

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

INCLUANT LES RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT

**KIRSTY<sup>MC</sup>**

Insuline asparte injectable

100 unités / mL, Injection sous-cutanée

Agent antidiabétique

ATC code : A10AB05

Fabriqué par

**Biocon Sdn. Bhd.**

No.1, Jalan Bioteknologi 1, Kawasan Perindustrian SiLC,  
79200 Iskandar Puteri, Johor, Malaysia.

Distribué par

BGP Pharma ULC  
85, chemin Advance  
Etobicoke, Ontario  
M8Z 2S6

Date d'approbation initiale  
12 octobre 2021

Date de révision :  
11 mai 2023

Numéro de contrôle : 273553

## RÉCENTES MODIFICATIONS IMPORTANTES DE L'ÉTIQUETTE

<Titre de section>, <Titre de sous-section> < (Numéros de section ou de sous-section) >	[MOIS/ ANNÉE]
<Titre de section>, <Titre de sous-section> < (Numéros de section ou de sous-section) >	[MOIS/ ANNÉE]

## TABLE DES MATIÈRES

<b>RÉCENTES MODIFICATIONS IMPORTANTES DE L'ÉTIQUETTE</b> .....	<b>2</b>
<b>TABLE DES MATIÈRES</b> .....	<b>2</b>
<b>PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ</b> .....	<b>5</b>
<b>1 INDICATIONS</b> .....	<b>5</b>
1.1 Enfants .....	5
1.2 Personnes âgées .....	5
<b>2 CONTRE-INDICATIONS</b> .....	<b>5</b>
<b>3 ENCADRÉ « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES »</b> .....	<b>6</b>
<b>4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION</b> .....	<b>6</b>
4.1 Considérations posologiques .....	6
4.2 Posologie recommandée et modification posologique .....	6
4.4 Administration .....	7
<b>5 SURDOSAGE</b> .....	<b>8</b>
<b>6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION, ET CONDITIONNEMENT</b> .....	<b>9</b>
<b>7 DESCRIPTION</b> .....	<b>10</b>
<b>8 Mises en garde et PRÉCAUTIONS</b> .....	<b>10</b>
8.1 Changement de l'insuline administrée .....	17
8.2 Populations particulières .....	17
8.2.1 Femmes enceintes : .....	17
8.2.2 Allaitement .....	18
8.2.3 Enfants .....	18
8.2.4 Personnes âgées .....	20
8.2.5 Autres .....	20
8.2.6 Sexe .....	20

8.2.7	Obésité .....	20
8.2.8	Origine ethnique .....	21
8.2.9	Tabagisme.....	21
<b>9</b>	<b>EFFETS INDÉSIRABLES .....</b>	<b>21</b>
9.1	Aperçu des effets indésirables du médicament .....	21
9.2	Effets indésirables du médicament observés au cours des essais cliniques 21	
9.3	Effets indésirables peu courants du médicament (< 1 %) observés au cours des essais cliniques .....	23
9.4	Effets indésirables observés depuis la commercialisation .....	24
<b>10</b>	<b>INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES .....</b>	<b>26</b>
10.1	Aperçu .....	26
10.2	Interactions médicament-médicament.....	26
10.3	Interactions médicament-aliment.....	27
10.4	Interactions médicament-herbe médicinale.....	27
10.5	Interactions médicament-examen de laboratoire .....	27
10.6	Interactions médicament-mode de vie.....	27
<b>11</b>	<b>MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE.....</b>	<b>28</b>
11.1	Mode d'action .....	28
11.2	Pharmacodynamique.....	29
11.3	Pharmacocinétique.....	30
<b>12</b>	<b>ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET TRAITEMENT .....</b>	<b>35</b>
<b>13</b>	<b>INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION .....</b>	<b>36</b>
	<b>PART II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES .....</b>	<b>37</b>
<b>14</b>	<b>RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES .....</b>	<b>37</b>
<b>15</b>	<b>ESSAIS CLINIQUES COMPARATIFS .....</b>	<b>39</b>
15.1	Conception de l'essai comparatif et aspects démographiques de l'étude 39	
15.2	Résultats de l'étude comparative .....	41
15.2.1	Études de biodisponibilité comparative.....	41
<b>16</b>	<b>PHARMACOLOGIE ET TOXICOLOGIE NON-CLINIQUE cOMPARATIVE .....</b>	<b>43</b>
16.1	Pharmacodynamie non clinique comparative.....	43
16.2	Toxicologie comparative .....	44
<b>17</b>	<b>ÉTUDES CLINIQUES – MÉDICAMENT BIOLOGIQUE DE RÉFÉRENCE .....</b>	<b>44</b>
<b>18</b>	<b>TOXICOLOGIE NON CLINIQUE – MÉDICAMENT BIOLOGIQUE DE</b>	

RÉFÉRENCE.....	50
19 MONOGRAPHIES de produits de RÉFÉRENCE .....	56
RENSEIGNEMENTS POUR LES PATIENTS SUR LE MÉDICAMENT .....	57

Kirsty (insuline asparte) est un médicament biologique biosimilaire (biosimilaire) à NovoRapid.

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

### **1 INDICATIONS**

Les indications ont été accordées en fonction de la similarité entre Kirsty (insuline asparte) et NovoRapid, le médicament biologique de référence.

Kirsty (insuline asparte) est indiqué pour :

- le traitement des patients atteints de diabète qui ont besoin d'insuline pour maîtriser l'hyperglycémie.

Kirsty doit normalement être utilisé dans le cadre d'un traitement comprenant une insuline à action intermédiaire ou prolongée.

Kirsty ( fioles de 10 mL) peut également être utilisé pour la perfusion sous-cutanée continue d'insuline à l'aide de systèmes de pompe approuvés au Canada pour la perfusion d'insuline.

#### **1.1 Enfants**

##### **Enfants (2 à 17 ans) :**

Les données tirées des études cliniques et de l'expérience laissent entendre que l'utilisation du produit au sein de la population pédiatrique ne présente aucune différence en matière d'innocuité ou d'efficacité. Consultez la section [11 MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE](#).

#### **1.2 Personnes âgées**

##### **Personnes âgées (> 65 ans) :**

Aucune différence cliniquement pertinente n'a été notée entre les sujets âgés et les sujets plus jeunes en ce qui a trait à la pharmacocinétique et la pharmacodynamique de l'insuline asparte. Consultez les sections [8 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#) et [11 MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE](#).

### **2 CONTRE-INDICATIONS**

- Durant les épisodes d'hypoglycémie;
- Chez les patients ayant une hypersensibilité à ce médicament, à l'un des ingrédients de la préparation ou à l'un des composants du récipient. Pour obtenir une liste

complète des ingrédients, consultez la section [6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT](#).

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

#### Mises en garde et précautions importantes

- L'hypoglycémie est l'effet indésirable le plus fréquent de l'insulinothérapie. Elle peut survenir à différents moments, comme c'est le cas avec toutes les insulines. Tous les patients diabétiques traités avec de l'insuline doivent donc surveiller leur glycémie (voir les sections HYPOGLYCÉMIE, HYPERGLYCÉMIE et SURDOSAGE).
- Une réaction d'hypoglycémie ou d'hyperglycémie qui n'est pas prise en charge peut entraîner un évanouissement, un coma et même la mort (voir la section SYSTÈME ENDOCRINIEN ET MÉTABOLISME – HYPOGLYCÉMIE).
- Tout changement d'insuline doit être effectué avec prudence et uniquement sous surveillance médicale (voir la section [8 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)).
- Certains produits à base d'insuline agissent rapidement et pendant une courte durée. Leur injection doit immédiatement être suivie d'un repas (de 5 à 10 minutes après l'injection) ou avoir lieu tout de suite après le repas (voir la section [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#)).
- Les insulines à courte durée d'action doivent être associées à une insuline dont l'action dure plus longtemps ou à l'utilisation d'une pompe à perfusion d'insuline afin d'assurer une maîtrise adéquate de la glycémie (voir la section [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#)).
- Les produits à base d'insuline ne doivent pas être mélangés avec une autre insuline à moins d'une indication contraire claire et uniquement sous surveillance médicale (voir la section [8 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)).
- Les produits à base d'insuline ne doivent pas être utilisés s'ils ne sont pas limpides et incolores ou s'il s'est formé un dépôt de particules solides sur la paroi de la fiole ou de la cartouche (voir la section [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#)).

## 4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

### 4.1 Considérations posologiques

- Les patients chez lesquels on instaure une insulinothérapie peuvent commencer à prendre Kirsty de la même façon que l'insuline humaine ou d'origine animale.
- Les changements posologiques liés au passage d'une autre insuline à Kirsty doivent être réalisés conformément aux directives d'un médecin.

