne (\pm écart-type) des paramètres pharmacocinétiques de LIPRELOG à 100 unités/mL et d'HUMULIN R, ajustée pour la perfusion d'insuline

Traitement	Dose (U)	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (h)	SSC ₀₋₄ (ng-h/mL)
LIPRELOG	15,4 \pm 3,5	1,66 \pm 0,42	1,13 \pm 0,29	3,64 \pm 0,88
HUMULIN R	15,4 \pm 3,5	1,07 \pm 0,30	1,90 \pm 0,46	4,05 \pm 0,75
<i>p</i> [†]	–	< 0,001	< 0,001	0,205

Normalisé pour la dose

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

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

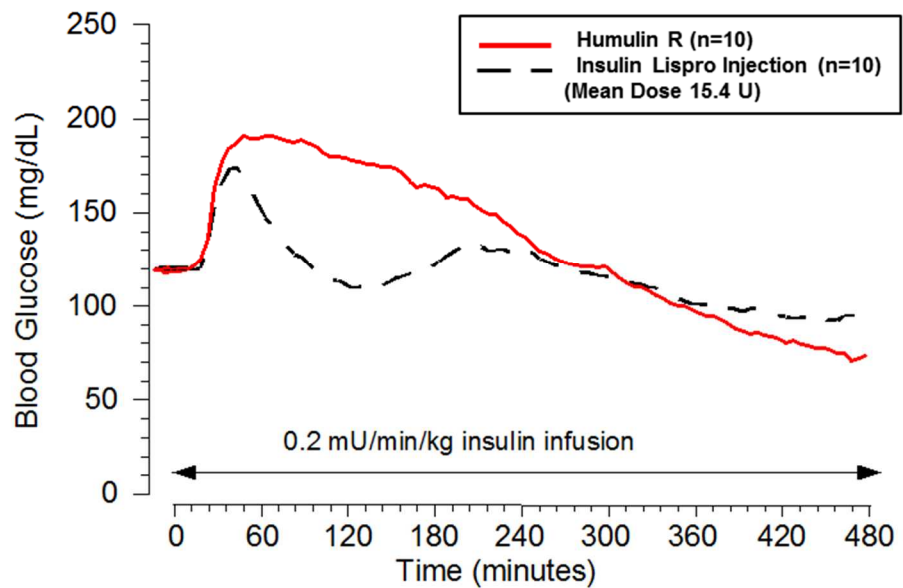
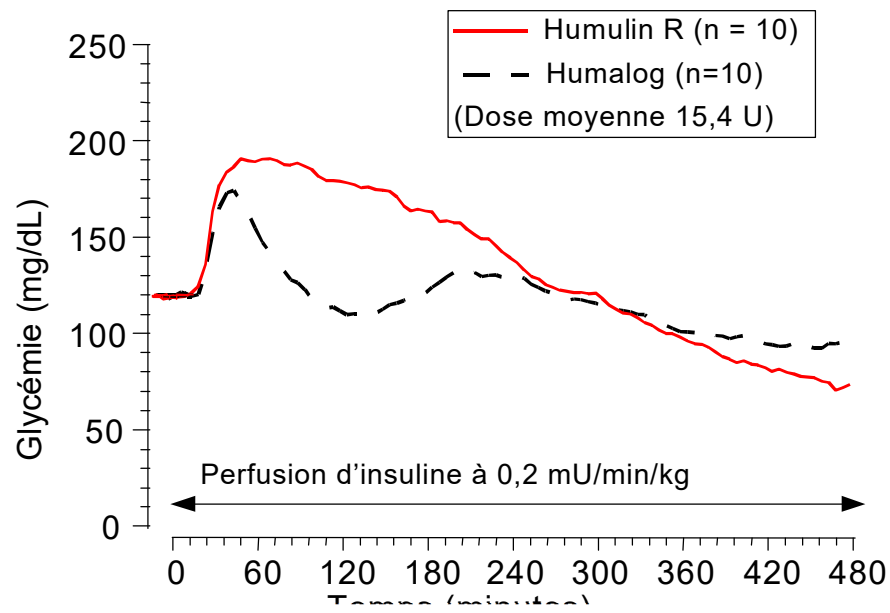


Figure 5. Glycémies moyennes chez des patients atteints de diabète de type 1 à la suite de l'administration d'HUMULIN R et d'insuline lispro injectable à 100 unités/mL juste avant un repas

TOXICOLOGIE

Toxicité aiguë

Tableau 7. 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 unités/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 unités/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 unités/kg
Chien, beagle	2; 17-21 mois	0, 0,1	Intraveineuse	2 semaines	Mortalité, obs. clin.; poids corporel; consommation d'aliments; hématologie; données biologiques	↓ de la glycémie DLM ^a > 0,1 unité/kg
Chien, beagle	2; 11-29 mois	0, 2	Sous-cutanée	2 semaines	Mortalité, obs. clin.; poids corporel; consommation d'aliments; hématologie; données biologiques	↓ de la glycémie DLM ^a > 2 unités/kg

a DLM = dose létale médiane

b Nouvelle préparation renfermant une plus grande quantité de *m*-crésol comme agent de conservation

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	Doses (U/kg/jour)	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; consommation d'aliments; hématologie; données biologiques; analyse des urines; poids des organes; pathologie	Aucun effet

