

MONOGRAPHIE  
INCLUANT LES RENSEIGNEMENTS POUR LES PATIENTS  
SUR LES MÉDICAMENTS

**ENTUZITY<sup>MC</sup> KwikPen<sup>®</sup>**

(insuline humaine biosynthétique pour injection)

Solution pour injection, 500 unités/mL

CLASSE THÉRAPEUTIQUE

Agent antidiabétique

Code ATC : A10AD01

Insuline à action intermédiaire ou à longue durée d'action  
combinée à une insuline à action rapide

Eli Lilly Canada Inc.  
C.P. 73, Exchange Tower  
130, rue King Ouest, bureau 900  
Toronto (Ontario)  
M5X 1B1  
1-888-545-5972  
www.lilly.ca

**Date d'approbation : 27 juillet 2017**

**Date de révision : 26 mars 2021**

**Numéro de contrôle de la présentation : 245809**

ENTUZITY est une marque de commerce détenue ou utilisée sous licence par Eli Lilly and Company ou l'une de ses filiales ou sociétés affiliées.

## Table des matières

<b>PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ .....</b>	<b>3</b>
RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT .....	3
DESCRIPTION .....	3
INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE.....	3
CONTRE-INDICATIONS .....	4
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS .....	4
EFFETS INDÉSIRABLES .....	12
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES .....	17
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION.....	18
SURDOSAGE .....	20
MODE D’ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE.....	21
CONSERVATION ET STABILITÉ .....	23
FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT .....	24
<b>PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES .....</b>	<b>25</b>
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES.....	25
ESSAIS CLINIQUES .....	26
PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE.....	27
TOXICOLOGIE.....	29
RÉFÉRENCES.....	32
<b>PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LES PATIENTS SUR LE MÉDICAMENT ..</b>	<b>33</b>

**ENTUZITY<sup>MC</sup> KwikPen<sup>®</sup>**  
(insuline humaine biosynthétique pour injection)

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

**RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT**

<b>Voie d'administration</b>	<b>Forme posologique et teneur</b>	<b>Ingrédients non médicinaux cliniquement importants</b>
Sous-cutanée	Solution pour injection à 500 unités/mL dans un stylo pré-rempli jetable de 3 mL (1 500 unités d'insuline)	Glycérine, <i>m</i> -crésol, oxyde de zinc, eau pour injection.  Hydroxyde de sodium et acide chlorhydrique ajoutés pendant la fabrication pour ajuster le pH.

**DESCRIPTION**

ENTUZITY<sup>MC</sup> (insuline humaine biosynthétique pour injection) est une préparation d'insuline humaine concentrée. ENTUZITY est synthétisé en laboratoire par la technologie de l'ADN recombinant dans une souche particulière d'*E. coli* non porteuse de maladies qui a été modifiée génétiquement par l'ajout du gène humain de l'insuline. ENTUZITY est une solution aqueuse stérile, limpide et incolore d'insuline humaine biosynthétique.

**INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE**

- ENTUZITY est une insuline humaine concentrée indiquée pour améliorer la maîtrise de la glycémie des adultes et des enfants diabétiques ayant besoin de plus de 200 unités d'insuline par jour.
- L'innocuité et l'efficacité d'ENTUZITY utilisé en association avec d'autres insulines n'ont pas été déterminées.
- L'innocuité et l'efficacité d'ENTUZITY administré en perfusion sous-cutanée continue n'ont pas été déterminées.
- ENTUZITY ne doit pas être utilisé dans des situations d'urgence telles que le coma et le précoma diabétiques ni chez les patients diabétiques devant subir des interventions chirurgicales.

**Enfants (< 18 ans)**

Aucune étude sur ENTUZITY n'a été menée chez les enfants (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Populations particulières).

**Personnes âgées (> 65 ans)**

Il existe peu de données probantes chez les personnes âgées de 65 à 75 ans. Aucune étude n'a été menée chez les patients de plus de 75 ans (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Populations particulières).

**CONTRE-INDICATIONS**

ENTUZITY est contre-indiqué :

- Chez les patients qui présentent une hypersensibilité à ce médicament, à l'un des ingrédients de la préparation ou à l'un des composés du contenant (voir FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT).
- Durant les épisodes d'hypoglycémie (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

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

- L'hypoglycémie est l'effet indésirable le plus courant des insulines, y compris d'ENTUZITY. Comme avec toutes les insulines, le moment où un épisode d'hypoglycémie peut survenir varie d'une préparation d'insuline à une autre. Une surveillance de la glycémie est recommandée chez tous les patients atteints de diabète (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Hypoglycémie).
- Des réactions hypoglycémiques ou hyperglycémiques non corrigées peuvent provoquer la perte de connaissance, le coma ou la mort (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Hypoglycémie).
- ENTUZITY ne doit pas être transféré du stylo pré-rempli à un autre dispositif, tel qu'une seringue. Les marques sur une seringue à insuline ne permettent pas de mesurer correctement la dose (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Prévention des erreurs médicamenteuses, et POSOLOGIE ET ADMINISTRATION). Une surdose peut causer une hypoglycémie grave.
- Afin de réduire au minimum le risque d'hypoglycémie, ne pas administrer ENTUZITY par voie intraveineuse ou intramusculaire ni avec une pompe à insuline. Ne pas diluer ENTUZITY ni le mélanger avec d'autres produits ou solutions d'insuline (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).
- Tout changement, y compris un changement du schéma d'insulinothérapie, de fabricant, de type, de concentration ou de méthode d'administration, doit être apporté avec prudence et uniquement sous surveillance médicale, et avec une fréquence accrue de vérification de la glycémie (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Hyperglycémie ou hypoglycémie après un changement du schéma d'insulinothérapie).

- Ne jamais utiliser la solution ENTUZITY si elle est devenue visqueuse (a épaissi) ou trouble ou si un dépôt de particules solides s'est formé sur la paroi de la cartouche; l'utiliser seulement si elle est limpide et incolore (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).
- Des erreurs médicamenteuses ont été signalées en lien avec les insulines concentrées. Afin d'éviter de telles erreurs, toujours vérifier le nom du médicament figurant sur l'étiquette du produit avant chaque injection (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Prévention des erreurs médicamenteuses, et POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

## **Généralités**

ENTUZITY est une version cinq fois plus concentrée d'une solution d'insuline humaine qui est actuellement approuvée et commercialisée au Canada sous le nom d'HUMULIN R (100 unités/mL). ENTUZITY et HUMULIN R n'ont pas le même profil d'action en fonction du temps et ne sont donc pas équivalents (voir MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE). La mesure des doses commande une extrême prudence, car un surdosage accidentel peut entraîner une hypoglycémie mettant la vie en danger. Une hypoglycémie grave peut survenir dans un délai allant jusqu'à 24 heures après la première injection.

Comme avec toutes les insulinothérapies, la durée d'action d'ENTUZITY peut différer d'une personne à l'autre ou chez une même personne selon la dose, le point d'injection, le débit sanguin, la température corporelle et le niveau d'activité physique.

Le nombre de doses quotidiennes, leur taille et le moment de leur administration de même que le régime alimentaire et l'exercice sont des aspects qui requièrent une surveillance médicale directe et continue. Les besoins en insuline peuvent être modifiés par une situation de stress ou une affection concomitante, en particulier une maladie infectieuse et fébrile, ou par une maladie des surrénales, de l'hypophyse ou de la thyroïde. Le cas échéant, les patients doivent communiquer avec leur médecin et surveiller de près leur glycémie (voir PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LES PATIENTS SUR LE MÉDICAMENT).

### Hypokaliémie

L'hypokaliémie est l'un des possibles effets indésirables cliniques associés à l'utilisation d'ENTUZITY et de toutes les autres insulinothérapies. Si elle n'est pas traitée, l'hypokaliémie peut causer une paralysie respiratoire, une arythmie ventriculaire et la mort. Ce possible effet indésirable clinique pourrait se révéler plus pertinent chez les patients présentant un risque d'hypokaliémie (p. ex., patients qui prennent des hypokaliémifiants ou des médicaments sensibles à la kaliémie ou encore qui subissent des pertes de potassium attribuables à d'autres causes [p. ex., diarrhée]) (voir SURDOSAGE). Surveiller la kaliémie chez les patients présentant un risque d'hypokaliémie.

### Hyperglycémie ou hypoglycémie après un changement du schéma d'insulinothérapie

Des changements d'insuline, de fabricant, de type, de concentration ou de méthode/horaire d'administration peuvent perturber la maîtrise de la glycémie et prédisposer à l'hypoglycémie ou à l'hyperglycémie, ce qui peut commander un ajustement posologique. Ces changements doivent

être apportés avec prudence et uniquement sous surveillance médicale, et avec une fréquence accrue de vérification de la glycémie. Pour les patients atteints de diabète de type 2, il pourrait être nécessaire d'ajuster le traitement antidiabétique oral concomitant. Si un tel ajustement est nécessaire, il peut se faire lors de l'administration des premières doses ou au cours des premières semaines ou des premiers mois, et sous surveillance médicale (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Passage à ENTUZITY).

Lorsque les patients passent d'un type d'insuline à un autre, y compris à une insuline de source animale, leurs premiers symptômes annonciateurs d'hypoglycémie peuvent ne plus être les mêmes ou devenir moins marqués que ceux qu'ils avaient avec leur insuline précédente.

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

#### Instauration de l'insulinothérapie et intensification de la maîtrise glycémique

Lorsque la glycémie est beaucoup mieux maîtrisée, p. ex., par une insulinothérapie intensifiée, les symptômes annonciateurs d'hypoglycémie peuvent disparaître en tout ou en partie, et les patients doivent en être informés. L'intensification de l'insulinothérapie ou une amélioration rapide de la maîtrise glycémique ont été associées à un trouble de la réfraction oculaire réversible et transitoire, à une aggravation de la rétinopathie diabétique, à une neuropathie périphérique douloureuse aiguë et à un œdème périphérique. Toutefois, la maîtrise à long terme de la glycémie réduit le risque de rétinopathie diabétique et de neuropathie.

#### Ne jamais partager un stylo ENTUZITY KwikPen entre patients

Pour éviter la transmission de maladies, le stylo ENTUZITY KwikPen ne doit jamais être utilisé par plus d'une personne, même si l'aiguille a été changée. Le partage comporte un risque de transmission d'agents pathogènes à diffusion hématogène.

#### 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'insuline, y compris d'ENTUZITY, et d'une TZD n'est pas indiquée pour le traitement du diabète de type 2. Veuillez consulter la section MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS de la monographie de la TZD concernée lorsque l'emploi d'une TZD en association avec toute insuline, y compris ENTUZITY, est envisagé.

#### Prévention des erreurs médicamenteuses

Des erreurs médicamenteuses souvent imputables à une faute au moment de la prescription, de l'exécution de l'ordonnance ou de l'administration ont été signalées en lien avec les insulines concentrées. Prêter attention aux détails à tous les niveaux peut prévenir ces erreurs.

#### Faute au moment de la prescription

- Le stylo ENTUZITY KwikPen est spécialement conçu pour libérer 500 unités/mL d'insuline concentrée. AUCUNE conversion de la dose n'est requise lors de la

prescription du stylo ENTUZITY KwikPen (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Considérations posologiques).

- La dose prescrite d'ENTUZITY doit toujours être exprimée en unités d'insuline.

#### Faute au moment de l'exécution de l'ordonnance

- Il faut aviser les patients et les aidants de toujours examiner les stylos KwikPen afin de vérifier qu'on leur a bien remis la bonne insuline, y compris la bonne marque et la bonne concentration.
- Le stylo ENTUZITY KwikPen est de couleur turquoise et comprend un encadré rectangulaire vert distinct avec lettrage blanc indiquant la concentration de 500 unités/mL.
- La dose d'insuline libérée par le stylo ENTUZITY KwikPen peut être majorée par paliers de 5 unités (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Considérations posologiques).

#### Faute au moment de l'administration

- Afin d'éviter l'administration accidentelle d'une autre insuline qu'ENTUZITY, il faut aviser les patients et les aidants de toujours vérifier le nom de l'insuline figurant sur l'étiquette du produit avant chaque injection.
- Les patients et les aidants NE doivent PAS faire de conversion de la dose lorsqu'ils utilisent le stylo ENTUZITY KwikPen. La fenêtre de dose du stylo ENTUZITY KwikPen indique le nombre d'unités à injecter.
- Les patients et les aidants doivent vérifier visuellement le nombre d'unités de la dose avant l'administration d'ENTUZITY. Il ne faut pas sélectionner la dose en comptant le nombre de « clics » émis par le stylo KwikPen. L'auto-administration exige que le patient puisse lire le cadran doseur. On doit aviser les non-voyants et les mal voyants de toujours obtenir l'aide d'une personne qui a une bonne vue et qui a reçu une formation pour l'administration d'insuline.
- Les patients et les aidants NE doivent PAS transférer le contenu du stylo ENTUZITY KwikPen dans une seringue aux fins d'administration, car une surdose et une hypoglycémie grave peuvent survenir (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).
- Le stylo ENTUZITY KwikPen est destiné à l'usage d'un seul patient (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).
- Il faut également aviser les patients de ne pas réutiliser les aiguilles. Une nouvelle aiguille stérile doit être mise en place avant chaque injection. La réutilisation des aiguilles augmente le risque d'obstruction de l'aiguille, ce qui peut entraîner un sous-dosage ou un surdosage.
- En cas d'hospitalisation ou de visite au service des urgences, les patients doivent indiquer au personnel de l'hôpital la dose d'ENTUZITY qui leur a été prescrite.