### 4.2 Posologie recommandée et modification posologique

En raison de son début d'action rapide, Kirsty doit être administré juste avant le repas.

L'injection ne doit pas avoir lieu plus de 5 à 10 minutes avant le début du repas. Si nécessaire, Kirsty peut être administré immédiatement après le repas.

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

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

#### **4.4 Administration**

Kirsty<sup>MD</sup> (insuline asparte) est administré par injection sous-cutanée dans la paroi abdominale, la cuisse, le haut du bras, la région deltoïde ou la fesse. On doit faire la rotation des points d'injection dans la même zone, d'une injection à l'autre, afin que le même point ne soit pas utilisé plus d'environ une fois par mois, dans le but de réduire le risque de lipodystrophie et d'amylose cutanée (voir les sections [8 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#) et [9 EFFETS INDÉSIRABLES](#)). L'insuline asparte conserve son début d'action plus rapide et sa durée d'action plus courte, quel que soit le point d'injection utilisé (abdomen, cuisse, haut du bras). Comme pour toutes les insulines, la durée de l'effet varie selon la dose, le point d'injection, le débit sanguin, la température et le niveau d'activité physique.

Il est nécessaire d'inspecter visuellement les médicaments parentéraux avant l'administration pour y déceler la présence de particules ou d'un changement de couleur, lorsque la solution et le contenant le permettent. Kirsty ne doit jamais être utilisé s'il est devenu visqueux (épais) ou trouble; il doit seulement être utilisé si le liquide est limpide et incolore. Kirsty ne doit pas être administré après la date de péremption.

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

Kirsty ( fioles de 10 mL) peut être utilisé pour la perfusion sous-cutanée continue

d'insuline à l'aide de systèmes de pompe approuvés au Canada pour la perfusion d'insuline. Les patients sous perfusion sous-cutanée continue d'insuline doivent recevoir une formation complète sur l'utilisation du système de pompe. L'ensemble de perfusion et le réservoir doivent être changés conformément aux instructions du fabricant de la pompe. Les patients qui reçoivent Kirsty par perfusion sous-cutanée continue d'insuline doivent disposer d'un dispositif d'injection d'insuline de rechange en cas de défaillance du système de pompe.

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

Par mesure de précaution, les patients devraient avoir avec eux une seringue de rechange et de l'insuline additionnelle en cas de perte ou de bris du dispositif d'injection d'insuline.

## **5 SURDOSAGE**

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

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

Les épisodes d'hypoglycémie grave qui entraînent un évanouissement se traitent avec une dose de glucagon (0,5 à 1 mg) administrée par voie intramusculaire ou sous-cutanée par une personne ayant reçu une formation à cet effet, ou avec une injection intraveineuse de glucose administrée par un professionnel de la santé. Il faut également



administrer du glucose par voie intraveineuse si le patient ne répond pas au glucagon dans un délai de 10 à 15 minutes. Il est recommandé de faire ingérer des glucides au patient dès qu'il a repris connaissance en vue d'éviter une rechute. Il faut prendre les mesures appropriées pour corriger toute hypokaliémie.

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

## 6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION, ET CONDITIONNEMENT

Pour assurer la traçabilité des produits biologiques, y compris les biosimilaires, les professionnels de la santé doivent reconnaître l'importance de consigner à la fois la marque nominative et le nom non exclusif (principe actif) ainsi que d'autres identificateurs propres au produit, tels que le numéro d'identification numérique de drogue (DIN) et le numéro de lot du produit fourni.

**Tableau 1 – Formes posologiques, concentrations, composition et conditionnement**

<b>Voie d'administration</b>	<b>Forme posologique / concentration / composition</b>	<b>Ingrédients non médicinaux</b>
Injection sous-cutanée	Solution injectable / 100 unités / mL	Hydrogénophosphate disodique dihydraté; glycérol; m-crésol; phénol; chlorure de sodium; eau pour injection et solution de chlorure de zinc.  Acide chlorhydrique et hydroxyde de sodium pour ajuster le pH.

Kirsty (insuline asparte) est offert en fioles multidoses de 10 mL et en stylos préremplis jetables de 3 mL.

Un mL de solution contient 100 unités d'insuline asparte (ce qui équivaut à 3,5 mg).

Le format offert pour les fioles est de 1 x 10 mL.

Les stylos préremplis sont offert en boîtes de 1 stylo prérempli (1 x 3 mL) et en boîtes de 5 stylos préremplis (5 x 3 mL).

## 7 DESCRIPTION

Kirsty (insuline asparte) est un analogue de l'insuline humaine à action rapide qui est produit par recombinaison de l'ADN (technologie utilisant de cellules de la levure *Pichia pastoris*); il abaisse rapidement la glycémie. Kirsty est un homologue de l'insuline humaine ordinaire sauf que l'acide aminé proline est remplacé par l'acide aspartique à la position B28. En raison de la substitution de cet acide aminé à la position B28, Kirsty a moins tendance à former des hexamères que l'insuline humaine ordinaire. Kirsty est donc absorbé plus rapidement que celle-ci à partir des tissus sous-cutanés.

## 8 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Veuillez voir l'encadré 3 « [Mises en garde et précautions importantes](#) » au début de la Partie I : Renseignements pour le professionnel de la santé.

### **Généralités**

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

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

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

Le stylo prérempli Kirsty ne doit jamais être partagé entre patients, même si l'aiguille a été changée. Le partage présente un risque de transmission de pathogènes à diffusion hématogène.

## **Prévention des mélanges accidentels et des erreurs de médicaments**

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

## **Carcinogénèse et mutagenèse**

Voir la section [18 Toxicologie non clinique](#).

## **Conduite de véhicules et utilisation de machines**

La prudence est requise lors de la conduite d'un véhicule motorisé ou lors de l'opération d'une machine dangereuse.

## **Système endocrinien et métabolisme**

### **Hypoglycémie**

L'hypoglycémie est l'effet indésirable le plus fréquent lié à la prise de Kirsty, comme c'est le cas pour toute insulinothérapie. La plupart des réactions hypoglycémiques survenant avec l'insuline asparte sont légères et faciles à traiter. La fréquence des réactions hypoglycémiques observées au cours des études cliniques sur l'insuline asparte était semblable à celle observée avec l'insuline humaine ordinaire, mais les études cliniques menées chez des patients atteints de diabète de type 1 ont démontré une réduction du risque d'hypoglycémie nocturne comparativement à l'insuline humaine soluble. Le risque d'hypoglycémie diurne n'a pas augmenté de manière significative.

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

Il faut informer les patients chez lesquels la maîtrise de la glycémie est grandement améliorée, notamment par une insulinothérapie plus intensive, que les symptômes précurseurs de l'hypoglycémie survenant habituellement peuvent changer. Par ailleurs, ces symptômes peuvent disparaître chez les patients qui sont atteints de diabète depuis longtemps. Une hypoglycémie peut survenir si la dose d'insuline est trop élevée par rapport aux besoins (consultez les sections [9 EFFETS INDÉSIRABLES](#), Hypoglycémie et [5 SURDOSAGE](#)).

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

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

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

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

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

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

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

### **Hyperglycémie**

L'administration de doses inadéquates ou l'interruption de l'insulinothérapie, en particulier chez les patients atteints de diabète de type 1, peut entraîner une hyperglycémie et une acidocétose diabétique. En général, les premiers symptômes de

l'hyperglycémie apparaissent graduellement sur une période de quelques heures ou de quelques jours et comprennent la soif, une fréquence accrue des mictions, des nausées, des vomissements, de la somnolence, une peau rouge et sèche, une sécheresse de la bouche, une perte d'appétit ainsi qu'une odeur d'acétone dans l'haleine. Le non-traitement des épisodes d'hyperglycémie chez une personne atteinte du diabète de type 1 entraînera à la longue une acidocétose diabétique, qui peut mettre la vie du patient en danger.

### **Hypokaliémie**

Tous les produits à base d'insuline, y compris Kirsty, portent le potassium à passer du compartiment extracellulaire au compartiment intracellulaire, ce qui peut mener à une hypokaliémie. Si cette dernière n'est pas traitée, elle peut causer une paralysie respiratoire, une arythmie ventriculaire et le décès. La prudence est de mise chez les patients risquant de présenter une hypokaliémie, notamment chez ceux qui prennent des médicaments hypokaliémisants ou des médicaments sensibles aux taux de potassium sériques, chez les patients recevant l'insuline par voie intraveineuse ou chez ceux ayant perdu du potassium pour une autre raison, par exemple une diarrhée (voir la section [9 EFFETS INDÉSIRABLES](#)).