Chien, beagle	4; 10 mois	0, 2	Sous-cutanée	1 mois	Survie; obs. clin.; examens ophtalmique et physique; électrocardiogrammes; poids corporel; consommation d'aliments; hématologie; données biologiques; analyse des urines; poids des organes; pathologie	↓ 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; consommation 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 consommation 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; consommation 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; consommation d'aliments; hématologie; données biologiques; analyse des urines; immunotoxicité; poids des organes; pathologie	↑ du poids corporel, de la prise de poids corporel; de la consommation 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

Effets génotoxiques

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

RÉFÉRENCES

1. Amiel S, Sherwin R, Simonson D, Taborlane W. Effect of intensive insulin therapy on glycemic thresholds for counterregulatory hormone release. *Diabetes* 1988;37:901-907.
2. Anderson J, Brunelle R, 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 D, Alter L, Beckage M, *et al.* Altering the association properties of insulin by amino acid replacement. *Protein Eng* 1992;5:527-33.
4. Bastyr III E, 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 R, Anderson J, Vignati L. Decreased rate of hypoglycemia in association with improved metabolic control with insulin lispro. *Diabetologia* 1994; 37(suppl. 1):A78.
6. Brunelle R, Symanowski S, Anderson J, Vignati L. Less nocturnal hypoglycemia with insulin lispro in comparison with human regular. *Diabetes* 1995; 44(suppl. 1):111A.
7. Canadian Diabetes Association 2008 Clinical Practice Guidelines for the Prevention and Management of Diabetes in Canada. *Canadian J Diabetes* 2008;32(suppl. 1):S1-S201.
8. 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.
9. Cryer P, Binder C, Bolli G, *et al.* Hypoglycemia in IDDM. *Diabetes* 1989;38:1193-1199.
10. Deeb LC, Holcombe J, Brunelle R, *et al.* Insulin lispro lowers postprandial glucose in prepubertal children with diabetes. *Pediatrics* 2001;108(5):1175-1179.
11. Del Sindaco P, Ciofetta M, Lalli C, *et al.* 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;15(7):592-600.
12. DiMarchi R, Chance R, Long H, *et al.* Preparation of an insulin with improved pharmacokinetics relative to human insulin through consideration of structural homology with insulin-like growth factor I. *Hormone Res* 1994;41(suppl. 2):93-96.
13. DiMarchi R, Mayer J, Fan L, *et al.* Synthesis of a fast-acting insulin based on structural homology with insulin-like growth factor I. Dans : Smith JA, Rivier JE, eds. Peptides, Chemistry and Biology. Compte rendu du 12^e symposium de l'American Peptide. Leiden : ESCOM; 1992:26-28.

14. DiMarchi R. 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.
15. Ebeling P, Jansson P, Smith U, *et al*. Strategies toward improved control during insulin lispro therapy in IDDM. Importance of basal insulin. *Diabetes Care* 1997;20(8):1287-1289.
16. Gale E. Hypoglycaemia and human insulin. *Lancet* 1989; ii:1264-1266.
17. Galloway J, Chance R, Su K. Human insulin and its modifications. Dans : Reidenberg MM, ed. *The Clinical Pharmacology of Biotechnology Products*. Amsterdam: Elsevier Science Publishers BV (Biomedical Division); 1991:23-34.
18. Galloway J, Chance R. Approaches to insulin analogues. Dans : Marshall SM, Home PD, eds. *The Diabetes Annual/8*. New York: Elsevier Science; 1994:277-297.
19. Galloway J, Chance R. Insulin agonist therapy: A challenge for the 1990s. *Clin Ther* 1990;12:460-72.
20. Galloway J, Chance R. Insulin analogues. *IDF Bulletin* 1994;39:14-16.
21. Galloway J. New directions in drug development : mixtures, analogues, and modeling. *Diabetes Care*, 1993;16(suppl. 3):16-23.
22. Heine R, Bilo H, Fonk T, *et al*. Absorption kinetics and action profiles of mixtures of short-and intermediate-acting insulins. *Diabetologia* 1984;27:558-562.
23. Heinemann L, Starke A, Hohmann A, Berger M. Timing between the subcutaneous administration of insulin and consumption of a carbohydrate rich meal. *Hormone Metabol Res* 1992; 26(suppl.):137-139.
24. Herings R, de Boer A, Stricker B, *et al*. Hypoglycaemia associated with use of inhibitors of angiotensin converting enzyme. *Lancet* 1995;345:1195-1198.
25. Holcombe J, Zalani S, Arora V, *et al*. 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;24(4):629-38.
26. Howey D, Bowsher R, Brunelle R, *et al*. Lys(B28), Pro(B29)]-Human insulin: a rapidly absorbed analogue of human insulin. *Diabetes* 1994;43:396-402.
27. Jacobs M, Heine R. Insulin analogues: new horizons or false dawns? Dans : Barnett AH, ed. *Diabetes. Reviews 2/4*. London: Macmillan Magazines; 1993:2-4.