#### Carcinogénèse et mutagenèse

L'insuline humaine est produite par la technologie de recombinaison. Aucun effet grave n'a été signalé au cours des études de toxicologie subaiguë. L'insuline humaine n'a pas été mutagène au cours d'une série d'épreuves de génotoxicité *in vitro* et *in vivo* (voir TOXICOLOGIE).

## **Système endocrinien et métabolisme**

### Hypoglycémie

L'hypoglycémie est l'effet indésirable le plus fréquent des insulinothérapies, y compris d'ENTUZITY. Une hypoglycémie grave peut entraîner une altération temporaire ou permanente de la fonction cérébrale et la mort (voir EFFETS INDÉSIRABLES). La mesure des doses commande une extrême prudence, car un surdosage accidentel peut entraîner une hypoglycémie mettant la vie en danger. L'hypoglycémie peut survenir soudainement. Ses symptômes peuvent différer d'une personne à l'autre et évoluer chez une même personne au fil du temps. Une hypoglycémie grave peut survenir dans un délai allant jusqu'à 24 heures après la première injection d'insuline humaine (500 U/mL).

L'hypoglycémie peut survenir si la dose d'insuline est trop élevée par rapport aux besoins en insuline (voir SURDOSAGE).

L'hypoglycémie peut se produire sans égard au type d'insuline utilisé et peut causer de la fatigue, des sueurs, des palpitations, un comportement inhabituel, la faim, des convulsions ou la perte de connaissance. Dans des cas extrêmes, l'hypoglycémie peut même causer la mort sans symptômes reconnaissables.

Dans certains cas (p. ex., diabète de longue date, neuropathie diabétique, maîtrise accrue du diabète, changement d'insuline, hypoglycémies récurrentes, trouble psychiatrique, âge avancé ou prise de médicaments comme des bêtabloquants), les premiers symptômes annonciateurs d'hypoglycémie (pâleur, sueurs, anxiété, céphalées, tachycardie, faim) peuvent se manifester autrement ou être moins intenses.

Un ajustement de la dose d'insuline peut s'avérer nécessaire en présence d'une maladie concomitante touchant les reins, le foie, les surrénales, l'hypophyse ou la thyroïde.

Pour éviter l'hypoglycémie, il peut être nécessaire de modifier la dose lorsque des changements sont apportés à l'insulinothérapie, aux médicaments pris en concomitance ou au mode de vie (c.-à-d., régime alimentaire, niveau d'exercice/activité physique). L'omission d'un repas ou une activité physique intense imprévue peuvent entraîner l'hypoglycémie.

Le moment où survient un épisode d'hypoglycémie reflète habituellement le profil d'action en fonction du temps de la préparation d'insuline administrée (voir MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE). Comme pour toute préparation d'insuline, la durée de l'effet hypoglycémiant d'ENTUZITY peut varier d'une personne à l'autre ou selon le moment chez une même personne, et elle dépend de nombreux facteurs, dont la région de l'injection ainsi que l'apport sanguin et la température au point d'injection.

Une surveillance de la glycémie est recommandée pour tous les patients diabétiques qui prennent ENTUZITY ou d'autres produits d'insuline. Chez les patients exposés à un risque accru d'hypoglycémie et ceux qui perçoivent peu les signes annonciateurs de l'hypoglycémie, une surveillance plus fréquente de la glycémie est recommandée (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Surveillance et épreuves de laboratoire).

L'hypoglycémie peut altérer la capacité des patients à se concentrer et à réagir, ce qui pourrait constituer un risque dans des situations où cette capacité est indispensable (p. ex., conduire une voiture ou faire fonctionner des machines), surtout chez ceux qui perçoivent peu les signes annonciateurs d'hypoglycémie ou ne les perçoivent pas ou qui ont fréquemment des épisodes d'hypoglycémie.

Les patients et les aidants doivent savoir comment reconnaître et prendre en charge l'hypoglycémie. L'autosurveillance de la glycémie joue un rôle essentiel dans la prévention et la prise en charge de l'hypoglycémie. Les patients diabétiques doivent recevoir comme consigne de toujours avoir à portée de la main quelques morceaux de sucre, des comprimés de glucose, des bonbons ou des biscuits pour prévenir l'évolution d'une réaction hypoglycémique, le cas échéant (voir PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LES PATIENTS SUR LE MEDICAMENT).

### Hyperglycémie

La prise d'ENTUZITY à une dose insuffisante ou l'arrêt de son administration, surtout chez les patients atteints de diabète de type 1, peuvent provoquer l'hyperglycémie; s'ils ne sont pas traités, les épisodes d'hyperglycémie risquent de mener à l'acidocétose diabétique ou au coma, lesquels sont potentiellement mortels (voir EFFETS INDÉSIRABLES). En général, les premiers symptômes d'hyperglycémie apparaissent graduellement sur une période de quelques heures ou quelques jours. Ces symptômes comprennent les suivants : 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 EFFETS INDÉSIRABLES).

L'hyperglycémie et l'altération de la vision induite par l'hyperglycémie pourraient réduire la capacité d'un patient à se concentrer et à réagir et ainsi constituer un risque dans des situations où cette capacité est indispensable, comme conduire une voiture ou faire fonctionner des machines.

### **Fonctions hépatique/biliaire/pancréatique**

L'effet de l'insuffisance hépatique sur la pharmacocinétique d'ENTUZITY n'a pas été étudié. Les besoins en insuline peuvent être diminués chez les patients atteints d'insuffisance hépatique. Chez ces patients, il faut intensifier la surveillance de la glycémie et adapter la dose aux besoins de chacun.

### **Système immunitaire**

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

Les patients traités par ENTUZITY peuvent présenter les réactions suivantes au point d'injection : hématome, douleur, hémorragie, érythème, nodules, enflure, changement de couleur, prurit, chaleur et masse (voir EFFETS INDÉSIRABLES). Ces réactions peuvent survenir si l'injection n'est pas faite correctement (présence de substances irritantes dans le nettoyant 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 CONTRE-INDICATIONS). Des réactions localisées et une myalgie généralisée ont été signalées lors de l'injection de métacrésol, un excipient d'ENTUZITY.

### *Lipodystrophie et amylose cutanée localisée*

L'administration sous-cutanée de produits d'insuline, y compris d'ENTUZITY, peut entraîner une lipoatrophie (dépression sous la peau), une lipohypertrophie (augmentation de volume ou épaissement du tissu) ou une amylose cutanée localisée (bosses sur la peau), ce qui peut nuire à l'absorption de l'insuline. Il faut recommander aux patients de consulter leur médecin s'ils remarquent l'une ou l'autre de ces réactions. Une rotation continue des points d'injection à l'intérieur d'une région donnée peut aider à réduire ou à prévenir ces réactions.

Il a été signalé que des injections répétées d'insuline dans des régions touchées par une lipodystrophie ou une amylose cutanée localisée provoquaient de l'hyperglycémie; et que le déplacement subit du point d'injection (vers une région non affectée) entraînait une hypoglycémie.

### Réactions allergiques généralisées

Des réactions allergiques généralisées se sont rarement produites pendant des traitements par l'insuline, y compris avec ENTUZITY (voir EFFETS INDÉSIRABLES). Ces réactions peuvent se caractériser 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 EFFETS INDÉSIRABLES).

Les cas graves d'allergie généralisée, notamment la réaction anaphylactique, peuvent mettre la vie du patient en danger. En cas de réactions d'hypersensibilité, il faut cesser l'utilisation d'ENTUZITY; traiter conformément aux normes de soins et surveiller le patient jusqu'à la disparition des signes et symptômes (voir CONTRE-INDICATIONS).

### Production d'anticorps

L'insuline peut déclencher une réponse immunitaire, notamment la production d'auto-anticorps (IgG). La présence de ces anticorps anti-insuline pourrait commander un ajustement de la dose d'insuline visant à corriger une tendance à l'hypoglycémie ou à l'hyperglycémie. En général, la présence d'auto-anticorps n'a pas d'effet sur la maîtrise de la glycémie. Les anticorps anti-insuline ont souvent une activité croisée. Une réaction allergique à ENTUZITY peut survenir chez les patients qui ont eu une réaction allergique à d'autres produits d'insuline.

### **Fonction rénale**

L'effet de l'insuffisance rénale sur la pharmacocinétique d'ENTUZITY n'a pas été étudié. Les besoins en insuline peuvent être réduits chez les patients atteints d'insuffisance rénale. Chez ces patients, il faut intensifier la surveillance de la glycémie et adapter la dose aux besoins de chacun.

### **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 ENTUZITY.

### **Renseignements pour les patients**

Il faut informer les patients des bienfaits et des inconvénients potentiels du traitement par ENTUZITY, y compris des effets indésirables possibles. Les patients doivent aussi 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, l'horaire d'administration ainsi que des instructions sur l'utilisation des dispositifs d'injection, la conservation de l'insuline, les voyages et d'autres sujets (voir PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LES PATIENTS SUR LE MÉDICAMENT).

### **Populations particulières**

#### **Femmes enceintes**

ENTUZITY n'a pas fait l'objet d'études chez les femmes enceintes. ENTUZITY ne doit être administré pendant la grossesse que si les bienfaits escomptés l'emportent sur les risques potentiels pour le fœtus. Chez les patientes atteintes de diabète et celles qui ont des antécédents de diabète gestationnel, il est essentiel de maintenir un bon équilibre métabolique avant la conception et durant la grossesse. Les besoins en insuline diminuent habituellement au cours du premier trimestre et augmentent au cours des deuxième et troisième trimestres. Après l'accouchement, les besoins en insuline reviennent normalement rapidement aux valeurs d'avant la grossesse.

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.

Aucune étude sur la reproduction et la fertilité n'a été menée chez les animaux.

#### **Femmes qui allaitent**

Étant donné que de nombreux médicaments, y compris l'insuline humaine, sont excrétés dans le lait maternel, la prudence est de mise lorsque ENTUZITY est administré à une femme qui allaite. Un ajustement de la dose d'insuline peut être requis chez les femmes diabétiques qui allaitent.

#### **Enfants (< 18 ans)**

Aucune étude sur ENTUZITY n'a été menée chez les enfants. Les précautions qui conviennent pour l'utilisation d'ENTUZITY chez les enfants sont les précautions normales qui s'appliquent chez les adultes. Comme chez les adultes, la dose d'ENTUZITY chez les enfants doit être individualisée selon les besoins métaboliques et les résultats de la surveillance fréquente de la glycémie.

#### **Personnes âgées (≥ 65 ans)**

L'effet de l'âge sur la pharmacocinétique et la pharmacodynamie d'ENTUZITY n'a pas été étudié. Au cours d'une étude de 24 semaines, 65 des 323 (20 %) patients atteints de diabète de type 2 et traités par ENTUZITY étaient âgés de 65 à 75 ans. Aucune différence globale n'a été notée quant à l'innocuité ou à l'efficacité entre ces patients et les sujets plus jeunes. Aucune

étude n'a été menée chez des personnes âgées de plus de 75 ans (voir ESSAIS CLINIQUES).

La prudence est de rigueur lorsque ENTUZITY est utilisé chez des patients âgés. L'hypoglycémie peut être difficile à reconnaître chez les personnes âgées. En général, il faut choisir la dose destinée à un patient âgé en tenant compte de la fréquence accrue d'atteinte de la fonction hépatique, rénale ou cardiaque, des maladies concomitantes et des autres traitements médicamenteux administrés dans cette population. Chez les patients diabétiques âgés, la dose initiale, les augmentations subséquentes et la dose d'entretien doivent être choisies avec précaution de manière à éviter l'hypoglycémie.

#### Autres états pathologiques

La présence de maladies telles qu'une acromégalie, un syndrome de Cushing, une hyperthyroïdie et un phéochromocytome peut compliquer la maîtrise du diabète.

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

Avec un traitement par une insuline, y compris par ENTUZITY, l'autosurveillance régulière de la glycémie est recommandée pour une maîtrise optimale de la glycémie (voir PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LES PATIENTS SUR LE MÉDICAMENT). La fréquence de la surveillance doit être augmentée, et comprendre périodiquement des mesures pendant la nuit, après une modification de la dose d'insuline, du traitement hypoglycémiant, des heures de repas ou du niveau d'activité physique de même que chez les patients atteints d'insuffisance rénale ou hépatique, les personnes âgées, les patients qui ne perçoivent pas l'hypoglycémie et les patients prenant en concomitance des médicaments reconnus pour altérer le métabolisme du glucose ou masquer les symptômes de l'hypoglycémie (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Hypoglycémie et INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES). Des mesures périodiques du taux d'HbA<sub>1c</sub> sont recommandées aux fins de surveillance de la maîtrise glycémique à long terme.