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

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

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

### **Systeme immunitaire**

#### **Réaction allergique locale**

Comme c'est le cas pour toute insulinothérapie, des réactions (douleur, rougeur, démangeaisons, urticaire, enflure, ecchymose et inflammation) peuvent survenir au

point d'injection. La rotation continue des points d'injection dans une région donnée réduit le risque d'apparition de ces réactions. Ces réactions disparaissent habituellement après quelques jours ou quelques semaines. Dans de rares cas, elles peuvent nécessiter l'interruption du traitement avec Kirsty. Des réactions locales et des cas de myalgie généralisée ont été signalés lors de l'injection du métacrésol, qui est l'un des excipients de l'insuline asparte.

### **Réaction allergique systémique**

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

### **Production d'anticorps**

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

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

De faibles taux moyens d'anticorps spécifiques d'insuline asparte (< 3 %) ont été observés lors d'une étude clinique auprès de patientes enceintes (n = 157) atteintes de diabète de type 1 et utilisant l'insuline asparte. La variabilité entre les patientes atteignait 14 % pour l'insuline asparte. La majorité des anticorps étaient des anticorps croisés.

Aucune augmentation des anticorps n'a été observée pendant le traitement avec l'insuline asparte, du début de l'étude jusqu'à la fin du troisième trimestre.

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

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

Consultez aussi les sections [8 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#), Fonction sexuelle et reproduction et Populations particulières, Femmes enceintes; [9 EFFETS INDÉSIRABLES](#), Effets indésirables du médicament observés au cours des essais cliniques, Essais cliniques menés pendant la grossesse; et [PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES](#), [17 ESSAIS CLINIQUES](#), Diabète de type 1.

### **Mélange d'insulines**

Mélanger deux préparations différentes d'insuline peut modifier le profil d'action pharmacocinétique et/ou pharmacodynamique du produit combiné de façon imprévisible.

### **Surveillance et examens de laboratoire**

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

### **Fonction rénale**

La pharmacocinétique de l'insuline asparte n'a pas changé chez les patients atteints d'insuffisance rénale légère ( $Cl_{cr}$  moyenne : 60,0 mL min<sup>-1</sup>), modérée ( $Cl_{cr}$  moyenne : 35,7 mL min<sup>-1</sup>) et grave ( $Cl_{cr}$  moyenne : 23,5 mL min<sup>-1</sup>) comparativement aux patients ayant une fonction rénale normale ( $Cl_{cr}$  : > 99,8 mL min<sup>-1</sup>). Le degré d'insuffisance rénale

n'a donc pas d'incidence sur la pharmacocinétique de l'insuline asparte. Comme pour les autres insulines, il est possible que les doses d'insuline asparte doivent être réduites chez les patients atteints d'insuffisance rénale. Les doses d'insuline asparte peuvent également devoir être ajustées en présence d'une insuffisance rénale grave.

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

## **Santé sexuelle**

### ***Reproduction***

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

## **Peau**

L'administration sous-cutanée de produits d'insuline, y compris Kirsty, peut entraîner une lipoatrophie (amincissement du tissu adipeux) ou une lipohypertrophie (épaississement du tissu adipeux) ou une amylose cutanée localisée (bosses sur la peau) qui peut affecter l'absorption de l'insuline.

On doit aviser les patients d'effectuer une rotation continue des points d'injection afin de réduire le risque de développer une lipodystrophie et une amylose cutanée. On doit les aviser de consulter leur professionnel de la santé avant de changer de point d'injection si l'une ou l'autre de ces conditions se manifeste. Il y a un risque potentiel de délai d'absorption d'insuline et d'aggravation du contrôle glycémique à la suite d'injections d'insuline aux points qui présentent ces réactions. On a signalé qu'un changement soudain de point d'injection dans une zone qui n'est pas affectée pouvait entraîner une hypoglycémie. Il est recommandé de surveiller la glycémie après avoir changé de point d'injection à partir d'une zone affectée vers une région qui n'est pas affectée, car il pourrait s'avérer nécessaire d'ajuster la posologie des médicaments antidiabétiques.



## 8.1 Changement de l'insuline administrée

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

## 8.2 Populations particulières

### 8.2.1 Femmes enceintes :

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

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

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

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

Consultez aussi les sections [8 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#), Système immunitaire et Populations particulières, Femmes enceintes; [9 EFFETS](#)

[INDÉSIRABLES](#), 9.2 Effets indésirables du médicament observés au cours des essais cliniques, Essais cliniques menés pendant la grossesse; et [PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES](#), [17 ESSAIS CLINIQUES](#), Diabète de type 1.

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

Une étude portant sur 157 femmes enceintes atteintes de diabète de type 1 et traitées avec l'insuline asparte a été réalisée. Deux tiers de ces patientes (n = 113) étaient déjà enceintes au début de l'étude. Puisque seulement un tiers des patientes (n = 44) n'étaient pas enceintes au début de l'étude, la taille de l'échantillon n'était pas suffisante pour évaluer le risque de malformations congénitales. L'hémoglobine glyquée (A1c) ainsi que l'incidence d'hypoglycémie ont été évaluées lors de cette étude (consultez aussi les sections [9.2 Effets indésirables du médicament observés au cours des essais cliniques](#), Essais cliniques menés pendant la grossesse et [PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES](#), [17 ESSAIS CLINIQUES](#), Diabète de type 1).

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

### **8.2.2 Allaitement**

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

### **8.2.3 Enfants**

**Enfants (2 à 17 ans) :** Les propriétés pharmacocinétiques de l'insuline asparte injectable et de l'insuline humaine ordinaire ont été examinées chez 18 enfants (6 à 12

ans, n = 9) et adolescents (13 à 17 ans, n = 9) atteints de diabète de type 1. Les différences relatives des propriétés pharmacocinétiques et pharmacodynamiques entre l'insuline asparte et l'insuline humaine ordinaire chez ces enfants et adolescents présentaient une bonne corrélation avec celles de sujets adultes en santé et d'adultes atteints de diabète de type 1.

L'efficacité et l'innocuité de l'insuline asparte ont été comparées à celles de l'insuline humaine ordinaire. Chacune de ces deux insulines a été combinée à l'insuline NPH dans le cadre d'une étude clinique croisée et à répartition aléatoire d'une durée de 24 semaines (deux traitements de 12 semaines) chez des enfants âgés de 2 à 6 ans (n = 25) et atteints du diabète de type 1. L'insuline asparte, injectée juste avant le repas ou immédiatement après, a produit les mêmes effets que l'insuline humaine ordinaire injectée 30 minutes avant le repas en ce qui a trait à la maîtrise glycémique postprandiale ( $p = 0,5180$ ) et à la maîtrise glycémique globale (mesurée par le taux d'A1c,  $7,7 \pm 0,23$  % comparativement à  $7,56 \pm 0,25$  %,  $0,111$  [IC à 95 % :  $-0,113$  à  $0,336$ ]). Le profil d'innocuité était comparable à celui de l'insuline humaine ordinaire et ne semblait pas être différent de celui observé chez les adultes atteints de diabète de type 1 et traités avec l'insuline asparte. De plus, comparativement à l'insuline humaine ordinaire, l'insuline asparte n'a pas augmenté le risque d'épisodes hypoglycémiques ni leur fréquence (RR de  $1,06$  [IC à 95 % :  $0,96$  à  $1,17$ ;  $p = 0,225$ ]).

L'efficacité et l'innocuité de l'insuline asparte ont aussi été comparées à celles de l'insuline lispro et de l'insuline humaine ordinaire dans le cadre d'une étude clinique ouverte à répartition aléatoire d'une durée de 24 semaines à laquelle participaient 378 enfants âgés de 6 à 18 ans et atteints de diabète de type 1. L'insuline NPH a été utilisée comme insuline basale. Les taux moyens initiaux d'A1c pour l'insuline asparte, l'insuline lispro et l'insuline humaine ordinaire étaient respectivement de  $8,3 \pm 1,2$  %,  $8,4 \pm 1,2$  % et  $8,3 \pm 1,2$  %. À la fin de l'étude, ces moyennes étaient respectivement de  $8,4 \pm 1,4$  %,  $8,2 \pm 1,2$  % et  $8,3 \pm 1,4$  %. Les changements observés par rapport aux valeurs initiales n'étaient pas significatifs dans ces groupes. La glycémie postprandiale obtenue avec l'insuline asparte était semblable à celle obtenue avec l'insuline lispro. La glycémie mesurée après le dîner et le souper a diminué de façon significative avec l'insuline asparte comparativement à l'insuline humaine ordinaire (dîner :  $10,2 \pm 4,5$  mmol/L contre  $11,2 \pm 4,7$  mmol/L,  $p = 0,009$ ; souper :  $10,5 \pm 4,4$  mmol/L contre  $11,6 \pm 4,8$  mmol/L,  $p = 0,003$ ). Par ailleurs, l'insuline asparte n'a pas augmenté le risque d'hypoglycémie, et son profil d'innocuité était comparable à ceux de l'insuline humaine ordinaire et de l'insuline lispro.