28. Jansson P, Ebeling P, Smith U, *et al.* Improved glycemic control can be better maintained with insulin lispro than with human regular insulin. *Diab Nutr Metab* 1998;11:194-199.
29. Joseph S, Korzon-Burakowska A, *et al.* The Action Profile of Lispro is Not Blunted by Mixing in the Syringe With NPH Insulin. *Diabetes Care* 1998;21:2098-2102.
30. Kurtz W, Pravenec M. 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.
31. Lalli C, Ciofetta M, Del Sindaco P, *et al.* 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;22(3):468-77.
32. Pedersen-Bjergaard U, Agerholm-Larsen B, Pramming S, *et al.* Activity of angiotensin-converting enzyme and risk of severe hypoglycaemia in type 1 diabetes mellitus. *Lancet* 2001;357:1248-1253.
33. Schernthaner G, Wein W, Sandholzer K, *et al.* Postprandial insulin lispro. A new therapeutic option for type 1 diabetic patients. *Diabetes Care* 1998;21(4):570-3.
34. Sliker L, Brooke G, Chance R, *et al.* Insulin and IGF-I analogs: Novel approaches to improved insulin pharmacokinetics. Dans : LeRoith D, Raizada MK, eds. *Current Directions in Insulin-Like Growth Factor Research*. New York: Plenum Press;1994:25-32.
35. Stiller R, Gudat U, Pfützner A, *et al.* Postprandial treatment with insulin lispro. *Diabetes & Metabolism* 1997;23:232-233.
36. Teuscher A, Berger W. Hypoglycaemia unawareness in diabetics transferred from beef/porcine insulin to human insulin. *Lancet* 1987.
37. 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-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1993; 329:977-986.
38. Torlone E, Fanelli C, Rambotti A, *et al.* Pharmacokinetics, pharmacodynamics and glucose counterregulation following subcutaneous injection of the monomeric insulin analogue [Lys(B28),Pro(B29)] in IDDM. *Diabetologia* 1994;37:713-720.
39. Van Bon AC, Brouwer TB, von Basum G, *et al.* Insulin glulisine compared to insulin aspart and to insulin lispro administered by continuous subcutaneous insulin infusion in patients with type 1 diabetes : a randomized controlled trial. *Diabetes Technol Ther* 2011;13(6):607-614.
40. Vignati L, Brunelle R. Treatment of 722 patients with type 2 diabetes with insulin lispro: A 6 month crossover study. *Diabetes* 1994; 44(suppl. 1):229A.

**PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR
LE CONSOMMATEUR****FIOLES DE LIPRELOG^{MC}**

(insuline lispro injectable)

Solution pour injection, 100 unités/mL, norme Lilly

Le présent dépliant constitue la troisième et dernière partie d'une monographie de produit publiée à la suite de l'approbation de la vente au Canada de LIPRELOG^{MC} et s'adresse tout particulièrement au consommateur. Le présent dépliant n'est qu'un résumé et ne donne donc pas tous les renseignements sur LIPRELOG^{MC}. Pour toute question au sujet de ce médicament, communiquez avec votre médecin ou votre pharmacien.

AU SUJET DE CE MÉDICAMENT**Raisons d'utiliser ce médicament**

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

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

Effets de ce médicament

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

En raison de son début d'action rapide, LIPRELOG doit être administré dans les 15 minutes précédant un repas. Si nécessaire, LIPRELOG peut être administré peu après le repas (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 de LIPRELOG dépend de la dose, du point d'injection, de l'irrigation sanguine, de la température corporelle et de l'activité physique.

Il importe de bien maîtriser le diabète. Un diabète non maîtrisé (hyperglycémie) peut, à la longue, entraîner un certain nombre de troubles graves comme la cécité, l'insuffisance rénale, une mauvaise circulation, des crises cardiaques, des accidents vasculaires cérébraux ou des lésions nerveuses. Une prise en charge efficace du diabète peut prévenir ces troubles ou les atténuer. Celle-ci exigera de votre part une collaboration étroite et constante avec les membres de l'équipe médicale qui veille au traitement de votre diabète, soit votre médecin et vos éducateurs

(infirmières, diététistes, travailleurs sociaux, pharmaciens et autres professionnels de la santé). Vous pourrez mener une vie active, saine et productive si vous adoptez un régime alimentaire quotidien équilibré, si vous faites de l'exercice régulièrement et si vous effectuez vos injections d'insuline comme vous l'a prescrit votre médecin.

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

Circonstances où il est déconseillé d'utiliser ce médicament

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

Ingrédients médicinaux

LIPRELOG contient 100 unités/mL d'analogue de l'insuline humaine.

LIPRELOG contient de l'insuline lispro injectable.

Ingrédients non médicinaux

LIPRELOG contient du glycérol, du phosphate disodique, du *m*-crésol, du zinc (sous forme d'ions) et de l'eau pour injection. De l'acide chlorhydrique ou de l'hydroxyde de sodium peut être ajouté pour ajuster le pH.

Formes posologiques

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

- en fiole de 10 mL

LIPRELOG est également offert :

- en cartouche de 3 mL
- en stylo pré-rempli KwikPen de 3 mL
- en stylo pré-rempli Junior KwikPen de 3 mL

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

Ayez toujours une réserve de LIPRELOG ainsi qu'une seringue et une aiguille de rechange ou un dispositif d'injection à portée de la main. Le port du bracelet et de la carte pour diabétique vous assureront un traitement adéquat en cas de complications lors de vos déplacements.