## **EFFETS INDÉSIRABLES**

### **Effets indésirables du médicament observés au cours des essais cliniques**

*Puisque les essais cliniques sont menés dans des conditions très particulières, les taux des effets indésirables qui sont observés peuvent ne pas refléter les taux observés en pratique et ne doivent pas être comparés aux taux observés dans le cadre des essais cliniques portant sur un autre médicament. Les renseignements sur les effets indésirables d'un médicament qui sont tirés d'essais cliniques s'avèrent utiles pour la détermination des événements indésirables liés aux médicaments et pour l'approximation des taux.*

L'innocuité d'ENTUZITY n'a pas été évaluée dans le cadre d'une étude contrôlée par placebo ou par médicament actif. Les données du tableau 1 rendent compte de l'exposition à ENTUZITY dans le cadre d'un essai clinique ouvert de phase IV mené chez 323 patients adultes (âgés de 18 à 75 ans) atteints de diabète de type 2 qui avaient besoin d'une dose d'insuline supérieure à 200 unités et dont la glycémie n'avait pas été maîtrisée par des insulines à 100 unités par mL (U-100) (plus de 200 à 600 unités/jour) avec ou sans antidiabétiques oraux. Au total, 325 patients ont reçu après répartition aléatoire un traitement par ENTUZITY 3 fois par jour ou 2 fois par

jour avant les repas, pendant 24 semaines. De ce nombre, 323 patients ont reçu au moins 1 dose d'ENTUZITY. La durée moyenne de l'exposition a été de 22 semaines dans les deux groupes de traitement.

Le taux d'abandon dû à un effet indésirable a été de 2,5 % avec les deux schémas posologiques (au total, 8 patients ont interrompu leur traitement, soit 4 dans chaque groupe de traitement). Deux de ces 8 patients (0,6 %) ont été retirés en raison d'un infarctus aigu du myocarde. Aucun autre effet indésirable ayant mené à l'abandon n'a été signalé par plus d'un patient.

Au total, 55 patients sur 323 (17 %) ont présenté au moins 1 effet indésirable grave (3 fois par jour : 28 patients [17,3 %]; 2 fois par jour : 27 patients [16,8 %]).

Les effets indésirables graves le plus fréquemment signalés ont été les suivants :

- hypoglycémie grave (3 fois par jour : 3 patients [1,9 %]; 2 fois par jour : 6 patients [3,7 %]),
- infarctus aigu du myocarde (3 fois par jour : 3 patients [1,9 %]; 2 fois par jour : 1 patient [0,6 %]),
- insuffisance cardiaque congestive (3 fois par jour : 1 patient [0,6 %]; 2 fois par jour : 3 patients [1,9 %]),
- pneumonie (3 fois par jour : 1 patient [0,6 %]; 2 fois par jour : 3 patients [1,9 %]) et
- douleur thoracique (3 fois par jour : 2 patients [1,2 %]; 2 fois par jour : 2 patients [1,2 %]).

Dans l'ensemble, des effets indésirables survenus en cours de traitement et possiblement liés au médicament à l'étude ont été signalés chez 10 patients sur 162 (6,2 %) dans le groupe 3 fois par jour et chez 18 patients sur 161 (11,2 %) dans le groupe 2 fois par jour; les effets observés chez plus d'un patient ont été les suivants :

- hypoglycémie (3 fois par jour : 3 patients [1,9 %]; 2 fois par jour : 6 patients [3,7 %]),
- gain de poids anormal (3 fois par jour : 3 patients [1,9 %]; 2 fois par jour : 2 patients [1,2 %]),
- œdème périphérique (3 fois par jour : 1 patient [0,6 %]; 2 fois par jour : 3 patients [1,9 %]) et
- gain de poids (3 fois par jour : 1 patient [0,6 %]; 2 fois par jour : 2 patients [1,2 %]).

Le tableau 1 présente une liste des effets indésirables survenus en cours de traitement chez  $\geq 1$  % des patients ayant reçu ENTUZITY.

**Tableau 1. Effets indésirables survenus en cours de traitement chez  $\geq 1$  % des patients atteints de diabète de type 2 ayant reçu ENTUZITY pendant une période allant jusqu'à 24 semaines**

Effet indésirable	ENTUZITY 3 fois par jour (n = 162) n (%)	ENTUZITY 2 fois par jour (n = 161) n (%)	ENTUZITY Total (N = 323) n (%)
<b>Troubles cardiovasculaires</b>			
Insuffisance cardiaque congestive	3 (1,9)	4 (2,5)	7 (2,2)
Infarctus aigu du myocarde	3 (1,9)	1 (0,6)	4 (1,2)

Coronaropathie	2 (1,2)	2 (1,2)	4 (1,2)
<b>Troubles de l'oreille et du labyrinthe</b>			
Otalgie	2 (1,2)	2 (1,2)	4 (1,2)
<b>Troubles gastro-intestinaux</b>			
Diarrhée	6 (3,7)	10 (6,2)	16 (5,0)
Vomissements	4 (2,5)	11 (6,8)	15 (4,6)
Nausées	4 (2,5)	9 (5,6)	13 (4,0)
Gêne abdominale	5 (3,1)	5 (3,1)	10 (3,1)
Douleur abdominale	2 (1,2)	5 (3,1)	7 (2,2)
Constipation	4 (2,5)	1 (0,6)	5 (1,5)
Reflux gastro-œsophagien pathologique	1 (0,6)	4 (2,5)	5 (1,5)
Distension abdominale	3 (1,9)	1 (0,6)	4 (1,2)
<b>Troubles d'ordre général et complications au point d'administration</b>			
Œdème périphérique	7 (4,3)	10 (6,2)	17 (5,3)
Œdème	5 (3,1)	4 (2,5)	9 (2,8)
Pyrexie	2 (1,2)	7 (4,3)	9 (2,8)
Fatigue	3 (1,9)	5 (3,1)	8 (2,5)
Douleur thoracique	4 (2,5)	3 (1,9)	7 (2,2)
Enflure périphérique	4 (2,5)	3 (1,9)	7 (2,2)
Douleur	3 (1,9)	4 (2,5)	7 (2,2)
Affection pseudogrippale	2 (1,2)	2 (1,2)	4 (1,2)
<b>Infections et infestations</b>			
Infection virale des voies respiratoires supérieures	14 (8,6)	20 (12,4)	34 (10,5)
Infection des voies respiratoires supérieures	13 (8,0)	9 (5,6)	22 (6,8)
Bronchite	9 (5,6)	5 (3,1)	14 (4,3)
Grippe	7 (4,3)	7 (4,3)	14 (4,3)
Gastro-entérite virale	5 (3,1)	8 (5,0)	13 (4,0)
Sinusite	7 (4,3)	6 (3,7)	13 (4,0)
Otite	4 (2,5)	5 (3,1)	9 (2,8)
Pneumonie	3 (1,9)	6 (3,7)	9 (2,8)
Infection des voies urinaires	4 (2,5)	4 (2,5)	8 (2,5)
Cellulite	2 (1,2)	5 (3,1)	7 (2,2)
Infection fongique	1 (0,6)	3 (1,9)	4 (1,2)
Infection dentaire	3 (1,9)	1 (0,6)	4 (1,2)
<b>Lésions, intoxications et complications liées aux interventions</b>			
Entorse ligamentaire	4 (2,5)	1 (0,6)	5 (1,5)
Claquage musculaire	2 (1,2)	3 (1,9)	5 (1,5)
Chute	4 (2,5)	0	4 (1,2)
<b>Épreuves de laboratoire et examens</b>			
Gain de poids	6 (3,7)	5 (3,1)	11 (3,4)
Élévation du taux d'alanine aminotransférase	1 (0,6)	5 (3,1)	6 (1,9)
Élévation du taux d'aspartate aminotransférase	1 (0,6)	3 (1,9)	4 (1,2)
<b>Troubles du métabolisme et de la nutrition</b>			
Hypoglycémie	3 (1,9)	6 (3,7)	9 (2,8)
Gain de poids anormal	3 (1,9)	2 (1,2)	5 (1,5)
<b>Troubles de l'appareil locomoteur et du tissu conjonctif</b>			
Douleur aux mains et aux pieds	3 (1,9)	10 (6,2)	13 (4,0)
Dorsalgie	7 (4,3)	5 (3,1)	12 (3,7)
Arthralgie	7 (4,3)	1 (0,6)	8 (2,5)

Douleur musculosquelettique	1 (0,6)	5 (3,1)	6 (1,9)
Spasmes musculaires	1 (0,6)	4 (2,5)	5 (1,5)
Doigt à ressaut	2 (1,2)	3 (1,9)	5 (1,5)
Myalgie	2 (1,2)	2 (1,2)	4 (1,2)
<b>Troubles du système nerveux</b>			
Céphalées	13 (8,0)	6 (3,7)	19 (5,9)
Hypoesthésie	5 (3,1)	3 (1,9)	8 (2,5)
Migraine	2 (1,2)	3 (1,9)	5 (1,5)
Paresthésie	1 (0,6)	4 (2,5)	5 (1,5)
Étourdissements	1 (0,6)	3 (1,9)	4 (1,2)
<b>Troubles psychiatriques</b>			
Insomnie	3 (1,9)	2 (1,2)	5 (1,5)
<b>Troubles rénaux et urinaires</b>			
Néphrolithiase	3 (1,9)	1 (0,6)	4 (1,2)
<b>Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux</b>			
Dyspnée	9 (5,6)	9 (5,6)	18 (5,6)
Douleur oropharyngée	4 (2,5)	7 (4,3)	11 (3,4)
Asthme	2 (1,2)	6 (3,7)	8 (2,5)
Toux	3 (1,9)	5 (3,1)	8 (2,5)
Dyspnée d'effort	6 (3,7)	1 (0,6)	7 (2,2)
Congestion nasale	2 (1,2)	4 (2,5)	6 (1,9)
Maladie pulmonaire obstructive chronique	1 (0,6)	4 (2,5)	5 (1,5)
Congestion des voies respiratoires	0	4 (2,5)	4 (1,2)
Congestion des sinus	2 (1,2)	2 (1,2)	4 (1,2)
Syndrome d'apnée du sommeil	1 (0,6)	3 (1,9)	4 (1,2)
<b>Troubles de la peau et du tissu sous-cutané</b>			
Éruption cutanée	5 (3,1)	4 (2,5)	9 (2,8)
<b>Troubles vasculaires</b>			
Hypertension	3 (1,9)	3 (1,9)	6 (1,9)

Selon la terminologie proposée dans la version 20.0 du dictionnaire MedDRA (Medical Dictionary for Regulatory Activities – Dictionnaire médical pour les activités réglementaires en matière de médicaments)

## Hypoglycémie

L'hypoglycémie est l'effet indésirable le plus souvent observé chez les patients qui utilisent une insuline, y compris ENTUZITY (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Hypoglycémie).

Dans le cadre de l'essai clinique ouvert de phase IV décrit précédemment, l'hypoglycémie grave était définie comme une manifestation nécessitant l'assistance d'une autre personne pour l'administration active de glucides ou de glucagon ou l'application d'autres mesures de réanimation. Au total, 9 des 323 patients atteints de diabète de type 2 ont signalé 1 épisode d'hypoglycémie grave (3 fois par jour : 3 patients [1,9 %]; 2 fois par jour : 6 patients [3,7 %]), y compris 1 épisode dont l'issue a été fatale chez un patient réparti au hasard dans le groupe 2 fois par jour.

Dans l'ensemble, l'incidence d'hypoglycémie symptomatique documentée (signes ou symptômes d'hypoglycémie et glycémie  $\leq 3,9$  mmol/L) a été de 91,0 % (294/323). Le taux d'événements par année-patient a été de 41,50 dans le groupe 3 fois par jour et de 51,55 dans le groupe 2 fois par jour.

La fréquence des épisodes nocturnes documentés d'hypoglycémie symptomatique (tout épisode documenté d'hypoglycémie symptomatique survenant entre le coucher et le lever) a été de 79,3 % (256/323). Le taux d'épisodes par année-patient a été de 11,08 dans le groupe 3 fois par jour et de 14,40 dans le groupe 2 fois par jour.

### **Réactions allergiques**

Des réactions allergiques généralisées graves potentiellement mortelles, dont l'anaphylaxie, des réactions cutanées généralisées, une éruption cutanée, un œdème de Quincke, un bronchospasme, une hypotension et un choc peuvent se produire avec n'importe quelle insuline, y compris ENTUZITY, et mettre la vie en danger (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Système immunitaire).

### **Lipodystrophie**

Une insulinothérapie prolongée, y compris par ENTUZITY, peut causer une lipodystrophie à un point d'injections répétées d'insuline. La lipodystrophie, qui englobe la lipohypertrophie (épaississement du tissu adipeux) et la lipoatrophie (amaigrissement du tissu adipeux), peut nuire à l'absorption de l'insuline. La rotation des points d'injection de l'insuline dans la même région réduit le risque de lipodystrophie (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Système immunitaire, et POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

### **Réactions au point d'injection**

Les patients traités par ENTUZITY peuvent présenter les réactions suivantes au point d'injection : hématome, douleur, hémorragie, érythème, nodules, enflure, changement de couleur, prurit, chaleur et masse (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Système immunitaire).

### **Gain de poids**

Un gain de poids a été observé sous insulinothérapie, y compris sous ENTUZITY, et a été attribué aux effets anabolisants de l'insuline. Dans le cadre du programme clinique, après 24 semaines de traitement, les patients du groupe 3 fois par jour avaient pris en moyenne 5,4 kg et ceux du groupe 2 fois par jour, 4,9 kg (voir ESSAIS CLINIQUES).

### **Œdème périphérique**

L'insuline, y compris ENTUZITY, peut causer une rétention sodée et un œdème, surtout si l'intensification de l'insulinothérapie améliore une maîtrise métabolique qui était médiocre (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Instauration de l'insulinothérapie et intensification de la maîtrise glycémique).