#### **8.2.4 Personnes âgées**

Une étude sur la pharmacocinétique et la pharmacodynamique visant à comparer l'insuline asparte à l'insuline humaine soluble a été menée chez 19 patients âgés atteints de diabète de type 2. Les différences relatives entre les propriétés pharmacodynamiques de l'insuline asparte et de l'insuline humaine chez les personnes âgées correspondaient à celles observées chez des patients diabétiques plus jeunes et des sujets en bonne santé. Toutefois, il peut être nécessaire d'effectuer une surveillance attentive de la glycémie et d'ajuster les doses d'insuline, y compris de l'insuline asparte, chez les patients âgés. Consultez la section [11 MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE](#).

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

#### **8.2.5 Autres**

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

#### **8.2.6 Sexe**

Aucune différence significative n'a été relevée lors d'une étude sur la pharmacocinétique chez des patients atteints du diabète de type 2. De plus, aucune différence significative sur le plan de l'efficacité, mesurée par l'A1c, n'a été constatée entre les sexes au cours d'une étude portant sur des patients atteints du diabète de type 1.

#### **8.2.7 Obésité**

L'influence de l'obésité ou de l'épaisseur de la graisse sous-cutanée sur la pharmacocinétique et la glucodynamique de l'insuline asparte n'a pas été examinée. Des patients ayant un indice de masse corporelle (IMC) atteignant 40 kg/m<sup>2</sup> ont été traités avec l'insuline asparte. Comparativement à des patients plus maigres, aucune différence d'efficacité et d'innocuité n'a été observée.

### 8.2.8 Origine ethnique

Aucune différence d'efficacité en ce qui a trait à la maîtrise de la glycémie, mesurée par l'A1c, ou d'innocuité en ce qui a trait aux effets indésirables n'a été relevée entre les patients afro-américains, hispaniques et de race blanche.

### 8.2.9 Tabagisme

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

## 9 EFFETS INDÉSIRABLES

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

### 9.1 Aperçu des effets indésirables du médicament

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

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

*Puisque les essais cliniques sont menés dans des conditions très particulières, les taux d'effets indésirables du médicament qui y 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 tirés d'essais cliniques sont utiles pour déterminer les effets indésirables d'un médicament et pour en estimer la fréquence.*

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

### **Troubles du système immunitaire**

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

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

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

### **Troubles du système nerveux**

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

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

### **Troubles de la vue**

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

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

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

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

### **Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés**

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

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

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

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

### **Troubles généraux et réactions au point d'injection**

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

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

### **Essais cliniques menés pendant la grossesse**

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

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

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

Les effets indésirables maternels graves observés chez moins de 1 % des patientes et ayant un lien possible ou probable avec l'insuline aspartate sont les suivants : avortement spontané, rétention fœtale et césarienne. Consultez aussi les sections MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Système immunitaire, Fonction sexuelle et reproduction et Populations particulières, Femmes enceintes, et [PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES, 17 ESSAIS CLINIQUES](#), Diabète de type 1.

### **9.3 Effets indésirables peu courants du médicament (< 1 %) observés au cours des essais cliniques**

De plus, les effets indésirables observés chez moins de 1 % des sujets traités avec l'insuline aspartate, attribuables ou non au médicament, sont les suivants : présentation du siège, complication pendant l'accouchement, *hyperemesis gravidarum*, syndrome

HELLP, accouchement prématuré, acidocétose, cétonurie, bronchite aiguë, hépatite C, amygdalite, trachéite, atonie utérine, asthénie, œdème généralisé, contusion, complications lors d'interventions obstétricales.

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

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

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

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

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

#### **9.4 Effets indésirables observés depuis la commercialisation**

##### **Aperçu des effets indésirables observés durant une étude postcommercialisation sur la perfusion sous-cutanée continue d'insuline**



Une étude postcommercialisation d'une durée de 4 mois a été menée à la manière d'un essai de préférence auprès de 511 patients atteints de diabète de type 1 ou de type 2 ayant besoin d'insuline, afin d'évaluer le taux de satisfaction d'un traitement par l'insuline aspartate ou par l'insuline lispro, administrés par perfusion sous-cutanée continue d'insuline. Les effets indésirables ont été notés après avoir été signalés spontanément par les patients de l'étude. Le seul effet indésirable signalé dont l'incidence atteignait 1 % ou plus était l'infection des voies respiratoires supérieures (incidence de 1,3 % dans le groupe traité avec l'insuline aspartate).

**Effets indésirables peu fréquents (< 1 %) dans une étude post commercialisation sur la perfusion sous-cutanée continue d'insuline**

De plus, dans cette étude, les effets indésirables suivants ont été signalés à une incidence inférieure à 1 % pour l'insuline aspartate ou l'insuline lispro (chez plus d'un patient dans chaque groupe de traitement), sans égard à leur relation avec le médicament.

**Troubles gastro-intestinaux** : vomissements et nausées

**Infections et infestations** : infection virale, infection urinaire, sinusite, onychomycose, rhinopharyngite, bronchite

**Troubles du métabolisme et de la nutrition** : hypoglycémie, hyperglycémie et acidocétose diabétique

**Troubles musculosquelettiques et des tissus conjonctifs** : douleurs aux membres, dorsalgie, arthralgie

**Troubles du système nerveux** : neuropathie

**Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux** : congestion nasale

Les effets indésirables graves qui suivent ont été signalés chez plus de 1 patient, mais leur incidence était inférieure à 1 % dans le groupe traité avec l'insuline aspartate dans le cadre de l'étude 2190 :

**Troubles du métabolisme et de la nutrition** : hypoglycémie (4 épisodes) et acidocétose diabétique (2 épisodes)

## **Hypoglycémie en tant qu'effet indésirable durant une étude postcommercialisation sur la perfusion sous-cutanée continue d'insuline**

Le signalement de l'hypoglycémie ne constituait pas un critère particulier d'évaluation de l'innocuité dans cette étude. Les épisodes d'hypoglycémie n'étaient notés que s'ils étaient signalés spontanément par les sujets en tant qu'effets indésirables du médicament. Par conséquent, les données d'hypoglycémie tirées de cette étude sont limitées. Seulement 7 épisodes d'hypoglycémie ont été signalés durant les 4 mois de l'essai qui portait sur plus de 500 patients. À ce titre, l'incidence de l'hypoglycémie a été calculée comme étant inférieure à 1 %, tant chez les patients traités par l'insuline asparte que chez ceux traités par l'insuline lispro, ce qui n'est pas représentatif de la fréquence de l'hypoglycémie observée chez les patients diabétiques dans la réalité.

## **10 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**

### **10.1 Aperçu**

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

### **10.2 Interactions médicament-médicament**

Les médicaments apparaissant dans ce tableau sont fondés sur des exposés de cas ou des études sur les réactions médicamenteuses, ou encore sur les interactions potentielles en raison de l'ampleur ou de la gravité anticipée de l'interaction (ceux qui ont été identifiés comme contre-indiqués).

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

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

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

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

Pour éviter le risque de présenter une insuffisance cardiaque ou de l'aggraver, l'utilisation de TZD en association avec Kirsty n'est pas indiquée (consultez la section [8 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)).

### **10.3 Interactions médicament-aliment**

Consultez la section [11 MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE](#), Mode d'action, pour les interactions avec les aliments et la section [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#) pour le moment où il faut consommer des aliments.

### **10.4 Interactions médicament-herbe médicinale**

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

### **10.5 Interactions médicament-examen de laboratoire**

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

### **10.6 Interactions médicament-mode de vie**

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

L'influence de l'obésité ou de l'épaisseur de la graisse sous-cutanée sur la pharmacocinétique et la glucodynamique de l'insuline asparte n'a pas été examinée. Des patients ayant un indice de masse corporelle (IMC) atteignant 40 kg/m<sup>2</sup> ont été traités avec de l'insuline asparte. Comparativement à des patients plus maigres, aucune différence d'efficacité et d'innocuité n'a été observée.

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

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

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

## **11 MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE**

### **11.1 Mode d'action**

La principale activité de l'insuline asparte est la régulation du métabolisme du glucose. L'insuline asparte, comme les autres insulines, se lie aux récepteurs de l'insuline sur les cellules musculaires et adipeuses, abaisse la glycémie en facilitant la captation cellulaire du glucose et en inhibant simultanément la production hépatique de glucose.

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

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

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

Chez les patients diabétiques, la glycémie postprandiale est reconnue comme un indice des taux d'A1c. De plus, une mauvaise maîtrise de la glycémie postprandiale est un facteur de risque indépendant pour la morbidité et la mortalité chez les personnes diabétiques. Cela a été démontré pour la mortalité en général, les maladies cardiovasculaires ainsi que les décès associés à ces maladies. Étant donné que les maladies cardiovasculaires sont la cause de décès la plus fréquente chez les personnes diabétiques, la maîtrise de la glycémie postprandiale est maintenant reconnue comme un critère d'évaluation clinique important du succès d'un traitement du diabète.