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

1. Le nom LIPRELOG apparaît sur la boîte et l'étiquette de la fiole.
2. La boîte et l'étiquette de la fiole indiquent bien le type d'insuline convenant 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.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**Mises en garde et précautions importantes**

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

AVANT d'utiliser LIPRELOG, veuillez consulter votre médecin ou votre pharmacien dans les cas suivants :

- Vous avez une maladie des reins ou du foie; dans ce cas, votre médecin pourrait modifier votre dose d'insuline.
- Vous consommez de l'alcool (y compris du vin et de la bière) : surveillez les signes d'hypoglycémie et ne buvez jamais d'alcool à jeun.
- Vous vous engagez dans une activité physique plus intense qu'à l'habitude ou vous souhaitez changer votre régime alimentaire habituel. Vous pourriez avoir besoin de prendre moins d'insuline pendant l'activité physique et quelque temps après. De plus, il est possible que l'exercice accélère l'effet d'une dose d'insuline, particulièrement si l'exercice touche l'endroit où l'insuline est injectée.
- Vous êtes malade. La maladie, surtout si elle est accompagnée de nausées et de vomissements, peut modifier vos besoins en insuline. Même si vous ne mangez pas, votre organisme a besoin d'insuline. Vous et votre médecin devez établir une ligne de conduite à suivre en cas de maladie. Si vous êtes malade, vérifiez souvent le taux de sucre dans votre sang ou votre urine.
- Vous voyagez au-delà de 2 fuseaux horaires. Vous devez consulter votre médecin au sujet des ajustements à apporter à l'horaire de vos injections.
- Vous êtes enceinte. LIPRELOG peut être utilisé durant la grossesse s'il est cliniquement indiqué. D'après des données recueillies auprès d'un grand nombre de patientes enceintes exposées au médicament, LIPRELOG 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 la prise en charge du diabète. Si vous prévoyez avoir un enfant ou si vous êtes enceinte ou encore si vous allaitez, consultez votre médecin.
- Vous prenez d'autres médicaments. Bon nombre de médicaments modifient la façon dont le glucose agit dans l'organisme, ce qui pourrait influencer sur votre dose d'insuline. Vous trouverez ci-dessous une liste des médicaments les plus courants qui pourraient avoir une influence sur votre traitement par l'insuline. Consultez votre médecin ou votre pharmacien si vous prenez de nouveaux médicaments ou changez de médicaments, même ceux qui ne sont pas sous ordonnance.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Il est possible que vos besoins en insuline augmentent si vous prenez d'autres médicaments exerçant une action hyperglycémique comme les contraceptifs (p. ex., la pilule, les injections et les timbres), les corticostéroïdes ou l'hormonothérapie thyroïdienne substitutive. Les besoins en

insuline peuvent diminuer en présence d'agents comme les antidiabétiques oraux, les salicylés (aspirine), les sulfamides (antibiotiques), certains antidépresseurs (inhibiteurs de la monoamine oxydase), les bêtabloquants, l'alcool, les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IECA) et les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II. Vous devez toujours aviser votre médecin de tous les médicaments que vous prenez.

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

UTILISATION APPROPRIÉE DE CE MÉDICAMENT

LIPRELOG est une solution stérile. LIPRELOG doit être administré par injection sous-cutanée ou de façon continue à l'aide d'une pompe à perfusion sous-cutanée d'insuline. La concentration de LIPRELOG dans les fioles de 10 mL est de 100 unités/mL (U-100).

Lorsqu'il est employé comme insuline prandiale (lors des repas), LIPRELOG 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).

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

Technique d'injection

Seringue appropriée

Les doses d'insuline sont calculées en unités. LIPRELOG est offert en préparations contenant 100 unités/mL (U-100). Il est important de bien comprendre la signification des traits marqués sur votre seringue, parce que le volume de LIPRELOG que vous injectez dépend de la concentration de la solution, c'est-à-dire du nombre d'unités par mL. C'est pourquoi vous devez toujours utiliser une seringue fabriquée pour l'administration d'insuline U-100. L'utilisation d'une seringue de calibre différent peut fausser la dose et entraîner de graves problèmes, comme un taux de sucre dans le sang trop faible ou trop élevé.

Utilisation de la seringue

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

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

refermable pour objets pointus et tranchants résistant aux perforations (contenant pour objets contaminés) ou selon les directives de votre professionnel de la santé. **IL NE FAUT PAS UTILISER LA SERINGUE NI L'AIGUILLE D'UNE AUTRE PERSONNE**, car cela peut entraîner un risque de transmission d'agents infectieux.

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

Préparation de la dose

1. Lavez-vous les mains.
2. Examinez la préparation de LIPRELOG dans la fiole; 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.
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 avec un tampon imbibé d'alcool.
5. Si vous devez faire un mélange d'insulines, suivez les instructions qui suivent à ce sujet.
6. Retirez le capuchon de l'aiguille. Aspirez dans la seringue un volume d'air égal au volume de votre dose de LIPRELOG. Transpercez le bouchon de caoutchouc de la fiole de LIPRELOG 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 de LIPRELOG et aspirez dans la seringue la dose d'insuline requise.
9. Avant de retirer l'aiguille de la fiole, vérifiez si la seringue contient des bulles d'air, car celles-ci réduisent la dose de LIPRELOG. 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 manière à ce que l'aiguille ne touche à rien.