### **Immunogénicité**

Comme c'est le cas avec toute protéine thérapeutique, l'administration d'insuline peut entraîner la formation d'anticorps anti-insuline. La présence d'anticorps nuisant à l'efficacité clinique pourrait commander un ajustement de la dose visant à corriger une tendance à l'hypoglycémie ou à l'hyperglycémie (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Système immunitaire).

L'incidence de la formation d'anticorps contre ENTUZITY est inconnue.

### **Effets indésirables du médicament signalés moins fréquemment lors des essais cliniques (< 1 %, lien possible selon le chercheur)**

Les effets indésirables suivants ayant un lien possible avec ENTUZITY ont été signalés chez moins de 1 % des patients traités par ENTUZITY :

**Troubles cardiaques** : insuffisance cardiaque congestive.

**Troubles gastro-intestinaux** : distension abdominale.

**Troubles d'ordre général et complications au point d'administration** : œdème.

**Épreuves de laboratoire et examens** : élévation du taux d'alanine aminotransférase, élévation du taux d'aspartate aminotransférase, élévation du taux de cholestérol sanguin, élévation du taux sanguin de triglycérides, élévation du taux de gamma-glutamyltransférase, élévation du taux de lipoprotéines de basse densité, gain de poids.

**Troubles du métabolisme et de la nutrition** : rétention hydrique.

**Tumeurs bénignes, malignes ou non spécifiées (y compris kystes ou polypes)** : cancer de la prostate.

**Troubles du système nerveux** : lésion cérébrale, céphalées, syncope, tremblements.

**Problèmes de produit** : problème lié à l'aiguille

**Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux** : dyspnée.

## **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**

Un certain nombre de substances modifient le métabolisme du glucose et leur utilisation peut nécessiter un ajustement de la dose d'insuline de même qu'une surveillance particulièrement étroite.

### **Interactions médicament-médicament**

Certains produits médicinaux sont reconnus pour interagir avec le métabolisme du glucose. Par conséquent, il pourrait être nécessaire de surveiller plus fréquemment la glycémie lorsque ENTUZITY est administré en concomitance avec ces médicaments.

#### **Les substances suivantes peuvent réduire les besoins en insuline :**

Antidiabétiques (p. ex., agonistes des récepteurs du GLP-1, inhibiteurs de la DPP-4, inhibiteurs du SGLT-2), inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (ECA), bloqueurs des récepteurs de l'angiotensine II, disopyramide, fibrates, fluoxétine, inhibiteurs de la monoamine-oxydase, pentoxifylline, pramlintide, propoxyphène, salicylates, analogues de la somatostatine (p. ex., octréotide), stéroïdes anabolisants et antibiotiques sulfamidés.

#### **Les substances suivantes peuvent augmenter les besoins en insuline :**

Antipsychotiques atypiques (p. ex., olanzapine et clozapine), corticostéroïdes, corticotrophine, danazol, diphénylhydantoïne, diurétiques, œstrogènes, glucagon, isoniazide, niacine, contraceptifs oraux, phénothiazines, progestatifs (comme dans les contraceptifs oraux), inhibiteurs de la protéase, somatropine, agents sympathomimétiques (p. ex., albutérol, épinéphrine, terbutaline) et hormones thyroïdiennes.

**Les substances suivantes peuvent réduire ou augmenter les besoins en insuline :**

Octréotide/lanréotide, alcool, bêtabloquants, clonidine et sels de lithium. La pentamidine peut causer une hypoglycémie, laquelle peut parfois être suivie d'une hyperglycémie.

**Les substances suivantes peuvent masquer les symptômes d'hypoglycémie :**

Bêtabloquants, clonidine, guanéthidine et réserpine.

*Insuline plus thiazolidinédiones (TZD)*

Pour prévenir tout risque d'apparition ou d'aggravation d'une insuffisance cardiaque, l'emploi d'une TZD en association avec une insuline n'est pas indiqué (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

**Interactions médicament-mode de vie**

L'hypoglycémie peut être due à un excès d'insuline par rapport à la quantité d'aliments consommée ou d'énergie dépensée, ou aux deux. L'omission d'un repas ou une activité physique intense imprévue peuvent entraîner l'hypoglycémie (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS et SURDOSAGE).

**Interactions médicament-aliment**

Les interactions avec les aliments n'ont pas été établies.

**Interactions médicament-plante médicinale**

Les interactions avec les plantes médicinales n'ont pas été établies.

**Interactions médicament-épreuves de laboratoire**

Les interactions avec les épreuves de laboratoire n'ont pas été établies.

**POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**

**Considérations posologiques**

ENTUZITY est réservé au traitement des patients atteints d'un diabète qui ont besoin de doses quotidiennes totales de plus de 200 unités d'insuline (basale et/ou en bolus).

Chaque stylo ENTUZITY KwikPen renferme 1 500 unités d'insuline et peut fournir de 5 à 300 unités par injection. Le stylo pré-rempli a été conçu expressément pour ENTUZITY; la dose est majorée par paliers de 5 unités, et la fenêtre de dose indique le nombre d'unités à injecter. ENTUZITY ne doit pas être transféré du stylo pré-rempli à un autre dispositif, tel qu'une seringue. Les marques sur une seringue à insuline ne permettent pas de mesurer correctement la dose. Une surdose peut causer une hypoglycémie grave.

La solution d'insuline provenant du stylo ENTUZITY KwikPen ne doit pas être utilisée dans une pompe à perfusion d'insuline.

Les patients doivent suivre à la lettre les directives du prescripteur lorsqu'ils commencent à utiliser des insulines de concentrations différentes ou passent d'une insuline de concentration standard à une insuline d'une autre concentration. Une surveillance étroite de la glycémie est recommandée pendant la transition et les premières semaines subséquentes.

ENTUZITY est une solution limpide et incolore. Il est important de toujours examiner l'apparence de la cartouche dans le stylo pré-rempli. Il ne faut pas utiliser le stylo si la solution est devenue visqueuse (a épaissi) ou trouble ou si un dépôt de particules solides s'est formé sur la paroi de la cartouche.

Le stylo ENTUZITY KwikPen est destiné à l'usage d'un seul patient. Pour prévenir la possible transmission de maladies, les patients ne doivent jamais partager un stylo ENTUZITY KwikPen, même si l'aiguille a été changée.

Il faut également aviser les patients et les aidants de ne pas réutiliser les aiguilles. Une nouvelle aiguille stérile doit être mise en place avant chaque injection. La réutilisation des aiguilles augmente le risque d'obstruction de l'aiguille, ce qui peut entraîner un sous-dosage ou un surdosage.

Les patients et les aidants doivent vérifier visuellement le nombre d'unités de la dose avant l'administration d'ENTUZITY. Il ne faut pas sélectionner la dose en comptant le nombre de « clics » émis par le stylo KwikPen. L'auto-administration exige que le patient puisse lire le cadran doseur. On doit aviser les non-voyants et les mal voyants de toujours obtenir l'aide d'une personne qui a une bonne vue et qui a reçu une formation pour l'administration d'insuline.

### **Posologie recommandée et ajustement posologique**

ENTUZITY doit être administré 2 ou 3 fois par jour. La dose, le nombre d'injections et l'horaire d'administration d'ENTUZITY doivent être déterminés par le médecin, selon les besoins du patient. ENTUZITY doit être pris 30 minutes avant un repas.

#### **Proportions recommandées pour les doses**

Schéma posologique 2 fois par jour : Il est recommandé que la dose quotidienne totale d'ENTUZITY soit divisée en fractions initiales de 60 % et de 40 % administrées 30 minutes avant les repas du matin et du soir, respectivement.

Schéma posologique 3 fois par jour : Il est recommandé que la dose quotidienne totale d'ENTUZITY soit divisée en fractions initiales de 40 %, de 30 % et de 30 % administrées 30 minutes avant les repas du matin, du midi et du soir, respectivement.

Un ajustement posologique peut être nécessaire, par exemple, si l'horaire d'administration, le poids ou le mode de vie du patient changent ou s'il se produit d'autres situations qui augmentent la vulnérabilité à l'hypoglycémie ou à l'hyperglycémie (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS). La dose peut aussi devoir être ajustée pendant une maladie concomitante

(voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS). Toute modification de la dose d'insuline doit se faire sous surveillance médicale.

### Passage à ENTUZITY

HUMULIN R et ENTUZITY n'ont pas le même profil d'action en fonction du temps et ne sont pas équivalents. Ces insulines ne sont pas directement interchangeables (voir MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE).

Les insulines basale/prandiale (bolus) ou mélangées de concentration moindre peuvent être remplacées par ENTUZITY, unité pour unité, selon la dose quotidienne totale des deux (basale plus prandiale). Aucune conversion de dose n'est requise pour le passage d'une concentration d'insuline différente, toutefois, l'atteinte des plages cibles de glycémie peut nécessiter un ajustement posologique.

- Si le taux d'HbA<sub>1c</sub> au moment de la substitution est  $\leq 8\%$ , il est recommandé de réduire la dose quotidienne totale d'ENTUZITY de 20 %, unité pour unité.
- Si le taux d'HbA<sub>1c</sub> au moment de la substitution est  $> 8\%$ , il est recommandé de maintenir la dose quotidienne totale, unité pour unité.

Une surveillance étroite de la glycémie est recommandée après la substitution et au cours des premières semaines subséquentes.

### Administration

ENTUZITY ne doit être administré que par injection sous-cutanée. ENTUZITY ne doit pas être administré par voie intraveineuse ou intramusculaire. ENTUZITY ne doit pas être mélangé avec d'autres insulines ni être dilué.

ENTUZITY doit être administré par voie sous-cutanée dans la partie supérieure des bras, les cuisses, les fesses ou l'abdomen. Il faut faire une rotation des points d'injection afin que le même point ne soit pas utilisé plus d'une fois par mois environ et ainsi réduire le risque de lipodystrophie et d'amylose cutanée localisée. Ne pas faire d'injection dans des régions touchées par une lipodystrophie ou une amylose cutanée localisée.

Il faut veiller à ne pas injecter ENTUZITY dans un vaisseau sanguin. Après une injection d'insuline, il ne faut pas frotter le point d'injection. Les patients doivent apprendre à utiliser des techniques d'injection appropriées.

Chaque boîte contient, à l'intention des patients, un dépliant sur la façon d'injecter l'insuline et un dépliant sur le mode d'emploi du stylo ENTUZITY KwikPen.

### **SURDOSAGE**

L'administration d'une dose excessive d'insuline peut causer l'hypoglycémie et l'hypokaliémie (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS). L'hypoglycémie peut survenir chez tout patient recevant de l'insuline et se manifeste le plus souvent par la faim, la nervosité, des bouffées de

chaleur, la transpiration et des palpitations. Les céphalées, la confusion, la somnolence, la fatigue, l'anxiété, une vision trouble, la diplopie et l'engourdissement des lèvres, du nez ou des doigts sont d'autres symptômes possibles. Les manifestations cliniques de l'hypoglycémie peuvent être masquées par l'administration concomitante de certaines substances (voir INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES).

Les épisodes d'hypoglycémie légère peuvent généralement se traiter par l'ingestion de glucose. Il peut être nécessaire de modifier les doses de médicaments, les habitudes alimentaires et le niveau d'activité physique. Des épisodes d'hypoglycémie plus grave s'accompagnant d'un coma, de convulsions ou d'une atteinte neurologique sont traités par du glucagon administré par voie intramusculaire/sous-cutanée ou par une solution concentrée de glucose administrée par voie intraveineuse. Un apport soutenu de glucides et l'observation s'imposent, car l'hypoglycémie peut réapparaître après un rétablissement clinique apparent.

L'hypokaliémie doit être corrigée de manière appropriée.

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

## MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

### Mode d'action

La régulation du métabolisme du glucose est l'activité principale des insulines, y compris d'ENTUZITY. Les insulines abaissent la glycémie en stimulant l'absorption du glucose périphérique par les muscles squelettiques et le tissu adipeux, et en inhibant la production hépatique de glucose. Les insulines inhibent la lipolyse et la protéolyse, et augmentent la synthèse des protéines.

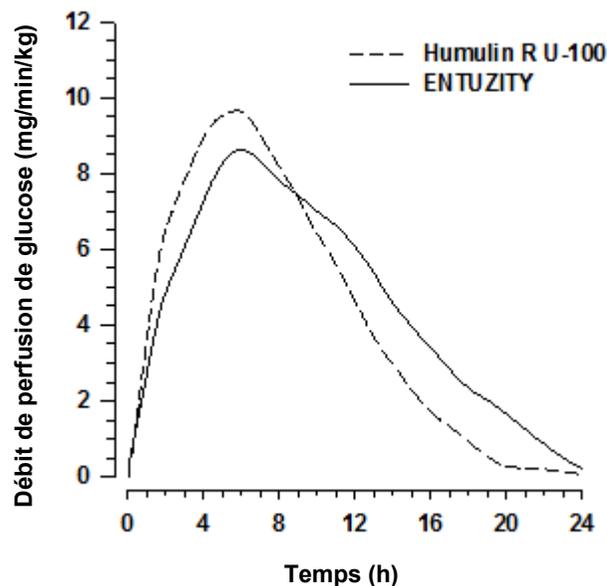
### Pharmacodynamie

La pharmacodynamie d'ENTUZITY a été comparée à celle d'HUMULIN R au cours d'une étude réalisée par la technique du clamp euglycémique chez 24 sujets obèses en santé (indice de masse corporelle de 30 à 39 kg/m<sup>2</sup>). Après l'administration sous-cutanée de doses uniques de 50 unités (de 0,4 à 0,6 unité/kg) (données non illustrées) et de 100 unités (de 0,8 à 1,3 unité/kg) (figure 1), le délai d'action moyen d'ENTUZITY a été de 14 minutes pour la dose de 50 unités et de 13 minutes pour la dose de 100 unités (extrêmes : 3 et 58 minutes). Quant à HUMULIN R, le délai d'action moyen a été de 16 minutes pour la dose de 50 unités et de 11 minutes pour la dose de 100 unités (extrêmes : 4 et 44 minutes). À la dose de 100 unités, l'effet maximal d'ENTUZITY était plus faible et est survenu plus tard, comparativement à HUMULIN R. La durée d'action de la dose de 100 unités d'ENTUZITY se situe entre 17 et 24 heures. Cette durée d'action a été plus longue que celle de la dose de 100 unités d'HUMULIN R. Par conséquent, le profil d'action d'ENTUZITY en fonction du temps témoigne d'une activité à la fois prandiale et basale.