Chez les patients diabétiques, une régulation métabolique optimisée retarde l'apparition

des complications tardives du diabète et en ralentit l'évolution. Par conséquent, il est recommandé d'optimiser la régulation métabolique, notamment par la surveillance de la glycémie.

## 11.2 Pharmacodynamique

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

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

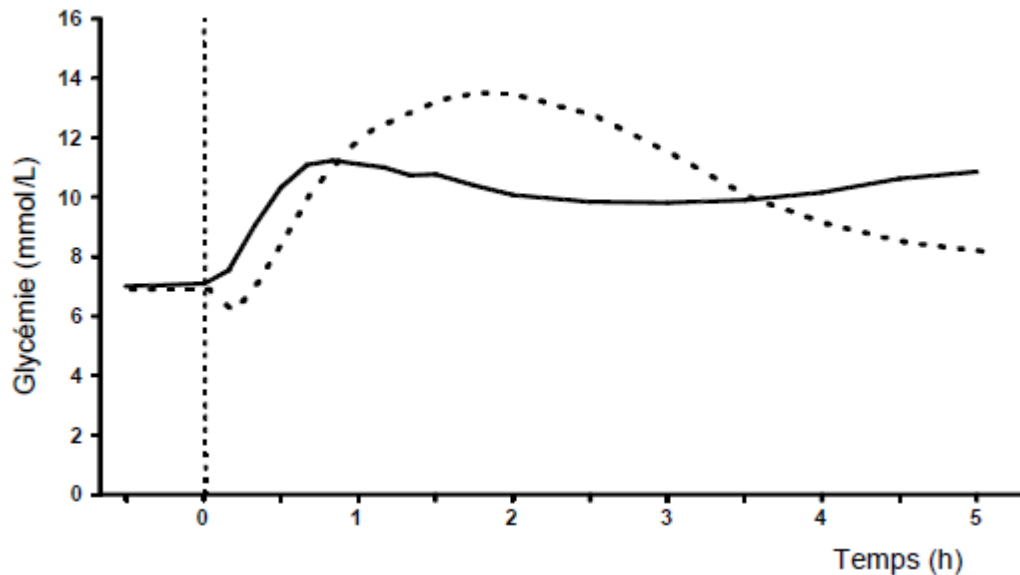


Fig. 1: Glycémie moyenne après une dose sous-cutanée unique préprandiale (0,15 U/kg) d'insuline asparte injectée immédiatement avant un repas (trait continu) ou d'insuline humaine ordinaire administrée 30 minutes avant un repas (trait hachuré) chez 22 patients atteints du diabète de type 1

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

### Gériatrie (> 65 ans)

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

### Enfants et adolescents (2 à 17 ans)

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

## **11.3 Pharmacocinétique**

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

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

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

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

**Absorption :** L'insuline asparte est caractérisée par une absorption plus rapide, un début d'action plus rapide et une durée d'action plus courte que l'insuline humaine ordinaire (voir les [figures 1](#) et [2](#)). La biodisponibilité relative de l'insuline asparte par rapport à l'insuline humaine ordinaire indique que les deux insulines sont absorbées à un degré semblable.

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

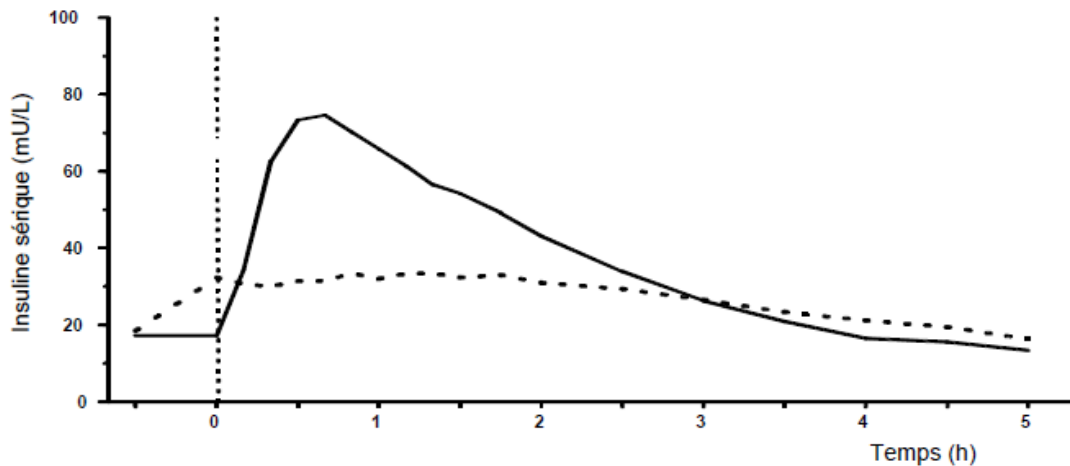


Fig 2 : Concentration moyenne d'insuline sérique après une dose unique sous-cutanée préprandiale (0,15 U/kg de poids corporel) d'insuline asparte injectée immédiatement avant un repas (trait continu) ou d'insuline humaine ordinaire administrée par voie sous-cutanée 30 minutes avant un repas (trait hachuré)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

La pharmacocinétique observée après une dose unique de 0,15 U/kg d'insuline asparte injectée immédiatement avant un repas standard et celle de l'insuline humaine ordinaire administrée 30 minutes avant un repas standard ont été comparées chez des patients atteints de diabète de type 1 (figure 2 ci-dessus). L'insuline asparte était rapidement

absorbée après une administration sous-cutanée. Il y avait une différence significative entre les  $C_{\max}$  de l'insuline asparte et de l'insuline humaine ordinaire (concentrations maximales moyennes de 82,1 mU/L et de 35,9 mU/L respectivement).

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

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

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

L'effet de l'insuline asparte, administrée selon une posologie prandiale et avec contrôle glycémique 23 heures sur 24, a été évalué chez 104 patients atteints du diabète de type 1. Après un traitement de 4 semaines, les cas de glycémie à l'extérieur de l'intervalle normal (4 à 7 mmol/L ou 72 à 126 mg/dL) étaient significativement moins nombreux avec l'insuline asparte qu'avec l'insuline humaine ordinaire.

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

**Distribution** : L'insuline asparte a une faible capacité de fixation aux protéines plasmatiques, soit 0 à 9 %. Une analyse de la fixation compétitive aux récepteurs de cellules HepG2 confluentes a permis d'explorer l'affinité relative de l'insuline asparte et de l'insuline humaine pour le récepteur de l'insuline. Il n'y avait pas de différence dans leur affinité. Celle de l'insuline asparte pour le récepteur de l'insuline se situait à 92,2 % (IC à 95 % : 82,0 à 103,7 %) de celle de l'insuline humaine avec les cellules HepG2 et à



92 % de celle de l'insuline humaine avec les récepteurs solubilisés.

Une très faible affinité de l'insuline asparte pour le récepteur humain de l'IGF-1 sur les cellules HepG2 a aussi été démontrée; elle s'élevait à 68,8 % de celle de l'insuline humaine et à environ un millième de celle de l'IGF-1.

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

**Métabolisme** : La régulation métabolique à long terme, mesurée par l'A1c, a été évaluée chez 882 et 1 065 patients atteints du diabète de type 1 dans le cadre de deux études différentes avec posologie prandiale. La régulation métabolique à long terme était significativement meilleure avec l'insuline asparte qu'avec l'insuline humaine ordinaire après un traitement de 6 mois, les valeurs de l'A1c étant de  $7,78 \pm 0,03$  % avec l'insuline asparte et de  $7,93 \pm 0,05$  % ( $p < 0,01$ ) avec l'insuline humaine ordinaire dans une étude et de  $7,88 \pm 0,03$  % et  $8,00 \pm 0,04$  % ( $p < 0,02$ ) dans l'autre étude. De plus, cette amélioration a été obtenue sans augmentation du risque d'épisodes hypoglycémiques.

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

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

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

## Populations particulières et états pathologiques

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

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

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

**Sexe** : Aucune différence significative n'a été relevée lors d'une étude sur la pharmacocinétique chez des patients atteints du diabète de type 2. De plus, aucune différence significative sur le plan de l'efficacité, mesurée par l'A1c, n'a été constatée entre les sexes au cours d'une étude portant sur des patients atteints du diabète de type 1.