Mélange de LIPRELOG avec des préparations d'insuline à action prolongée

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

1. LIPRELOG ne doit être mélangé avec des préparations d'insuline à action prolongée (HUMULIN N) que sur l'avis de votre médecin.
2. Aspirez dans la seringue un volume d'air égal au volume de votre dose d'HUMULIN à action prolongée. Insérez l'aiguille dans la fiole d'insuline à action prolongée et injectez l'air de la seringue dans la fiole en veillant à ne pas toucher à l'insuline. Retirez l'aiguille.

3. Injectez maintenant de l'air dans votre fiole de LIPRELOG 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 de LIPRELOG et aspirez dans la seringue la dose de LIPRELOG requise.
6. Avant de retirer l'aiguille de la fiole de LIPRELOG, vérifiez si la seringue contient des bulles d'air, car celles-ci réduisent la dose de LIPRELOG. 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 prolongée en roulant la fiole entre vos mains ou en l'agitant doucement.
7. Retirez l'aiguille de la fiole de LIPRELOG et introduisez-la dans la fiole d'insuline HUMULIN à action prolongée. 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 prolongée.
8. Retirez l'aiguille et déposez la seringue à plat de manière à ce que l'aiguille ne touche à rien.

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

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

Injection

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

Administration de LIPRELOG à l'aide d'une pompe à perfusion d'insuline

1. Les pompes à perfusion d'insuline approuvées par Santé Canada peuvent être utilisées pour l'administration de LIPRELOG à 100 unités. Veuillez lire et suivre les instructions qui accompagnent la pompe à perfusion.
2. Assurez-vous d'utiliser le réservoir et le cathéter adaptés à la pompe.
3. Changez l'insuline LIPRELOG contenue dans le réservoir au moins tous les 14 jours. Changez les systèmes de perfusion selon les instructions du fabricant (3 jours sont habituellement recommandés) ou selon les directives de votre professionnel de la santé. Respectez les règles d'asepsie lorsque vous insérez l'ensemble à perfusion.
4. En cas d'hypoglycémie, la perfusion doit être interrompue jusqu'à ce que votre glycémie soit revenue à la normale. Avisez votre médecin si vous présentez des épisodes répétés

- d'hypoglycémie ou une hypoglycémie grave. Vous pourriez devoir envisager de réduire votre dose d'insuline ou d'interrompre temporairement la perfusion.
5. Un mauvais fonctionnement de la pompe ou une obstruction de l'ensemble à perfusion peut entraîner une hausse rapide de la glycémie. Si vous croyez que le flux d'insuline s'est interrompu, suivez les instructions qui accompagnent le produit et, au besoin, avertissez votre professionnel de la santé.
6. Lorsqu'il est administré à l'aide d'une pompe à perfusion d'insuline, LIPRELOG ne doit pas être mélangé avec quelque autre type d'insuline que ce soit.

Dose habituelle

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

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

Surdosage

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

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

Implications alimentaires

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

L'hypoglycémie légère ou modérée peut être traitée par la prise d'aliments ou de boissons contenant du sucre. Les patients doivent toujours avoir à portée de la main des aliments pouvant leur procurer rapidement une source de sucre, comme des menthes ou des comprimés de glucose. Les cas plus graves d'hypoglycémie peuvent nécessiter l'aide d'une autre personne. Les patients qui sont incapables de prendre du sucre par voie orale ou qui sont sans connaissance doivent recevoir une solution de glucose par voie intraveineuse sous surveillance médicale ou une injection de glucagon (intramusculaire ou sous-cutanée). Dès que le patient a repris connaissance, il doit prendre des glucides par voie orale.

En cas de surdosage, communiquez sans tarder avec un professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou le centre antipoison de votre région, même si vous ne présentez aucun symptôme.

EFFETS INDÉSIRABLES ET PROCÉDURES À SUIVRE

Hypoglycémie

L'hypoglycémie est l'un des effets indésirables les plus fréquents chez les utilisateurs d'insuline (voir la section UTILISATION APPROPRIÉE DE CE MÉDICAMENT).

Acidose et coma diabétiques

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

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

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

Lipoatrophie

Dans de rares cas, l'injection sous-cutanée de préparations d'insuline peut entraîner une lipoatrophie (petites dépressions de la peau) ou une lipohypertrophie (augmentation de volume ou épaissement du tissu adipeux). Si vous remarquez l'une ou l'autre de ces manifestations, consultez votre médecin. La modification de votre technique d'injection pourrait atténuer ce problème.

Allergie à l'insuline

Le point d'injection peut parfois devenir rouge et enflé et causer des démangeaisons. Ces réactions allergiques locales disparaissent habituellement après quelques jours ou quelques

semaines. Si vous avez de telles réactions, communiquez avec votre médecin. Il se peut qu'il recommande de changer le type ou la source d'insuline utilisée.

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

Cette liste d'effets indésirables n'est pas exhaustive. Pour tout effet inattendu lors de la prise de LIPRELOG, veuillez communiquer avec votre médecin ou votre pharmacien.

COMMENT CONSERVER CE MÉDICAMENT

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

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

DÉCLARATION DES EFFETS INDÉSIRABLES SOUÇONNÉS

Vous pouvez déclarer les effets indésirables soupçonnés associés à l'utilisation de produits de santé au Programme Canada Vigilance de l'une des 3 façons suivantes :

- En ligne à www.santecanada.gc.ca/medeffet
- Par téléphone, en composant le numéro sans frais 1-866-234-2345
- En remplissant un formulaire de déclaration de Canada Vigilance et en le faisant parvenir
 - par télécopieur, au numéro sans frais 1-866-678-6789
 - par la poste au Programme Canada Vigilance
Santé Canada
Indice postal 0701D
Ottawa (Ontario) K1A 0K9

Les étiquettes affranchies, le formulaire de déclaration de Canada Vigilance et les lignes directrices concernant la déclaration d'effets indésirables sont disponibles sur le site Web de MedEffet^{MC} Canada, à www.santecanada.gc.ca/medeffet.