Aucune étude pharmacodynamique n'a été menée chez des patients diabétiques.

La figure 1 doit être considérée uniquement comme un exemple représentatif puisque le profil d'activité en fonction du temps de l'insuline varie d'une personne à l'autre et chez une même personne. Il est connu que le point d'injection, le niveau d'activité physique et d'autres variables influent sur la vitesse d'absorption de l'insuline et, par conséquent, sur le délai d'action.

**Figure 1. Profils moyens d'activité en fonction du temps des insulines après l'injection par voie sous-cutanée d'une dose de 100 unités d'ENTUZITY ou d'HUMULIN R à des sujets obèses en santé**



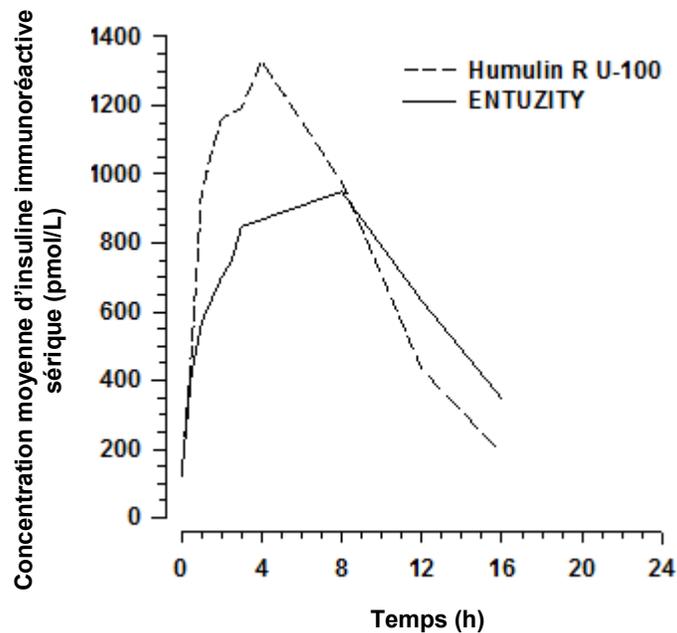
### Pharmacocinétique

Le profil pharmacocinétique d'ENTUZITY a été comparé à celui d'HUMULIN R au cours d'une étude réalisée par la technique du clamp euglycémique chez 24 sujets obèses en santé (indice de masse corporelle de 30 à 39 kg/m<sup>2</sup>). Après l'administration sous-cutanée de doses uniques de 50 unités (données non illustrées) et de 100 unités (figure 2), les concentrations moyennes maximales d'insuline sérique sous ENTUZITY ont été plus faibles que celles observées sous HUMULIN R. Les concentrations maximales médianes d'insuline sous ENTUZITY ont été atteintes dans un délai de 4 heures (extrêmes : 0,5 et 8,0 heures) à la dose de 50 unités et de 8 heures (extrêmes : 0,5 et 8,0 heures) à la dose de 100 unités. Le temps écoulé avant l'atteinte de la concentration maximale médiane d'insuline a été de 3 heures (extrêmes : 1,0 et 8,0 heures) pour les deux doses d'HUMULIN R (50 unités et 100 unités).

Dans le cadre de la même étude, la demi-vie apparente moyenne de l'insuline a été environ de 4,5 heures (extrêmes : 1,9 et 10 heures) pour ENTUZITY et de 3,6 heures (extrêmes : 1,6 et 8,6 heures) pour HUMULIN R.

Aucune étude pharmacocinétique n'a été menée chez des patients diabétiques.

**Figure 2. Concentrations moyennes d'insuline sérique en fonction du temps après l'injection sous-cutanée d'une dose de 100 unités d'ENTUZITY ou d'HUMULIN R à des sujets obèses en santé**



## CONSERVATION ET STABILITÉ

Protéger de la chaleur et de la lumière. Ne pas congeler. Ne pas utiliser ENTUZITY après la date de péremption imprimée sur l'étiquette ni s'il a été congelé.

### Stylos ENTUZITY KwikPen non utilisés (boîtes non ouvertes)

Les boîtes non ouvertes doivent être conservées au réfrigérateur à une température de 2 à 8 °C (de 36 à 46 °F) jusqu'au moment de leur utilisation. Ne pas utiliser ENTUZITY s'il a été congelé.

### Stylos ENTUZITY KwikPen en cours d'utilisation (boîtes ouvertes)

NE PAS réfrigérer les stylos en cours d'utilisation. Un stylo doit être conservé hors du réfrigérateur à une température maximale de 30 °C (86 °F) et jeté après 28 jours, même s'il contient une quantité inutilisée d'ENTUZITY. Une fois le contenant perforé, la stabilité chimique et physique du médicament a été démontrée pour une période de 28 jours à une température maximale de 30 °C (86 °F).

## **FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT**

ENTUZITY (500 unités par mL) est une solution aqueuse limpide et incolore offerte en :

- stylo KwikPen de 3 mL (stylo pré-rempli, 1 500 unités d'insuline), boîtes de 2 ou de 5.  
(les formats peuvent ne pas être tous commercialisés.)

Ingrédients non médicinaux : glycérine, *m*-crésol, oxyde de zinc et eau pour injection.

De l'acide chlorhydrique et de l'hydroxyde de sodium ont été ajoutés pour ajuster le pH.

## PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

### Renseignements pharmaceutiques

#### Substance médicamenteuse

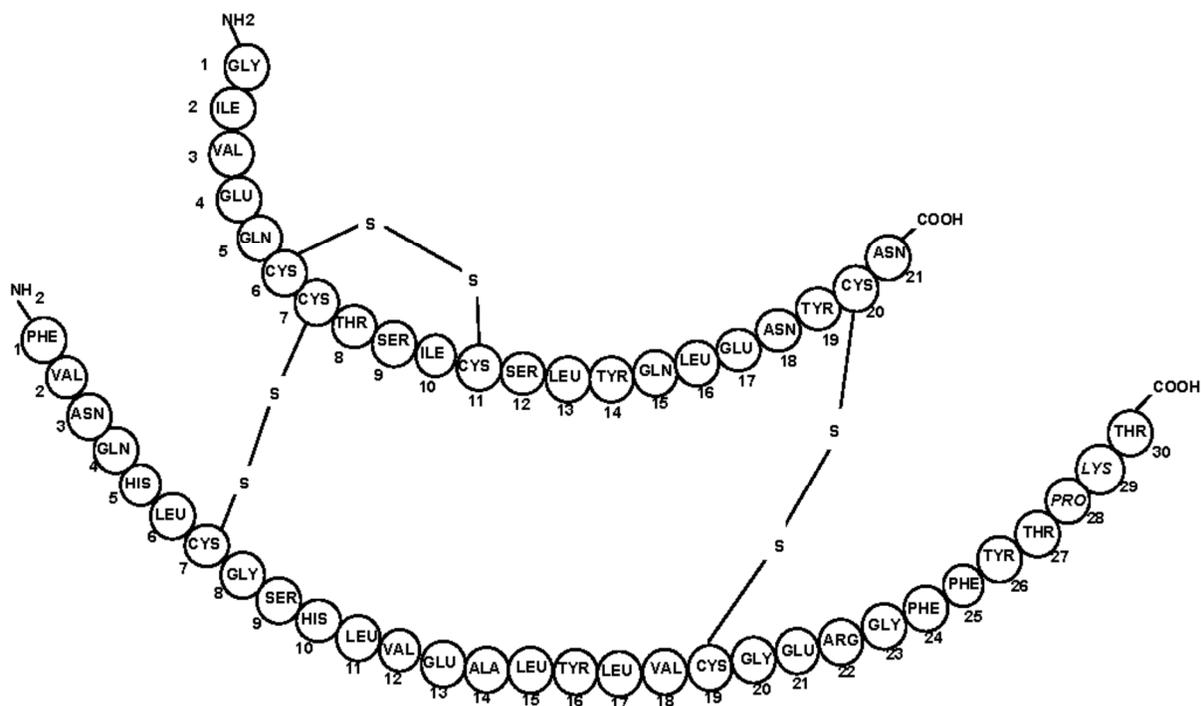
Dénomination commune : ENTUZITY

Nom chimique : Insuline humaine biosynthétique pour injection

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

Masse moléculaire : 5807,72

Formule développée :



#### Caractéristiques du produit

ENTUZITY (insuline humaine biosynthétique pour injection) est une hormone polypeptidique formée d'une chaîne A de 21 acides aminés et d'une chaîne B de 30 acides aminés, liées par deux ponts disulfures. Cette hormone est synthétisée en laboratoire dans une souche particulière d'*E. coli* non porteuse de maladies qui a été modifiée génétiquement par l'ajout du gène humain de l'insuline.

## ESSAIS CLINIQUES

### Étude IBHC : Comparaison de deux schémas posologiques d'ENTUZITY chez des sujets atteints de diabète de type 2

L'innocuité et l'efficacité de deux schémas posologiques d'ENTUZITY instaurés, ajustés et maintenus ont fait l'objet d'un essai clinique ouvert de 24 semaines mené dans deux groupes parallèles auprès de 323 sujets atteints de diabète de type 2. Avant leur admission à l'étude, tous les sujets prenaient de fortes doses d'insuline U-100 (plus de 200 à 600 unités/jour) (p. ex., basale/bolus, prémélangée, basale seulement) avec ou sans antidiabétiques oraux. Au cours d'une période préalable de 4 semaines, les doses quotidiennes d'insuline U-100 des sujets ont été vérifiées et ajustées au besoin. Puis, l'insuline U-100 a été arrêtée et les sujets ont été répartis au hasard dans l'un des deux groupes de traitement suivants : ENTUZITY, 3 fois par jour (n = 162) ou ENTUZITY, 2 fois par jour (n = 161). ENTUZITY a été administré par injection sous-cutanée 30 minutes avant les repas, pendant une période d'ajustement posologique intensifiée de 12 semaines suivie d'une période d'entretien de 12 semaines. Tous les antidiabétiques oraux ont été conservés, à l'exception des sulfonyles et des méglinides. Les chercheurs de l'étude ont ajusté les doses quotidiennes d'ENTUZITY lors des visites prévues à l'étude selon un algorithme d'ajustement de la dose pour atteindre la cible, afin de maintenir, par autosurveillance, une glycémie à jeun/préprandiale, au coucher ou au lever de 3,9 à 7,2 mmol/L.

L'objectif principal était de comparer les schémas d'administration (3 fois par jour et 2 fois par jour) du point de vue de la variation du taux d'hémoglobine glyquée (HbA<sub>1c</sub>) entre le début et la fin de l'étude (24 semaines).

La moyenne d'âge des sujets était de 55,5 ans (extrêmes : 25 et 75 ans) et le diagnostic de diabète remontait en moyenne à 15 ans. Parmi les sujets, 52,9 % étaient des hommes, 81,7 % étaient de race blanche et 19,2 % étaient d'origine hispanique. L'indice de masse corporelle (IMC) moyen était de 41,88 kg/m<sup>2</sup>.

Le taux d'HbA<sub>1c</sub> moyen au début de l'étude était de 8,7 %, avec 72 % des sujets présentant un taux d'HbA<sub>1c</sub> > 8,0 %. Après 24 semaines, le taux moyen d'HbA<sub>1c</sub> avait été réduit dans les deux groupes traités par ENTUZITY, par rapport aux valeurs de départ (3 fois par jour : -1,12 %; 2 fois par jour : -1,22 %). Le tableau 2 présente un résumé des autres résultats importants.