**Insuffisance hépatique** : Certaines études sur l'insuline humaine ont montré des taux sanguins d'insuline accrus chez les patients présentant une insuffisance hépatique. Dans une étude ouverte portant sur l'administration d'une seule dose d'insuline à 24 patients dont les scores sur l'échelle de Child-Pugh allaient de 0 (volontaire en bonne santé) à 12 (insuffisance grave), aucune corrélation n'a été établie entre le degré d'insuffisance hépatique et la pharmacocinétique de l'insuline asparte. Toutefois, il peut être nécessaire d'effectuer une surveillance attentive de la glycémie et d'ajuster les doses d'insuline, y compris d'insuline asparte, chez les patients présentant une insuffisance hépatique. Consultez la section [8 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#), Fonctions hépatique, biliaire et pancréatique.

**Insuffisance rénale** : Certaines études sur l'insuline humaine ont montré des taux sanguins d'insuline accrus chez les patients présentant une insuffisance rénale. Dans le cadre d'une étude, une dose unique d'insuline asparte a été administrée par voie sous-cutanée à 18 patients ne nécessitant pas d'hémodialyse et dont les valeurs de clairance de la créatinine allaient de « normales » à moins de 30 mL/min. Aucun effet manifeste de la clairance de la créatinine sur l'ASC et la  $C_{max}$  n'a été observé pour l'insuline asparte. Toutefois, l'étude ne comptait que deux patients atteints d'une insuffisance rénale grave (< 30 mL/min). Il peut être nécessaire d'effectuer une surveillance attentive de la glycémie et d'ajuster les doses d'insuline, y compris d'insuline asparte, chez les patients présentant une insuffisance rénale. Consultez la section [8 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#), Fonction rénale.

## 12 ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET TRAITEMENT

Garder hors de la portée et de la vue des enfants. Gardez Kirsty à l'abri de la chaleur ou de la lumière.

N'utilisez pas Kirsty après la date de péremption indiquée sur l'étiquette et l'emballage.

### Fiole de 10 mL :

**Avant l'ouverture** : Conserver au réfrigérateur entre 2 °C et 8 °C, loin de l'élément réfrigérant. Ne le congelez pas. Entreposer à l'abri de la lumière.

**Lors de l'utilisation ou lorsque transporté à titre de rechange** : Conserver en-deçà de 30 °C. Le produit peut être conservé pendant un maximum de 4 semaines. Ne le réfrigérez pas. Ne le congelez pas.

Ne jetez pas Kirsty dans les eaux usées ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien quelle est la façon adéquate d'éliminer les médicaments dont vous n'avez plus besoin. Ces mesures permettront de protéger l'environnement.

### Stylo prérempli :

**Avant l'ouverture** : Lorsque vous n'êtes pas prêt à l'utiliser, conservez le stylo prérempli Kirsty au réfrigérateur (entre 2 °C et 8 °C), loin de l'élément réfrigérant. Ne le congelez pas.

**Lors de l'utilisation ou lorsque transporté à titre de rechange :** Vous pouvez transporter votre stylo prérempli Kirsty avec vous et le conserver à une température inférieure à 30 °C ou au réfrigérateur (entre 2 °C et 8 °C) pendant un maximum de quatre semaines. Si vous le conservez au réfrigérateur, placez-le loin de l'élément réfrigérant. Ne le congelez pas.

Après 4 semaines, même s'il reste de l'insuline dedans, le stylo prérempli Kirsty que vous utilisez doit être jeté. N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption figurant sur l'étiquette.

### **13 INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION**

Les stylos préremplis Kirsty ne doivent jamais être partagés, même si l'aiguille a été changée. La cartouche ne doit pas être remplie de nouveau. Le patient doit être informé qu'il doit jeter l'aiguille après chaque injection.

Kirsty ne doit pas être utilisé s'il n'a pas une apparence limpide et incolore.

Kirsty ne doit pas être utilisé s'il a été congelé.

Kirsty peut être utilisé dans une pompe à perfusion d'insuline (perfusion sous-cutanée continue d'insuline). L'évaluation des tubulures dont la surface interne est en polyéthylène ou en polyoléfine indique qu'elles peuvent être utilisées avec ce type de pompe.

## PART II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

### 14 RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

#### Substance pharmaceutique

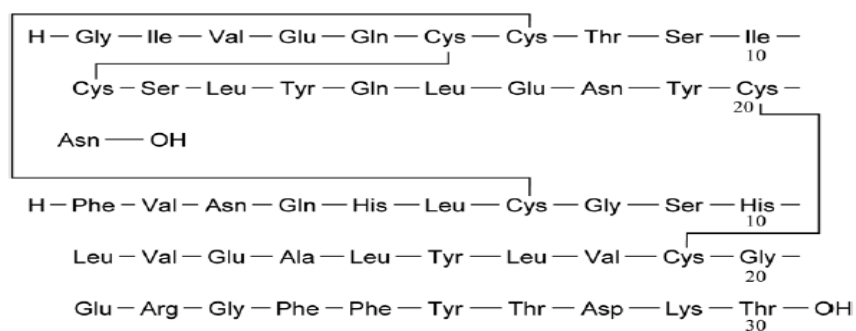
Nom propre : Insuline asparte

Nom chimique : 28<sup>B</sup>-L-acide aspartique-insuline (humaine) analogue

Formule moléculaire et masse moléculaire :  $C_{256}H_{381}N_{65}O_{79}S_6$  et 5825,56 Da

L'insuline asparte est un peptide à deux chaînes contenant 51 acides aminés. La chaîne A est composée de 21 acides aminés et la chaîne B est composée de 30 acides aminés. Sa structure primaire est identique à l'insuline humaine, sauf que l'acide aminé proline à la position B28 de la chaîne B a été remplacé par l'acide aspartique. À l'instar de l'insuline humaine, l'insuline asparte présente des liaisons disulfures, soit 2 inter-chaîne (A7:B7 et A20:B19) et 1 intra-chaîne (A6:A11).

Formule de structure : Insuline asparte



#### Propriétés physicochimiques :

Description : Poudre blanche ou presque blanche

Solubilité :

Pratiquement insoluble dans l'éthanol (96 %), dans le méthanol et dans les solutions aqueuses dont le pH est près de 5.1. La solubilité est de 25 mg/mL ou plus dans les solutions aqueuses dont le pH est inférieur à 3,5 ou supérieur à 6,5.

1 U (6 nmol = 1 unité) d'insuline asparte est équimolaire à 1 IU (unité internationale) de la norme d'insuline humaine.

### **Caractéristiques du produit**

La fabrication de ce médicament s'effectue en trois étapes importantes : la fermentation, la récupération et la purification. Pendant la phase de fermentation, la protéine précurseur de l'insuline asparte est introduite dans le milieu de fermentation. Après la récupération, le précurseur est isolé, converti en molécule active d'insuline asparte et purifié au moyen de différentes étapes chromatographiques au cours des phases du processus en aval.

## 15 ESSAIS CLINIQUES COMPARATIFS

### 15.1 Conception de l'essai comparatif et aspects démographiques de l'étude

Les études cliniques menées pour étayer la similitude entre Kirsty et le produit biologique de référence comprennent :

- MYL-1601D-1001, une étude randomisée menée auprès de participants en santé dans le but de démontrer la similitude de l'exposition pharmacocinétique et de l'activité pharmacodynamique entre Kirsty et NovoRapid/NovoLog
- MYL-1601D-3001, une étude clinique randomisée menée en groupes parallèles auprès de patients atteints de diabète de type 1 dans le but de comparer l'innocuité et l'efficacité de Kirsty et de NovoLog

Un aperçu de la conception des études et des données démographiques sur les patients participant à chacune des études cliniques est présenté dans le [tableau 2](#).

**Tableau 2 – Résumé de la conception de l'essai et des données démographiques sur les patients**

N° de l'étude	Conception de l'essai	Posologie, voie d'administration et durée	Nombre de sujets (n)	Âge moyen ± É.T (Tranche)	Sexe
MYL-1601D-1001	Étude pharmacocinétique et pharmacodynamique, de type croisé en double insu, comportant trois traitements et trois	Produit à l'étude : MYL-1601D Produits de référence : NovoRapid® (insuline asparte), NovoLog® (insuline asparte) Tous les produits médicaux de l'étude ont été administrés à raison de 0,2 U/kg p.c. d'une fiole à 10 mL - 100 U/mL - dose s.c. unique	Participants sains 71 - traités 66 - complétés	37,2 ± 11.4 (21 à 61)	62 hommes 9 femmes