REMARQUE : Pour obtenir des renseignements relatifs à la prise en charge des effets secondaires, veuillez communiquer avec votre professionnel de la santé. Le Programme Canada Vigilance ne fournit pas de conseils médicaux.

POUR DE PLUS AMPLES RENSEIGNEMENTS

Si vous désirez obtenir plus de renseignements, adressez-vous d'abord à votre professionnel de la santé ou à votre pharmacien, ou à Eli Lilly Canada Inc. au :

1-888-545-5972, ou visitez le site Web à www.lilly.ca.

L'information contenue dans ce document était à jour au moment de la dernière révision mentionnée ci-dessous. Pour obtenir les renseignements les plus récents, veuillez consulter notre site Web ou communiquer avec nous directement.

Ce dépliant a été préparé par Eli Lilly Canada Inc.

LIPRELOG et KwikPen sont des marques de commerce détenues par Eli Lilly and Company ou l'une de ses filiales ou sociétés affiliées.

Il se peut que vous ayez à relire ce document. Ne le jetez pas avant d'avoir pris tout votre médicament.

Dernière révision : 22 mars 2021

LIPVL-0001-CA-PMI-20210322

**PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR
LE CONSOMMATEUR**

CARTOUCHES DE LIPRELOG^{MC}

(insuline lispro injectable)

Solution pour injection, 100 unités/mL, norme Lilly

LIPRELOG^{MC} KWIKPEN[®]

(insuline lispro injectable)

Solution pour injection, 100 unités/mL, norme Lilly

LIPRELOG^{MC} JUNIOR KWIKPEN[®]

(insuline lispro injectable)

Solution pour injection, 100 unités/mL, norme Lilly

Le présent dépliant constitue la troisième et dernière partie d'une monographie de produit publiée à la suite de l'approbation de la vente au Canada de LIPRELOG^{MC} et s'adresse tout particulièrement au consommateur. Le présent dépliant n'est qu'un résumé et ne donne donc pas tous les renseignements sur LIPRELOG^{MC}. Pour toute question au sujet de ce médicament, communiquez avec votre médecin ou votre pharmacien.

AU SUJET DE CE MÉDICAMENT

Raisons d'utiliser ce médicament

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

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

Effets de ce médicament

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

En raison de son début d'action rapide, LIPRELOG doit être administré dans les 15 minutes précédant un repas. Si nécessaire, LIPRELOG peut être administré peu après le repas (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 de LIPRELOG dépend de la dose, du point d'injection, de l'irrigation sanguine, de la température corporelle et de l'activité physique.

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

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

Circonstances où il est déconseillé d'utiliser ce médicament

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

Ingrédients médicinaux

LIPRELOG contient 100 unités/mL d'analogue de l'insuline humaine.

LIPRELOG contient de l'insuline lispro injectable.

Ingrédients non médicinaux

LIPRELOG contient du glycérol, du phosphate disodique, du *m*-crésol, du zinc (sous forme d'ions) et de l'eau pour injection. De l'acide chlorhydrique ou de l'hydroxyde de sodium peut être ajouté pour ajuster le pH.

Formes posologiques

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

- en cartouche de 3 mL
- en stylo pré-rempli KwikPen de 3 mL
- en stylo pré-rempli Junior KwikPen de 3 mL

LIPRELOG est également offert :

- en fiole de 10 mL

Les stylos pré-remplis et les cartouches de LIPRELOG sont offerts en boîtes de 5. Les cartouches de LIPRELOG sont conçues pour être utilisées avec les dispositifs d'administration de Lilly. On ne doit pas mélanger d'autres insulines dans les cartouches ou les stylos pré-remplis de LIPRELOG ni les 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.

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

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

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

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

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Mises en garde et précautions importantes

- L'hypoglycémie (quantité insuffisante de glucose dans le sang) est l'effet indésirable que les utilisateurs d'insuline éprouvent le plus souvent. Il est recommandé de surveiller la glycémie chez tous les patients atteints de diabète. Les réactions hypoglycémiques ou hyperglycémiques non corrigées peuvent entraîner la perte de connaissance, le coma ou même la mort. Vous trouverez ci-dessous des renseignements sur la façon d'en reconnaître les symptômes.
- Cet analogue d'insuline humaine de Lilly se distingue des autres insulines par sa structure unique, son très rapide début d'action et la courte durée de son effet. LIPRELOG devrait être administré dans les 15 minutes précédant un repas ou peu après le repas lorsque cela est nécessaire (dans les 20 minutes suivant le début du repas). Étant donné la courte durée d'action de LIPRELOG, vous devriez aussi utiliser une insuline à action prolongée, tel HUMULIN N, si vous êtes atteint de diabète de type 1, pour obtenir la meilleure maîtrise possible de votre glycémie (sauf si vous utilisez une pompe à perfusion d'insuline).
- La solution LIPRELOG ne doit être utilisée que si elle est limpide et incolore et qu'aucun dépôt de particules solides ne s'est formé sur la paroi de la cartouche.
- Tout changement d'insuline doit se faire avec prudence et sous surveillance médicale uniquement. Des changements

dans la pureté, la teneur, la marque (fabricant), le type (régulière, NPH, etc.), la source (bovine, porcine, bovine-porcine, humaine) ou le procédé de fabrication (ADN recombiné par rapport à insuline de source animale) peuvent nécessiter une modification de la posologie.