**Tableau 2. Résumé des résultats relatifs à l'efficacité pour les sujets de l'étude IBHC traités par ENTUZITY**

	Étude IBHC (diabète de type 2) – évaluation après 24 semaines	
	ENTUZITY 3 f.p.j.	ENTUZITY 2 f.p.j.
<b>Sujets ayant reçu ≥ 1 dose (n)</b>	162	161
<b>Taux d'HbA<sub>1c</sub> moyen, %</b>		
Taux d'HbA <sub>1c</sub> initial	8,72	8,73
Variation par rapport à la valeur initiale, moyenne corrigée <sup>a</sup>	-1,12	-1,22
<b>Pourcentage de sujets ayant atteint un taux</b>	29	31

<b>d'HbA<sub>1c</sub> &lt; 7,0 %</b>		
<b>Glycémie plasmatique à jeun moyenne, mmol/L</b>		
Glycémie plasmatique à jeun initiale	9,6	9,8
Variation par rapport à la valeur initiale, moyenne corrigée <sup>b</sup>	-0,40	-0,35
<b>Poids moyen, kg</b>		
Poids corporel initial	120,9	123,1
Variation par rapport au poids initial, moyenne corrigée <sup>a</sup>	5,44	4,87
<b>Dose quotidienne totale d'insuline moyenne, unités</b>		
Dose initiale d'insuline U-100 (au moment de la RA)	287,1	287,3
Variation entre la dose initiale d'insuline U-100 et la dose d'ENTUZITY à la fin de l'étude, moyenne corrigée <sup>a</sup>	55,3	51,2
<b>Nombre médian d'injections [plage]</b>		
Nombre initial d'injections	5 [2 à 9]	5 [2 à 10]
Variation par rapport au nombre initial	-2 [-6 à 1]	-3 [-8 à 0]

Abréviations : f.p.j. = fois par jour; HbA<sub>1c</sub> = hémoglobine glycosylée; RA = répartition aléatoire.

- a) Moyenne calculée par la méthode des moindres carrés à partir d'un modèle mixte à mesures répétées où le traitement et la consommation d'alcool au début de l'étude étaient définis comme effet fixe.
- b) Moyenne calculée par la méthode des moindres carrés à partir d'un modèle d'analyse de covariance (méthode du report en aval de la dernière observation) où le traitement et la consommation d'alcool au début de l'étude étaient définis comme effet fixe.

## PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

Les sections ci-dessous sont basées sur les résultats des évaluations effectuées avec les préparations d'insuline humaine biosynthétique à 100 unités/mL.

### Pharmacologie préclinique

L'insuline humaine biosynthétique (IHB) a été longuement étudiée. Dans presque toutes les études, l'IHB a été comparée avec l'insuline humaine pancréatique naturelle et avec l'insuline porcine purifiée (IPP). Les résultats de ces études indiquent clairement qu'aux points de vue chimique, physique, biologique et immunologique, l'IHB équivaut à l'insuline pancréatique standard appropriée. L'IHB dérive de la proinsuline, à partir de fermentations d'*E. coli* en utilisant des plasmides contenant l'ADN recombiné. On a constaté que les séquences des acides aminés des chaînes d'insuline étaient positionnées correctement et que la configuration des ponts disulfures était exacte. Des études chimiques et physiques supplémentaires ont confirmé que la structure normale de la molécule d'insuline humaine était formée intégralement à partir de la proinsuline.

Les dosages radio-immunologiques effectués avec l'insuline confirment que la structure de l'IHB est identique à celle de l'insuline humaine pancréatique. L'IHB et l'insuline humaine pancréatique ont réagi de façon identique lors du dosage radio-immunologique de l'insuline, une méthode sensible aux variations structurelles mineures à l'intérieur de la molécule d'insuline.

L'activité biologique de l'IHB a été étudiée au moyen de nombreuses techniques *in vitro*; toutes ces techniques ont démontré que l'IHB et l'insuline humaine pancréatique étaient équivalentes à une erreur expérimentale près. De plus, l'essai USP avec les lapins a déterminé que l'IHB avait une activité hypoglycémiant identique à celle des insulines pancréatiques purifiées.

L'IHB n'a pas provoqué de réaction antigénique lorsqu'elle a été administrée à des rats et à des cochons d'Inde sensibilisés aux polypeptides provenant d'*E. coli*. Lors d'une expérience clinique, il a été démontré que les taux d'anticorps polypeptidiques anti-*E. coli* étaient les mêmes chez 20 nouveaux patients diabétiques, indépendamment d'un traitement à l'IHB ou à l'IPP.

On n'a décelé aucun anticorps polypeptidique spécifique d'*E. coli* dans le sérum de plus de 1 350 sujets.

### Pharmacologie clinique

Des études de pharmacologie clinique avec l'IHB (source ADNr) démontrent que la pharmacocinétique et la pharmacodynamie de l'insuline IHB et de l'IPP sont généralement les mêmes. Toutefois, les taux sériques peuvent être plus élevés ou atteints plus rapidement avec l'administration sous-cutanée d'IHB qu'avec l'IPP. On attribue généralement ces différences à la plus grande solubilité de l'IHB, laquelle semble attribuable à la présence de thréonine plutôt que d'alanine à la position B<sub>30</sub> de la molécule.

Les effets de l'IHB sur des substrats et des paramètres autres que le glucose et l'insuline ont été étudiés. La plupart des chercheurs ont signalé que la suppression d'insuline endogène indiquée par les taux sériques de C-peptide était équivalente pour l'IHB et l'IPP.

L'augmentation de l'hormone de croissance était aussi équivalente ou légèrement moindre avec l'IHB. La réponse de la prolactine était plus faible avec l'IHB qu'avec l'IPP, alors que la réponse du cortisol à l'hypoglycémie insulinique peut être plus élevée avec l'IHB qu'avec l'IPP. Il n'y avait aucune différence pour ce qui est de la diminution des taux d'acides gras libres ou de glycérol sanguin, de lactate ou de 3-hydroxybutyrate, entre les insulines IHB et IPP.

Alors que les effets de l'IHB sur la suppression du C-peptide humain sont habituellement les mêmes que ceux de l'IPP, il est possible que l'IHB agisse différemment de l'IPP sur d'autres variables. Des études subséquentes seront nécessaires pour évaluer l'importance des différences entre les insulines IHB et IPP sur les taux de prolactine, d'hormone de croissance et de glucagon.

## TOXICOLOGIE

Comme l'insuline de porc, l'IHB sera surtout injectée par voie sous-cutanée chez les humains et, par conséquent, la majorité des études animales ont été menées en utilisant cette voie d'administration. Cependant, lors d'études de toxicité aiguë chez les singes et d'études de toxicité subaiguë chez les chiens, l'insuline a été administrée par voie intraveineuse. Les résultats des études de toxicité aiguë sont présentés au tableau 4 et ceux des études de toxicité subaiguë au tableau 5. Voici le résumé de ces études :

- Le choix des niveaux de doses d'insuline humaine pour les études avec doses uniques ou multiples chez les animaux était limité par l'activité hypoglycémiant puissante de ce produit. Les effets pharmacologiques de l'insuline étant bien connus vu le nombre d'années d'utilisation de ce produit dans le traitement des diabétiques, les études de toxicité visaient à évaluer les effets indésirables causés par la contamination possible de l'insuline par des polypeptides provenant d'*E. coli*.
- La dose sous-cutanée létale minimale d'IHB chez les rats et souris était supérieure à 10 unités/kg. Cette dose était nettement supérieure à la dose initiale utilisée dans l'essai clinique chez les humains et beaucoup plus élevée que la dose thérapeutique quotidienne moyenne d'insuline (0,6 unité/kg/jour).
- Les chiens qui ont reçu une dose sous-cutanée unique de 2 unités/kg ou une dose intraveineuse de 0,1 unité/kg d'insuline humaine ont manifesté des signes d'hypoglycémie et des effets pharmacologiques connexes, mais aucun effet toxique significatif.
- Aucun effet toxique associé au produit n'a été observé chez les rats recevant des injections sous-cutanées quotidiennes de 2,4 unités/kg d'IHB pendant 1 mois. Parallèlement, des chiens beagles recevant des injections sous-cutanées quotidiennes de 2 unités/kg ou des injections intraveineuses de 0,1 unité/kg d'insuline humaine pendant 1 mois ont présenté une hypoglycémie marquée, mais aucun effet indésirable n'a été observé quant aux paramètres hématologiques ou sérologiques, et il n'y a eu aucun changement pathologique. On n'a noté aucune lésion ni irritation des tissus au point d'injection chez les rats ou les chiens.
- L'IHB a donné des résultats négatifs lors des épreuves de mutagenèse (test d'Ames modifié, test des hépatocytes chez les rats et test de mutagénicité chez des hamsters chinois).

On peut conclure que l'injection à des animaux de doses d'IHB efficaces d'un point de vue pharmacologique n'a produit aucun effet toxique. On n'a noté aucun résultat qui empêcherait l'utilisation de ce produit chez l'homme.

**Tableau 3. Toxicité aiguë**

<b>Espèces</b>	<b>Nombre par dose</b>	<b>Voie d'administration</b>	<b>Dose unique</b>	<b>Durée (jours)</b>	<b>Observations</b>
Rats	10 femelles 10 mâles	Sous-cutanée	10 UI/kg	14	Aucun décès. Dose létale minimale > 10 UI/kg.
Souris	10 femelles 10 mâles	Sous-cutanée	10 UI/kg	14	Aucun décès. Alopécie chez les femelles sous IHB. Dose létale minimale > 10 UI/kg.
Souris	10 femelles 10 mâles	Sous-cutanée	10 UI/kg	14	Aucun décès. Dose létale minimale > 10 UI/kg.
Rats	10 femelles 10 mâles	Sous-cutanée	10 UI/kg	14	Tolérance marquée aux doses, sans signes de toxicité.
Chiens	2 femelles 2 mâles	Sous-cutanée	2 UI/kg	14	Tolérance marquée aux doses, sans signes de toxicité.
Singes	2 femelles 2 mâles	Intraveineuse	1 UI/kg	14	Tolérance marquée aux doses, sans signes de toxicité. Baisse brusque de la glycémie chez tous les sujets, de 15 à 20 min après l'administration.

**Tableau 4. Toxicité subaiguë**

<b>Espèces</b>	<b>Nombre par dose</b>	<b>Voie d'administration</b>	<b>Dose unique quotidienne</b>	<b>Nombre de doses</b>	<b>Observations</b>
Rats	15 femelles 15 mâles	Sous-cutanée	2,4 UI/kg/jour	30	Aucun changement toxicologique important.
Chiens	3 femelles 3 mâles	Sous-cutanée	2,0 UI/kg/jour	30	Un mâle sous IHB a présenté des convulsions. Certains cas d'ataxie et d'hypoactivité.
Chiens	4 femelles 4 mâles	Intraveineuse	0,1 UI/kg/jour	30	Thrombocytopénie. Changements mineurs dans l'activité de l'alanine transaminase.

## RÉFÉRENCES

1. Hood RC, Arakaki RF, Wysham C, Li YG, Settles JA, Jackson JA. Two treatment approaches for human regular U-500 insulin in patients with type 2 diabetes not achieving adequate glycemic control on high-dose U-100 insulin therapy with or without oral agents: a randomized, titration-to-target clinical trial [correction publiée dans *Endocr Pract.* 2016;22(7):905]. *Endocr Pract.* 2015;21(7):782-793.
2. de la Peña A, Riddle M, Morrow LA, Jiang HH, Linnebjerg H, Scott A, Win KM, Hompesch M, Mace KF, Jacobson JG, Jackson JA. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of high-dose human regular U-500 insulin versus human regular U-100 insulin in healthy obese subjects [published correction appears in *Diabetes Care.* 2014;37(8):2414]. *Diabetes Care.* 2011;34(12):2496-2501.

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

**PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LES PATIENTS SUR LE MÉDICAMENT**

**ENTUZITY<sup>MC</sup> KwikPen<sup>®</sup>  
(insuline humaine biosynthétique pour injection)  
Solution pour injection à 500 unités/mL**

www.lilly.ca



Lisez attentivement ce qui suit avant de commencer à prendre ENTUZITY et chaque fois que votre ordonnance est renouvelée. Ce feuillet est un résumé et ne contient donc pas tous les renseignements pertinents au sujet de ce produit. Discutez avec votre professionnel de la santé de votre maladie et de votre traitement et demandez-lui s'il possède de nouveaux renseignements au sujet d'ENTUZITY.

**Mises en garde et précautions importantes**

- L'hypoglycémie (bas taux de sucre dans le sang) est l'effet secondaire le plus courant des insulines, y compris ENTUZITY. Comme avec toutes les insulines, le moment où un épisode d'hypoglycémie survient peut varier selon le type d'insuline que vous prenez.
- Tous les patients atteints de diabète doivent surveiller leur glycémie.
- Un taux de sucre bas ou élevé qui n'est pas corrigé peut provoquer la perte de connaissance, le coma ou la mort.
- Ne transférez pas le contenu du stylo ENTUZITY KwikPen dans une seringue. Les marques sur une seringue ne vous permettent pas de mesurer correctement la dose. Une surdose grave peut survenir et provoquer une hypoglycémie, ce qui pourrait mettre votre vie en danger.
- Afin de réduire le risque d'hypoglycémie, ne pas administrer ENTUZITY dans une veine ou un muscle, ne pas l'utiliser dans une pompe à insuline, ne pas le diluer et ne pas le mélanger avec un autre type d'insuline ou de solution.
- Tout changement de l'insulinothérapie, de fabricant, de type, de concentration ou de méthode d'injection doit être apporté avec prudence et uniquement selon les recommandations de votre médecin. Votre taux de sucre doit être vérifié plus souvent lorsque de tels changements sont effectués.
- Utilisez la solution ENTUZITY seulement si elle est limpide et incolore.
- Des erreurs ont été signalées lors de l'utilisation d'insulines concentrées comme ENTUZITY. Vérifiez toujours le nom du médicament figurant sur l'étiquette du produit avant chaque injection afin d'être sûr d'avoir le bon médicament.