N° de l'étude	Conception de l'essai	Posologie, voie d'administration et durée	Nombre de sujets (n)	Âge moyen ± É.T (Tranche)	Sexe
	périodes				
MYL-1601D-3001	Étude clinique multicentrique, ouverte, en groupes parallèles et à répartition aléatoire comparant l'innocuité et l'efficacité de MYL-1601D par rapport à NovoLog®	<p>Produit à l'étude : MYL-1601D.            Produits de référence : NovoLog®.            Pendant la période de rodage, tous les sujets ont reçu le stylo FlexPen® NovoLog®, 100 U/mL jusqu'à la répartition aléatoire.            Au cours de la période de traitement, tous les patients recevront un des traitements suivants : MYL-1601D ou FlexPen® NovoLog® pris avec un repas. Les deux produits de recherche ont été fournis sous forme de stylo prérempli jetable muni d'une cartouche de 3 mL.            De plus, tous les sujets ont reçu, une fois par jour, Lantus® SoloSTAR® (injection d'insuline glargine, 100 U/mL), fabriqué par Sanofi-Aventis. Pendant la période de traitement, l'ajustement de la dose a été maintenu au minimum. Toutes les insulines ont été administrées par injection sous-cutanée.</p>	<p>Patients atteints de diabète sucré de type 1            528 répartis aléatoirement, 485 ayant complété le traitement</p>	44,3 ± 13.61 (18 à 65)	261 hommes 217 femmes



## 15.2 Résultats de l'étude comparative

### 15.2.1 Études de biodisponibilité comparative

#### 15.2.1.1 Pharmacocinétique

#### Donnée pharmacocinétique comparative de l'étude MYL-1601D-1001

<b>Insuline asparte (1 x 0,2 U/kg p.c.) À partir de données mesurées  Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (CV en %)</b>
--

Paramètre	À l'étude <sup>1</sup>	Référence <sup>2</sup>	Rapport des moyennes géométriques %	Intervalle de confiance à 90 %
ASC <sub>(0-12h)</sub> (pg*h/mL)	8065 8188 (18)	7933 8015 (15)	101,8	100,0 – 103,7
ASC <sub>1</sub> (pg*h/mL)	8167 8288 (18)	8041 8124 (15)	101,7	100,0 – 103,5
C <sub>MAX</sub> (pg/mL)	3049 3178 (30)	2897 2972 (23)	105,7	101,1 – 110,6
T <sub>MAX</sub> <sup>3</sup> (h)	1,03 (42,78)	1,10 (48,64)		
T <sub>1/2</sub> <sup>3</sup> (h)	0,88 (29,12)	0,89 (30,14)		

<sup>1</sup> MYL-1601D (Kirsty - Solution injectable d'insuline asparte de Mylan, 100 U/mL)

<sup>2</sup> NovoRapid®, 100 U/mL, NovoNordisk A/S (acheté en Allemagne)

<sup>3</sup> Exprimé uniquement en tant que moyenne arithmétique (CV en %).

N=67 pour chaque période d'administration des produits à l'étude et de référence.

Les principaux paramètres pharmacocinétiques, soit l'ASC et la C<sub>max</sub>, ont été analysés à l'aide de données transformées par logarithmes. Les analyses des variances étaient fondées sur un modèle linéaire général (sas proc GLM).

### 15.2.1.2 Pharmacodynamique

#### Donnée pharmacodynamie comparative de l'étude MYL-1601D-1001

<b>Glycémie</b> <b>À partir de données mesurées</b>  <b>Moyenne géométrique</b> <b>Moyenne arithmétique (CV en %)</b>
---

Paramètre	À l'étude <sup>1</sup>	Référence <sup>2</sup>	Rapport des moyennes géométriques %	Intervalle de confiance à 95 %
ASC <sub>(DPG 0-derm.)</sub> (mg/kg)	2655 2773 (29)	2736 2869 (31)	96,4	91,2 – 102,0
DPG <sub>MAX</sub> (mg/kg/min)	9,33 9,85 (32)	9,77 10,24 (30)	95,1	89,4 – 101,2
T <sub>MAX</sub> <sup>3</sup> (h)	2,74 (39)	2,90 (32)		

<sup>1</sup> MYL-1601D (Kirsty - Solution injectable d'insuline aspartate de Mylan, 100 U/mL)

<sup>2</sup> NovoRapid®, 100U/mL, NovoNordisk A/S (acheté en Allemagne)

<sup>3</sup> Exprimé uniquement en tant que moyenne arithmétique (CV en %).

N=67 pour chaque période d'administration des produits à l'étude et de référence.

Les principaux paramètres pharmacocinétiques, soit l'ASC<sub>(DPG 0-derm.)</sub> et la DPG<sub>max</sub>, ont été analysés à l'aide de données transformées par logarithmes. Les analyses des variances étaient fondées sur un modèle linéaire général (sas proc GLM).

#### Innocuité et efficacité comparatives

##### 15.2.1.1 Innocuité

Les types, la fréquence et la gravité des effets indésirables étaient comparables entre le médicament biosimilaire et le médicament biologique de référence.

L'étude MYL-1601D-3001 était une étude multicentrique, ouverte, en groupes parallèles et à répartition aléatoire, de phase 3 menée auprès de sujets atteints de diabète sucré de type 1 visant à comparer l'innocuité et l'efficacité de MYL-1601D par rapport à NovoLog. Après une période de sélection de jusqu'à 3 semaines, tous les sujets ont reçu des doses croissantes de NovoLog au cours d'une période de rodage de 4 semaines et sont passés de leur insuline basale actuelle à Lantus, l'insuline à l'étude. Après une période de rodage, les sujets ont été répartis : 1 groupe a reçu MYL-1601D, tandis que l'autre groupe a reçu NovoLog pendant 24 semaines. Une visite de suivi par téléphone a été prévue dans les 4 semaines suivant la dernière dose de MYL-1601D.

La population en intention de traiter (ITT) se composait en tout de 478 patients (238 dans le groupe MYL-1601D et 240 dans le groupe NovoLog). L'analyse principale d'efficacité et les autres analyses ont été menées avec la population ITT.

Dans le groupe MYL-1601D, l'âge moyen (É.-T.) était de 44,5 (13,33) ans, 54,2 % des sujets étaient de sexe masculin, et 45,8 % de sexe féminin. La majorité des sujets (210 [88,2 %] sujets) était de race blanche et 23,9 % des sujets étaient d'origine hispanique ou latino-américaine. Dans le groupe NovoLog, l'âge moyen (É.-T.) était de 44,2 (13,91) ans, 55,0 % des sujets étaient de sexe masculin, et 45,0 % de sexe féminin. La majorité des sujets (210 [87,5 %] sujets) était de race blanche et 18,8 % des sujets étaient d'origine hispanique ou latino-américaine. La durée moyenne (É.-T.) du diabète en début d'étude était de (22,3 (13,71) ans dans le groupe MYL-1601D et de 21,3 (12,91) ans dans le groupe NovoLog. Dans l'ensemble, les caractéristiques de la maladie en début d'étude dans les 2 groupes de traitement étaient semblables.

L'étude a rencontré le principal paramètre démontrant que l'immunogénicité, tel qu'évaluée par le taux de réponse aux anticorps attribuable au traitement (RAAT), était la même pour les traitements sur 24 semaines des groupes MYL-1601D et NovoLog. Le taux de RAAT positive était semblable pour le groupe MYL-1601D (59 [24,9 %] sujets) et le groupe NovoLog (67 [27,8 %] sujets). La différence entre les traitements (IC à 90 %) était de -2,86 (-9,71, 3,99) et se situait à l'intérieur de la marge d'équivalence prédéfinie de  $\pm 12$  %.

### 15.2.1.2 Immunogénicité

Dans l'étude MYL-1601D, le nombre cumulatif d'échantillons identifiés comme porteurs d'AAM à n'importe quelle visite à partir du début de l'étude (inclusivement) jusqu'à la 24<sup>e</sup> semaine, était de 210 (88,2 %) sujets dans le groupe MYL-1601D et de 202 (84,2 %) sujets dans le groupe NovoLog. Parmi ces échantillons porteurs d'AAM, des AcN ont été observés chez 33 (13,9 %) sujets dans le groupe MYL-1601D et 30 (12,5 %) sujets dans le groupe NovoLog. À la visite en début d'étude, avant d'entamer le traitement par MYL-1601D, 189 (79,4 %) et 170 (70,8 %) sujets étaient porteurs d'AAM dans les groupes MYL-1601D et NovoLog respectivement. De ces sujets 15 (6,3 %) et 17 (7,1 %) sujets étaient porteurs d'AcN en début d'étude dans les groupes MYL-1601D et NovoLog, respectivement.

## 16 PHARMACOLOGIE ET TOXICOLOGIE NON-CLINIQUE COMPARATIVE

### 16.1 Pharmacodynamie non clinique comparative

La réponse pharmacodynamique à Kirsty (insuline asparte) (également appelée MYL-1601D) et l'insuline asparte de référence (NovoLog-ÉU et/ou NovoRapid-UE) a été comparé dans le cadre d'études et d'expériences *in vitro*.