- Il n'est pas recommandé de mélanger LIPRELOG avec des insulines de source animale ni avec des préparations d'insuline d'autres fabricants.
- Les patients recevant LIPRELOG pourront nécessiter une posologie différente de celle des autres types d'insulines. Si un tel ajustement est nécessaire, il peut être effectué lors de l'administration de la première dose ou au cours des semaines suivantes.
- Pompe à perfusion d'insuline : Lorsqu'il est administré à l'aide d'une pompe à perfusion d'insuline, LIPRELOG ne doit 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 LIPRELOG.

AVANT d'utiliser LIPRELOG, veuillez consulter votre médecin ou votre pharmacien dans les cas suivants :

- Vous avez une maladie des reins ou du foie; dans ce cas, votre médecin pourrait modifier votre dose d'insuline.
- Vous consommez de l'alcool (y compris du vin et de la bière) : surveillez les signes d'hypoglycémie et ne buvez jamais d'alcool à jeun.
- Vous vous engagez dans une activité physique plus intense qu'à l'habitude ou vous souhaitez changer votre régime alimentaire habituel. Vous pourriez avoir besoin de prendre moins d'insuline pendant l'activité physique et quelque temps après. De plus, il est possible que l'exercice accélère l'effet d'une dose d'insuline, particulièrement si l'exercice touche l'endroit où l'insuline est injectée.
- Vous êtes malade. La maladie, surtout si elle est accompagnée de nausées et de vomissements, peut modifier vos besoins en insuline. Même si vous ne mangez pas, votre organisme a besoin d'insuline. Vous et votre médecin devez établir une ligne de conduite à suivre en cas de maladie. Si vous êtes malade, vérifiez souvent le taux de sucre dans votre sang ou votre urine.
- Vous voyagez au-delà de 2 fuseaux horaires. Vous devez consulter votre médecin au sujet des ajustements à apporter à l'horaire de vos injections.
- Vous êtes enceinte. LIPRELOG peut être utilisé durant la grossesse s'il est cliniquement indiqué. D'après des données recueillies auprès d'un grand nombre de patientes enceintes exposées au médicament, LIPRELOG 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 la prise en charge du diabète. Si vous prévoyez avoir un enfant ou si vous êtes enceinte ou encore si vous allaitez, consultez votre médecin.
- Vous prenez d'autres médicaments. Bon nombre de médicaments modifient la façon dont le glucose agit dans

l'organisme, ce qui pourrait influencer sur votre dose d'insuline. Vous trouverez ci-dessous une liste des médicaments les plus courants qui pourraient avoir une influence sur votre traitement par l'insuline. Consultez votre médecin ou votre pharmacien si vous prenez de nouveaux médicaments ou changez de médicaments, même ceux qui ne sont pas sous ordonnance.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

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

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

UTILISATION APPROPRIÉE DE CE MÉDICAMENT

LIPRELOG est une solution stérile. LIPRELOG doit être administré par injection sous-cutanée ou de façon continue à l'aide d'une pompe à perfusion sous-cutanée d'insuline. La concentration de LIPRELOG dans les cartouches de 3 mL et les stylos pré-remplis est de 100 unités/mL (U-100).

Lorsqu'il est employé comme insuline prandiale (lors des repas), LIPRELOG 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).

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

Technique d'injection

Préparation de la cartouche de LIPRELOG pour insertion dans le stylo

1. Lavez-vous les mains.
2. Avant d'insérer la cartouche de LIPRELOG dans le stylo, examinez le contenu de la cartouche pour vous assurer qu'il est limpide et incolore. N'utilisez pas la cartouche de LIPRELOG si la solution est trouble, visqueuse ou légèrement colorée, si elle contient des particules solides ou si la cartouche est fissurée ou brisée.
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 de la cartouche ou du stylo pré-rempli avec un tampon imbibé d'alcool.
3. Vérifiez la préparation de LIPRELOG dans la cartouche. 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 du stylo 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 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 afin d'obtenir 2 unités, puis appuyez sur le bouton-poussoir. Répétez cette étape au besoin jusqu'à ce qu'une goutte de LIPRELOG 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 de 1 fois par mois environ.
7. Préparez le point d'injection selon les directives de votre professionnel de la santé.
8. Insérez l'aiguille en suivant les directives de votre médecin.
9. Suivez les instructions du fabricant du stylo pour l'injection de LIPRELOG.
10. Retirez l'aiguille et exercez une légère pression sur le point d'injection pendant quelques secondes. Ne frottez pas le point d'injection.
11. Immédiatement après l'injection, enlevez l'aiguille du stylo afin de préserver la stérilité et d'éviter l'écoulement d'insuline, l'entrée d'air ou l'obstruction de l'aiguille. Jetez l'aiguille dans un contenant refermable pour objets pointus et tranchants résistant aux perforations (contenant pour objets contaminés) ou selon les directives de votre professionnel de la santé. Ne la réutilisez pas. **IL NE FAUT PAS UTILISER L'AIGUILLE, LA CARTOUCHE NI LE STYLO D'UNE AUTRE PERSONNE.** Afin de prévenir la transmission possible de maladies, les patients ne doivent jamais partager un même stylo ou une même cartouche LIPRELOG, même si l'aiguille sur le dispositif d'injection a été changée.