**Pourquoi utilise-t-on ENTUZITY?**

- ENTUZITY est une insuline humaine synthétique qui sert à maîtriser l'hyperglycémie (taux de sucre élevé dans le sang) chez les patients diabétiques qui ont besoin de plus de 200 unités d'insuline par jour.
- ENTUZITY contient 5 fois plus d'insuline (500 unités/mL) dans 1 millilitre (mL) que

l'insuline humaine synthétique (100 unités/mL).

- On ignore si ENTUZITY est sûr et efficace chez les enfants ou les personnes âgées de plus de 75 ans.
- ENTUZITY ne doit pas être utilisé en association avec d'autres insulines.
- ENTUZITY ne doit pas être utilisé dans une pompe à insuline.

### **Comment ENTUZITY agit-il?**

L'insuline est une hormone qui réduit la quantité de sucre présent dans le sang et l'urine en augmentant l'absorption du sucre sanguin par divers tissus, comme le foie, les muscles et les tissus adipeux.

Lorsqu'il est injecté 2 fois ou 3 fois par jour, conformément aux directives, ENTUZITY agit à la fois comme une insuline prandiale (à action rapide) et basale (à longue durée d'action).

### **Quels sont les ingrédients d'ENTUZITY?**

Ingrédient médicamenteux : insuline humaine biosynthétique pour injection.

Ingrédients non médicamenteux : glycérine, *m*-crésol, oxyde de zinc, eau pour injection. (De l'hydroxyde de sodium et de l'acide chlorhydrique peuvent être ajoutés pendant la fabrication pour ajuster le pH.)

### **ENTUZITY est offert sous la forme posologique qui suit :**

ENTUZITY est une solution aqueuse claire et incolore d'insuline biosynthétique pour injection (500 unités/mL) et est offerte dans un stylo ENTUZITY KwikPen de 3 mL (pré-rempli, 1 500 unités d'insuline).

### **Ne prenez pas ENTUZITY si :**

- vous avez un épisode d'hypoglycémie (taux de sucre bas dans le sang);
- vous êtes allergique à l'insuline humaine, à l'un des ingrédients d'ENTUZITY ou à l'un des composants du contenant.

### **Consultez votre professionnel de la santé avant de prendre ENTUZITY, afin de réduire la possibilité d'effets indésirables et pour assurer la bonne utilisation du médicament.**

#### **Mentionnez à votre professionnel de la santé tous vos problèmes de santé, notamment :**

- si vous avez des problèmes avec votre foie ou vos reins;
- si vous prenez d'autres médicaments, surtout s'il s'agit de thiazolidinédiones (TZD);
- si vous souffrez d'insuffisance cardiaque ou d'autres problèmes cardiaques; l'insuffisance cardiaque peut s'aggraver si vous prenez des TZD avec ENTUZITY;
- si vous êtes enceinte, si vous prévoyez devenir enceinte ou si vous allaitez, car on ignore si ENTUZITY peut causer du tort à un embryon/fœtus ou à un bébé nourri au sein;
- si vous avez une maladie endocrinienne comme une acromégalie (quantité excessive d'hormone de croissance), un syndrome de Cushing (quantité excessive d'hormones surrénaliennes ou utilisation prolongée de médicaments de type cortisone), une hyperthyroïdie (hyperactivité de la glande thyroïde) ou un phéochromocytome (tumeur des glandes surrénales);
- si votre taux de potassium est bas ou si vous prenez des médicaments qui font diminuer le taux de potassium;
- si vous êtes malade, en particulier si vous avez des nausées (maux de cœur) et des

vomissements, de la diarrhée et/ou de la fièvre, car cela pourrait changer vos besoins en insuline;

- si vous avez des problèmes d'hypophyse, de surrénales ou de thyroïde, parce que le médecin pourrait décider de changer votre dose d'insuline;
- si vous apportez des changements à votre programme d'exercice, à votre régime alimentaire ou si vous voyagez.

Informez votre professionnel de la santé de tous les produits de santé que vous prenez : médicaments, vitamines, minéraux, suppléments naturels, produits de médecine douce, etc.

**Avant de commencer à prendre ENTUZITY, discutez de l'hypoglycémie et des façons de la maîtriser avec votre professionnel de la santé.**

**Autres mises en garde à connaître :**

- Ne partagez votre ENTUZITY KwikPen avec personne, pas même avec des membres de la famille, même si l'aiguille sur le dispositif d'administration a été changée. Vous pourriez transmettre ou contracter une infection grave.
- Ne faites pas fonctionner de machinerie lourde avant de savoir comment vous réagissez à ENTUZITY.
- Ne prenez pas d'alcool ni de médicaments en vente libre qui contiennent de l'alcool.
- L'hypokaliémie (faible taux de potassium dans le sang) est un effet secondaire possible de toutes les insulines. Vous pourriez présenter un risque plus grand d'hypokaliémie si vous prenez des médicaments abaissant le taux de potassium ou si vous perdez du potassium (p. ex., en cas de diarrhée).
- Troubles de la vue : une amélioration rapide de la maîtrise de votre taux de sucre pourrait causer une aggravation temporaire des troubles de la vue liés au diabète.
- Douleur due à des lésions aux nerfs : si votre taux de sucre s'améliore très rapidement, vous pourriez ressentir une douleur d'origine nerveuse; cette douleur est généralement temporaire.
- Enflure autour des articulations : lorsque vous commencerez à utiliser ENTUZITY, votre organisme pourrait retenir plus d'eau qu'il ne devrait, causant ainsi de l'enflure autour des chevilles et d'autres articulations. Cet effet est généralement temporaire.

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

Informez votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmière si vous prenez, avez récemment pris ou pourriez prendre n'importe quel autre médicament.

Certains médicaments peuvent modifier la glycémie, et il faut alors changer la dose d'insuline. Avant de prendre un médicament, demandez à votre médecin s'il aura des effets sur votre glycémie et, le cas échéant, ce que vous devez faire. Vous devez aussi faire preuve de prudence lorsque vous cessez de prendre un médicament.

**Si vous prenez l'un des médicaments énumérés ci-dessous, votre taux de sucre pourrait chuter (hypoglycémie) :**

- tout autre médicament pour le traitement du diabète;
- médicaments pour traiter l'hypertension et/ou les problèmes cardiaques tels que les

inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IECA), les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine (ARA) et le disopyramide;

- fibrates (médicaments qui réduisent les taux élevés de matières grasses dans le sang);
- inhibiteurs de la monoamine-oxydase (IMAO) (antidépresseurs);
- médicaments utilisés pour soulager la douleur et réduire la fièvre, tels que la pentoxifylline, le propoxyphène et les salicylates;
- antibiotiques sulfamidés (médicaments utilisés pour traiter les infections)
- analogues de la somatostatine, tels que l'octréotide;
- fluoxétine;
- stéroïdes anabolisants.

**Si vous prenez l'un des médicaments énumérés ci-dessous, votre taux de sucre pourrait augmenter (hyperglycémie) :**

- antipsychotiques atypiques (p. ex., olanzapine et clozapine);
- hormones, telles que les œstrogènes et/ou la progestérone (seuls ou dans des contraceptifs oraux), la somatropine, les hormones thyroïdiennes et le glucagon;
- corticostéroïdes (utilisé pour traiter l'inflammation);
- danazol (médicament agissant sur l'ovulation);
- inhibiteurs de la protéase (utilisés pour traiter l'infection par le VIH);
- diurétiques, utilisés pour traiter l'hypertension ou la rétention d'eau;
- isoniazide (utilisé pour traiter la tuberculose);
- certains médicaments servant à traiter l'asthme, tels que l'albutérol, l'épinéphrine et la terbutaline;
- niacine et phénothiazines;
- corticotropine;
- diphénylhydantoïne.

**Si vous prenez l'un des médicaments énumérés ci-dessous, votre taux de sucre pourrait augmenter ou diminuer :**

- antihypertenseurs (médicaments contre la « haute pression ») tels que les bêtabloquants ou la clonidine;
- certains médicaments prescrits pour des problèmes de santé mentale, tels que les sels de lithium;
- octréotide et lanréotide (utilisés pour traiter une maladie rare caractérisée par une trop grande quantité d'hormone de croissance [acromégalie]);
- alcool (y compris le vin et la bière);
- pentamidine, un médicament utilisé pour certaines infections parasitaires, qui peut causer une hyperglycémie parfois suivie d'une hypoglycémie.

Avec certains médicaments, les signes annonciateurs d'une hypoglycémie sont plus difficiles à reconnaître. Ces médicaments sont entre autres les bêtabloquants, la clonidine, la guanéthidine et la réserpine.

Ne prenez pas d'insuline avec des médicaments prescrits pour le diabète de type 2 qui font partie de la classe des thiazolidinédiones (TZD). Si l'insuline et les TZD sont utilisées ensemble, elles peuvent faire augmenter le risque d'insuffisance cardiaque.

### **Comment prendre ENTUZITY :**

- Utilisez ENTUZITY exactement comme votre professionnel de la santé vous le dit. Votre professionnel de la santé vous précisera quelle quantité d'ENTUZITY vous devez utiliser et quand l'utiliser.
- Sachez quelle quantité d'ENTUZITY vous utilisez. Ne changez pas la quantité d'ENTUZITY que vous utilisez à moins que votre professionnel de la santé ne vous ait dit de le faire.
- Vérifiez l'étiquette de votre insuline avant chaque injection pour vous assurer d'utiliser la bonne insuline.
- Le stylo ENTUZITY KwikPen est conçu spécialement pour régler et administrer des doses d'ENTUZITY. Avant de faire l'injection, sélectionnez votre dose en vous basant sur le nombre d'unités apparaissant dans la fenêtre du stylo. Ne sélectionnez pas votre dose en comptant le nombre de « clics ». Il n'est pas recommandé qu'une personne non voyante ou présentant une déficience visuelle utilise le stylo sans l'aide d'une personne ayant reçu une formation pour ce faire.
- Ne transférez pas le contenu du stylo ENTUZITY KwikPen dans une seringue. Les marques sur une seringue ne permettent pas de mesurer correctement votre dose. Une surdose grave, s'il y en avait une, pourrait causer une hypoglycémie et mettre votre vie en danger.
- Utilisez ENTUZITY 2 ou 3 fois par jour, 30 minutes avant un repas. ENTUZITY est généralement la seule insuline dont vous aurez besoin.
- Injectez ENTUZITY sous votre peau (par voie sous-cutanée). N'injectez pas ENTUZITY au moyen d'une pompe à insuline ni dans une veine (par voie intraveineuse) ou un muscle (par voie intramusculaire).
- Ne mélangez pas la solution ENTUZITY contenue dans le stylo KwikPen avec un autre type, quel qu'il soit, d'insuline ou de médicament liquide.
- Changez votre point d'injection à chaque dose (faites une rotation des points d'injection) pour ne pas utiliser le même point d'injection plus d'une fois par mois environ. Il ne faut pas injecter l'insuline dans une région où la peau présente des creux (dépressions), un épaissement ou des bosses.
- Vérifiez votre glycémie. Demandez à votre professionnel de la santé quelle doit être votre glycémie et à quels moments vous devez la vérifier.
- Gardez ENTUZITY et tous les médicaments hors de la portée des enfants.
- Il peut être nécessaire de modifier votre dose d'ENTUZITY si vous augmentez ou réduisez votre niveau d'activité physique ou d'exercice, si vous prenez ou perdez du poids, si vous êtes soumis à un stress accru, si vous êtes malade, si vous changez votre alimentation ou si vous prenez ou cessez de prendre d'autres médicaments.
- Ne réutilisez pas les aiguilles. La réutilisation des aiguilles augmente le risque d'obstruction de l'aiguille, ce qui peut causer des problèmes de dosage.
- LES AIGUILLES ET LES STYLOS NE DOIVENT ÊTRE PARTAGÉS avec personne, pas même avec des membres de la famille. Ne partagez jamais un stylo ENTUZITY KwikPen, même si l'aiguille sur le dispositif d'administration a été changée. Vous pourriez transmettre ou contracter une infection grave.

### **Surdose :**

Si vous avez injecté une trop grande quantité d'ENTUZITY, le taux de sucre dans votre sang pourrait devenir trop bas (hypoglycémie). Vérifiez souvent votre glycémie. Si elle devient trop

basse, prenez immédiatement des mesures pour la faire augmenter. Vous trouverez de plus amples renseignements ci-dessous, à la section « Obtenez des soins médicaux d'urgence si vous avez ».

L'injection d'une trop grande quantité d'ENTUZITY peut causer une baisse excessive du taux de potassium dans le sang (hypokaliémie). L'hypokaliémie doit être corrigée par un professionnel de la santé.

Si vous croyez avoir pris trop d'ENTUZITY, communiquez immédiatement avec votre professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou votre centre antipoison régional, même si vous ne présentez pas de symptômes.

### **Dose oubliée :**

Si vous avez oublié une dose ou n'avez pas injecté assez d'ENTUZITY, le taux de sucre dans votre sang pourrait devenir trop élevé (hyperglycémie). Vérifiez souvent votre glycémie. Pour de plus amples renseignements sur le traitement de l'hyperglycémie, consultez la section « Hyperglycémie » ci-dessous.

Ne doublez pas une dose pour compenser une dose oubliée.

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

En prenant ENTUZITY, vous pourriez manifester d'autres effets secondaires que ceux qui figurent sur cette liste. Si c'est le cas, communiquez avec votre professionnel de la santé. Consultez également la rubrique « Mises en garde et précautions importantes ».

Voici les effets secondaires qui peuvent survenir lorsque vous prenez ENTUZITY :

- hypoglycémie (voir « Hypoglycémie » ci-dessous);
- hyperglycémie (voir « Hyperglycémie » ci-dessous);
- changements cutanés et réactions au point d'injection (voir « Réactions au point d'injection » ci-dessous);
- réactions allergiques (voir « Réactions allergiques » ci-dessous).

### **Hypoglycémie (taux de sucre trop bas dans le sang)**

L'hypoglycémie est l'un des effets secondaires les plus fréquents chez les utilisateurs d'insuline.

L'insulinoréaction (quantité insuffisante de sucre dans le sang, aussi appelée « hypoglycémie ») peut être causée par :

- la prise d'une quantité excessive d'insuline;
- des repas sautés ou retardés;
- des exercices ou des efforts trop intenses juste avant un repas;
- une infection ou une maladie (surtout si elle s'accompagne de diarrhée ou de vomissements);
- un changement des besoins du corps en insuline;
- une nouvelle sorte d'insuline, une nouvelle dose ou un nouvel horaire d'administration.

S'il vous est impossible de prendre un repas habituel au moment prévu, vous devez, pour éviter l'hypoglycémie, consommer sous forme de jus d'orange, de sirop, de bonbons ou de pain et de lait la quantité de glucides prescrite pour ce repas, sans changer votre dose d'insuline. Si vous devez sauter un repas en raison de nausées et de vomissements, il faut vérifier votre glycémie et avertir votre médecin.

Les premiers symptômes d'une insulino réaction apparaissent en général soudainement et sont entre autres de vagues sensations de fatigue, de nervosité ou de « tremblements », une fréquence cardiaque rapide, des nausées et des sueurs froides. Il est d'une importance capitale que vous compreniez que ces symptômes nécessitent une attention immédiate. Une hypoglycémie grave peut survenir jusqu'à 24 heures après l'injection d'ENTUZITY.

Votre capacité à vous concentrer et à réagir peut être altérée par l'hypoglycémie, ce qui pourrait constituer un risque dans des situations où cette capacité est indispensable (p. ex., conduire une voiture ou faire fonctionner des machines – voir « Mises en garde et précautions importantes »).

Quelques patients qui ont connu des réactions hypoglycémiques après être passés à une insuline humaine, telle qu'ENTUZITY, ont dit que ces premiers symptômes annonciateurs étaient moins marqués qu'avec l'insuline de source animale. Certaines personnes pourraient ne pas s'en rendre compte lorsque leur glycémie (taux de sucre) devient trop basse (en particulier, les patients qui souffrent de diabète depuis longtemps ou d'une neuropathie diabétique, ceux dont la glycémie s'améliore rapidement, qui sont passés d'autres produits d'insuline à ENTUZITY, qui présentent des épisodes récurrents d'hypoglycémie, qui sont atteints d'une maladie psychiatrique, les personnes âgées ou celles qui prennent certains autres médicaments).

L'ingestion de sucre ou d'un produit contenant du sucre corrige souvent l'hypoglycémie et prévient des symptômes plus graves. Les édulcorants artificiels ne sont d'aucune utilité pour le traitement de l'hypoglycémie.

Si une personne diabétique est en état de délire ou de confusion mentale, ou a des pertes de mémoire ou des hallucinations, il faut lui administrer par voie orale du sirop de maïs dilué ou du jus d'orange additionné de sucre. L'assistance d'une autre personne peut être nécessaire en cas d'hypoglycémie plus grave. Les patients qui sont incapables d'ingérer du sucre ou qui sont inconscients doivent être traités par du glucose administré en intraveineuse dans des installations médicales ou par du glucagon (injecté par voie intramusculaire ou sous-cutanée). Les patients doivent recevoir des glucides par voie orale dès qu'ils reprennent connaissance. Si vous avez réaction hypoglycémique, qu'elle soit légère ou grave, vous devez avertir votre médecin sans tarder afin que tout changement souhaitable de votre régime alimentaire ou de votre dose puisse être apporté.

### **Hyperglycémie**

Une hyperglycémie (quantité excessive de glucose [sucre] dans le sang) peut survenir si le corps manque d'insuline.

L'hyperglycémie peut être provoquée par :

- des changements dans votre état de santé (maladie, stress ou perturbations émotionnelles);

- l'omission de prendre l'insuline ou la prise d'une dose inférieure à celle recommandée par le professionnel de la santé;
- une défectuosité et/ou une mauvaise utilisation du stylo KwikPen;
- une surconsommation importante de nourriture par rapport à la quantité prévue dans le plan de repas;
- un nouveau type d'insuline, une nouvelle dose ou un nouvel horaire d'administration;
- certains nouveaux médicaments, y compris des médicaments sur ordonnance ou en vente libre, des produits à base de plantes médicinales et des drogues illicites.

L'hyperglycémie peut se manifester entre autres par les symptômes suivants :

- confusion ou somnolence;
- soif accrue;
- perte d'appétit, nausées ou vomissements;
- rythme cardiaque rapide;
- miction accrue et déshydratation (manque de liquide dans le corps);
- vision trouble;
- peau sèche et rouge;
- haleine à odeur d'acétone (fruitée).

L'hyperglycémie peut être légère ou grave. **Elle peut évoluer vers un taux élevé de glucose et l'acidocétose diabétique, puis entraîner l'inconscience et la mort.**

#### **Mesures à prendre en cas d'hyperglycémie**

- Vérifiez votre glycémie et la quantité de cétones dans votre urine dès que vous notez l'un des signes ci-dessus.
- Communiquez immédiatement avec votre médecin si vous avez une hyperglycémie grave ou une acidocétose.

#### **Acidocétose diabétique**

Les premiers symptômes d'acidocétose diabétique apparaissent généralement pendant une période allant de quelques heures à quelques jours. En cas d'acidocétose, les analyses de l'urine montrent la présence de grandes quantités de glucose et de cétones.

L'acidocétose diabétique se manifeste par différents symptômes.

Premiers symptômes :

- somnolence;
- rougeur du visage;
- soif;
- perte d'appétit;
- haleine à l'odeur fruitée;
- respiration profonde et rapide;
- douleur abdominale (dans la région de l'estomac).

Symptômes graves :

- respiration difficile;
- pouls rapide.

Une hyperglycémie prolongée ou une acidocétose diabétique peut évoluer vers :

- des nausées;
- des vomissements;
- la déshydratation;
- la perte de connaissance;
- la mort.

**En cas d'hyperglycémie grave ou prolongée ou d'acidocétose diabétique, une évaluation et un traitement par votre professionnel de la santé s'imposent dans les plus brefs délais.**

**ENTUZITY** ne doit pas servir à traiter l'acidocétose diabétique, et le personnel soignant doit être averti que vous prenez une insuline concentrée à longue durée d'action et savoir quel est votre schéma posologique.

### **Réactions allergiques**

Un patient peut être allergique à un produit d'insuline **y compris à ENTUZITY**. Les allergies graves à l'insuline peuvent mettre la vie en danger. **Si avez un signe ou symptôme de réaction allergique grave, consultez un médecin immédiatement.**

Les signes d'une allergie **grave** sont notamment les suivants :

- éruption cutanée sur tout le corps;
- essoufflement;
- respiration sifflante (difficulté à respirer);
- pouls rapide;
- sueurs;
- hypotension (pression artérielle trop basse).

### **Réactions au point d'injection**

L'injection d'une insuline, **y compris d'ENTUZITY**, peut causer les réactions suivantes sur la peau au point d'injection :

- petite dépression sous la peau (lipoatrophie);
- épaissement de la peau (lipohypertrophie);
- bosses sur la peau (amylose cutanée localisée);
- rougeur, douleur, enflure, démangeaisons, urticaire ou inflammation.

Vous pouvez réduire le risque de réaction au point d'injection en changeant chaque fois de point d'injection. Si vous avez des réactions locales au point d'injection, communiquez avec votre professionnel de la santé.

Si vous présentez un symptôme ou un effet secondaire incommode qui n'est pas mentionné ici, ou que celui-ci s'aggrave au point de perturber vos activités quotidiennes, consultez votre professionnel de la santé.

### **Insuffisance cardiaque**

La prise de médicaments antidiabétiques appelés thiazolidinédiones ou « TZD » avec **ENTUZITY** peut parfois causer ou aggraver une insuffisance cardiaque, même chez des personnes qui n'ont jamais souffert d'insuffisance cardiaque ou de problèmes cardiaques

Informez votre professionnel de la santé de tout symptôme d'insuffisance cardiaque qui apparaît ou s'aggrave, notamment :

- un essoufflement;
- une enflure des chevilles ou des pieds;
- une prise de poids soudaine.

**Obtenez des soins médicaux d'urgence si vous avez :**

- une hypoglycémie grave nécessitant une hospitalisation ou des soins à la salle d'urgence, et assurez-vous d'indiquer au personnel de l'hôpital la dose d'ENTUZITY que votre professionnel de la santé vous a prescrit;
- les symptômes suivants : difficulté à respirer, essoufflement, rythme cardiaque rapide, enflure du visage, de la langue ou de la gorge, sueurs, somnolence extrême, étourdissements et confusion.

**Les effets secondaires les plus fréquents d'ENTUZITY comprennent :**

- hypoglycémie (taux de sucre trop bas dans le sang), réactions allergiques y compris des réactions au point d'injection, peau épaissie ou creuse au point d'injection (lipodystrophie), démangeaisons et éruptions cutanées.

<b>Effets secondaires graves et mesure à prendre</b>			
Symptôme ou effet	Communiquez avec votre professionnel de la santé		Cessez de prendre le médicament et/ou consultez un médecin immédiatement
	Si l'effet est grave uniquement	Dans tous les cas	
<b>Hypoglycémie grave</b> Symptômes d'hypoglycémie : tremblements, sueurs, trouble de la concentration, augmentation du temps de réaction			✓
<b>Réactions d'hypersensibilité graves</b> Symptômes d'hypersensibilité : démangeaisons dans la bouche, enflure des lèvres et/ou de la langue, essoufflement, toux, respiration sifflante et urticaire		✓	✓

Si vous présentez un symptôme ou un effet secondaire inconfortable qui n'est pas mentionné ici, ou que celui-ci s'aggrave au point de perturber vos activités quotidiennes, consultez votre professionnel de la santé.

### **Déclaration des effets secondaires**

Vous pouvez contribuer à l'amélioration de l'utilisation sécuritaire des produits de santé pour les Canadiens en signalant tout effet secondaire grave ou imprévu à Santé Canada. Votre déclaration peut nous permettre d'identifier de nouveaux effets secondaires et de changer les renseignements liés à l'innocuité des produits.

#### **Trois façons de signaler :**

- Aller sur le site Web de MedEffet;
- Composer le 1-866-234-2345 (sans frais); ou
- Remplir un formulaire de déclaration des effets secondaires du consommateur et le faire parvenir :
  - par télécopieur : 1-866-678-6789 (sans frais)
  - par la poste : Programme Canada Vigilance  
Santé Canada  
Indice postal 1908C  
Ottawa (Ontario) K1A 0K9

Des étiquettes d'adresse prépayées et le formulaire sont disponibles sur le site Web de MedEffet.

*REMARQUE : Si vous désirez obtenir des renseignements sur 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.*

### **Conservation**

Protégez de la chaleur et de la lumière. Ne congelez pas. N'utilisez pas ENTUZITY après la date de péremption imprimée sur l'étiquette ni s'il a été congelé.

#### Stylos ENTUZITY KwikPen non utilisés (boîtes non ouvertes)

Conservez les boîtes non ouvertes au réfrigérateur à une température de 2 à 8 °C (de 36 à 46 °F) jusqu'au moment de leur utilisation. N'utilisez pas ENTUZITY s'il a été congelé.

#### Stylos ENTUZITY KwikPen en cours d'utilisation (boîtes ouvertes)

NE réfrigérez PAS les stylos en cours d'utilisation. Conservez un stylo hors du réfrigérateur à une température maximale de 30 °C (86 °F) et jetez-le après 28 jours, même s'il contient une quantité inutilisée d'ENTUZITY. Une fois le contenant perforé, la stabilité chimique et physique du médicament a été démontrée pour une période de 28 jours à une température maximale de 30 °C (86 °F).

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

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

- Communiquez avec votre professionnel de la santé.
- Lisez la monographie de produit intégrale rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme également les renseignements pour les patients sur le médicament. Vous pouvez l'obtenir en visitant le site Web de Santé Canada ou le site Web du fabricant, Eli Lilly ([www.lilly.ca](http://www.lilly.ca)), ou en composant le 1-888-545-5972.

ENTUZITY est une marque de commerce détenue ou utilisée sous licence par Eli Lilly and Company, ses filiales ou ses sociétés affiliées.

Pour obtenir de plus amples renseignements, veuillez d'abord consulter votre médecin ou votre pharmacien. Vous pouvez également communiquer avec Eli Lilly Canada Inc. en composant le 1-888-545-5972 ou en visitant le [www.lilly.ca](http://www.lilly.ca).

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

Le présent dépliant a été rédigé par Eli Lilly Canada Inc.

Il est possible que vous ayez besoin de consulter de nouveau le présent document : ne le jetez pas avant d'avoir terminé votre traitement.

Date d'approbation : 27 juillet 2017

Date de révision : 26 mars 2021

ENT-0004-CA-PM-20210326