12. Servez-vous de l'indicateur sur le côté de la cartouche de 3 mL pour évaluer la quantité de LIPRELOG qui reste. Sur les cartouches de 3 mL, la distance entre chaque trait correspond environ à 20 unités. Par conséquent, lorsque l'extrémité antérieure du bouton-poussoir est vis-à-vis du dernier trait, il reste environ 20 unités de LIPRELOG 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.

Dose habituelle

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

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

Surdosage

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

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

Implications alimentaires

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

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

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

En cas de surdosage, communiquez sans tarder avec un professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou le centre antipoison de votre région, même si vous ne présentez aucun symptôme.

EFFETS INDÉSIRABLES ET PROCÉDURES À SUIVRE

Hypoglycémie

L'hypoglycémie est l'un des effets indésirables les plus fréquents chez les utilisateurs d'insuline (voir la section UTILISATION APPROPRIÉE DE CE MÉDICAMENT).

Acidose et coma diabétiques

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

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

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

Lipoatrophie

Dans de rares cas, l'injection sous-cutanée de préparations d'insuline peut entraîner une lipoatrophie (petites dépressions de la peau) ou une lipohypertrophie (augmentation de volume ou épaissement du tissu adipeux). Si vous remarquez l'une ou l'autre de ces manifestations, consultez votre médecin. La modification de votre technique d'injection pourrait atténuer ce problème.

Allergie à l'insuline

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

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

Cette liste d'effets indésirables n'est pas exhaustive. Pour tout effet inattendu lors de la prise de LIPRELOG, veuillez communiquer avec votre médecin ou votre pharmacien.

COMMENT CONSERVER CE MÉDICAMENT

Avant la première utilisation, les cartouches ou les stylos pré-remplis d'insuline LIPRELOG doivent être conservés au réfrigérateur, entre 2 et 8 °C. Vous ne devez pas les congeler ni les exposer à la chaleur excessive ou aux rayons du soleil. Le stylo et la cartouche de LIPRELOG en cours d'utilisation ne doivent pas être réfrigérés, mais gardés à la température la plus fraîche possible (inférieure à 30 °C) et à l'abri des sources directes de chaleur et de lumière. N'utilisez pas les cartouches ou les stylos pré-remplis de LIPRELOG si la préparation qu'ils contiennent a gelé. Les cartouches ou les stylos pré-remplis utilisés ou non réfrigérés doivent être jetés après 28 jours, même s'ils contiennent encore de l'insuline LIPRELOG.

Inspection de la cartouche

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

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

N'UTILISEZ PAS LES CARTOUCHES OU LES STYLOS PRÉ-REMP LIS DE LIPRELOG APRÈS LA DATE DE PÉREMPTION ÉTAMPÉE SUR L'ÉTIQUETTE.

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

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

DÉCLARATION DES EFFETS INDÉSIRABLES SOUPÇONNÉS

Vous pouvez déclarer les effets indésirables soupçonnés associés à l'utilisation de produits de santé au Programme Canada Vigilance de l'une des 3 façons suivantes :

- En ligne à www.santecanada.gc.ca/medeffet
- Par téléphone, en composant le numéro sans frais 1-866-234-2345
- En remplissant un formulaire de déclaration de Canada Vigilance et en le faisant parvenir
 - par télécopieur, au numéro sans frais 1-866-678-6789
 - par la poste au Programme Canada Vigilance
Santé Canada
Indice postal 0701D
Ottawa (Ontario) K1A 0K9

Les étiquettes affranchies, le formulaire de déclaration de Canada Vigilance et les lignes directrices concernant la déclaration d'effets indésirables sont disponibles sur le site Web de MedEffect^{MC} Canada, à www.santecanada.gc.ca/medeffet.

REMARQUE : Pour obtenir des renseignements relatifs à la prise en charge des effets secondaires, veuillez communiquer avec votre professionnel de la santé. Le Programme Canada Vigilance ne fournit pas de conseils médicaux.

POUR DE PLUS AMPLES RENSEIGNEMENTS

Si vous désirez obtenir plus de renseignements, adressez-vous d'abord à votre professionnel de la santé ou à votre pharmacien, ou à Eli Lilly Canada Inc. au :

1-888-545-5972, ou visitez le site Web à www.lilly.ca.

L'information contenue dans ce document était à jour au moment de la dernière révision mentionnée ci-dessous. Pour obtenir les renseignements les plus récents, veuillez consulter notre site Web ou communiquer avec nous directement.

Ce dépliant a été préparé par Eli Lilly Canada Inc.

LIPRELOG et KwikPen sont des marques de commerce détenues par Eli Lilly and Company ou l'une de ses filiales ou sociétés affiliées.

Il se peut que vous ayez à relire ce document. Ne le jetez pas avant d'avoir pris tout votre médicament.

Dernière révision : 22 mars 2021

LIP-0001-CA-PMI-20210322