Pendant la période de développement de Kirsty, une évaluation non clinique complète de la pharmacodynamie comparative a été menée avec MYL-1601D et insulineasp asparte de référence. Ces études ont été conçues en tenant compte du mode d'action de l'insuline asparte et comprenaient les épreuves *in vitro* suivantes :

- Cinétique de liaison des récepteurs-A de l'insuline
- Cinétique de liaison des récepteurs-B de l'insuline
- Phosphorylation des récepteurs-A de l'insuline
- Phosphorylation des récepteurs-B de l'insuline
- Essais cellulaires sur l'activité métabolique
  - Absorption cellulaire du glucose

- Inhibition de la lipolyse stimulée
- Adipogenèse
- Cinétique de liaison des récepteurs du facteur de croissance à l'insuline-1 (IGF-1r)
- Essai cellulaire sur l'activité mitogène

Les résultats de chaque étude *in vitro* démontrent que MYL-1601D était semblable à insuline asparte de référence.

## 16.2 Toxicologie comparative

Deux études de toxicologie comparative ont été menées avec MYL-1601D et insuline asparte de référence. La première étude évaluait le potentiel de toxicité systémique après une dose intraveineuse unique 4.4, 8.8, or 17.5 mg/kg chez le rat sur une période d'observation de 14 jours. Tous les animaux traités par MYL-1601D ou insuline asparte de référence ont présenté de légers tremblements et une respiration modérée immédiatement après l'administration. De plus, chez tous les animaux traités par le médicament à l'étude, on a observé de la somnolence entre une demi-heure et une heure après la dose. Ces signes phénotypiques étaient attribués à l'hypoglycémie, un effet pharmacodynamique attendu. Aucun autre signe clinique ou effet toxique n'a été observé.

Dans une étude comparative à dose répétée portant sur la toxicité, on a administré à des rats des doses de MYL-1601D ou d'insuline asparte de référence à raison de 0,105, 0,315, et de 1,05 mg/kg deux fois par jour (équivalant 0,21, 0,63, et 2,1 mg/kg par jour) par injection sous-cutanée pendant 28 jours avec une période de récupération de 14 jours. Un autre groupe de rats a reçu uniquement le véhicule.

Les rates qui ont reçu MYL-1601D ou l'insuline asparte de référence ont démontré une activité motrice réduite, possiblement en raison d'une hypoglycémie, ce qui correspond à l'activité pharmacologique de l'insuline asparte. Globalement, les rats auxquels on a administré MYL-1601D ou l'insuline asparte de référence ont présenté une toxicité et une tolérabilité locale semblables, sans qu'on observe d'effets indésirables systémiques ni de toxicités uniques en lien avec MYL-1601D.

MYL-1601D et insuline asparte de référence ont démontré une efficacité semblable pour réduire la glycémie, l'effet pharmacodynamique anticipé. La réduction du glucose sérique était d'ampleur et de durée comparables, tant chez les animaux traités par MYL-1601D que chez ceux traités par insuline asparte de référence, à toutes les posologies. Le développement d'anticorps anti-médicament n'a pas été évalué.

## 17 ÉTUDES CLINIQUES – MÉDICAMENT BIOLOGIQUE DE RÉFÉRENCE

**Maîtrise de la glycémie générale et postprandiale** : Chez les patients diabétiques, l'insuline asparte diminue la glycémie postprandiale et améliore l'équilibre glycémique global en réduisant de façon significative le taux d'A1c, comme le montrent les résultats de deux études multicentriques, ouvertes, à répartition aléatoire et avec groupes parallèles, d'une durée de six

mois. La régulation métabolique, mesurée par l'A1c, a été évaluée chez 882 et 1 065 patients atteints du diabète de type 1 dans le cadre de deux études différentes avec posologie prandiale. Après six mois de traitement, l'insuline asparte a amélioré de façon significative la régulation métabolique comparativement à l'insuline humaine ordinaire. Dans le cadre de la première étude, les taux d'A1c étaient de  $7,78 \pm 0,03$  % avec l'insuline asparte et de  $7,93 \pm 0,05$  % ( $p < 0,01$ ) pour l'insuline humaine ordinaire. Dans l'autre étude, ils étaient respectivement de  $7,88 \pm 0,03$  % et de  $8,00 \pm 0,04$  % ( $p < 0,02$ ). L'amélioration de la maîtrise de la glycémie avec l'insuline asparte était accompagnée d'une baisse significative de la glycémie postprandiale après chaque repas, comparativement à l'insuline humaine ordinaire, sans augmentation du risque de réactions hypoglycémiques.

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

Les données recueillies lors de la prolongation de l'une de ces études ( $n = 598$ ) ont montré un maintien de l'effet de l'insuline asparte sur l'A1c pendant 3 ans (taux de  $7,97 \pm 0,11$  %) sans augmentation du risque de réactions hypoglycémiques.

## **Diabète de type 1**

### **Perfusion sous-cutanée continue d'insuline – Pompe**

Une étude ouverte, à répartition aléatoire, avec groupes parallèles et d'une durée de 16 semaines ( $n = 118$ ) a été menée chez des patients atteints de diabète de type 1 dans le but de comparer l'utilisation de l'insuline asparte et d'Humalog® (insuline lispro) au cours d'une perfusion sous-cutanée continue d'insuline à l'aide d'une pompe externe. La maîtrise de la glycémie (mesurée par l'A1c) et les taux d'hypoglycémie étaient comparables. Les patients atteints de diabète de type 2 ont également été étudiés dans le cadre d'une étude clinique ouverte, à répartition aléatoire, avec groupes parallèles et d'une durée de 24 semaines ( $n = 127$ ). Lors de cette étude, l'administration d'insuline asparte par perfusion sous-cutanée continue d'insuline a été comparée à un traitement suivant un schéma « basal-bolus » composé d'injections préprandiales d'insuline asparte et d'injections « basales » de Novolin®ge NPH. La réduction de l'A1c et les taux d'hypoglycémie étaient comparables. Dans cette étude où l'on comparait l'insuline asparte à Humalog®, les taux d'événements liés à une obturation ou un blocage étaient similaires.

### **Grossesse**

L'innocuité et l'efficacité d'une insulinothérapie intensive avec l'insuline asparte ont été examinées lors d'une étude ouverte menée chez 157 femmes enceintes atteintes de diabète de type 1. Soixante-douze pour cent d'entre elles (113) étaient déjà enceintes au début de l'étude et 28 % (44) ne l'étaient pas. Le critère d'inclusion pour l'A1c était différent pour ces deux groupes de femmes ( $< 8$  % contre  $< 12$  % respectivement). Les femmes qui n'étaient pas enceintes au départ étaient retirées de l'étude si leur taux d'A1c était supérieur à 8 % au moment de la conception. Par conséquent, dans ce sous-groupe, les paramètres d'efficacité et d'innocuité n'ont été évalués que chez les femmes qui sont devenues enceintes et qui avaient alors un taux d'A1c inférieur à 8 %. Les proportions de patientes qui ont atteint différentes valeurs cibles d'A1c avec l'insuline asparte sont indiquées dans le [tableau 3](#) suivant.

Tableau 3 : Résumé des taux d'A1c (%) selon l'état de grossesse au moment de la sélection – Population (ITT enceinte)

Nombre de patientes	Enceintes à la sélection 113			Enceintes après la sélection 44			Population ITT enceinte 157		
	P	N	%	P	N	%	P	N	%
Visite P2 (semaine 12)									
A <sub>1c</sub> ≤6,0 %	108	36	33,3	31	9	29,0	*	*	*
A <sub>1c</sub> ≤6,5 %	108	70	64,8	31	21	67,7	*	*	*
A <sub>1c</sub> ≤7,0 %	108	98	90,7	31	26	83,9	*	*	*
Visite P3 (semaine 24)									
A <sub>1c</sub> ≤6,0 %	102	66	64,7	31	13	41,9	133	79	59,4
A <sub>1c</sub> ≤6,5 %	102	83	81,4	31	27	87,1	133	110	82,7
A <sub>1c</sub> ≤7,0 %	102	96	94,1	31	30	96,8	133	126	94,7
Visite P3 (semaine 36)									
A <sub>1c</sub> ≤6,0 %	96	53	55,2	26	7	26,9	122	60	49,2
A <sub>1c</sub> ≤6,5 %	96	77	80,2	26	18	69,2	122	95	77,9
A <sub>1c</sub> ≤7,0 %	96	90	93,8	26	26	100,0	122	116	95,1
Visite de suivi (6 semaines après l'accouchement)									
A <sub>1c</sub> ≤6,0 %	104	35	33,7	36	8	22,2	140	43	30,7
A <sub>1c</sub> ≤6,5 %	104	58	55,8	36	20	55,6	140	78	55,7
A <sub>1c</sub> ≤7,0 %	104	80	76,9	36	26	72,2	140	106	75,7

P : Nombre de patientes pour lesquelles une mesure de l'A1c a été prise lors de la visite

N : Nombre de patientes ayant la valeur d'A1c donnée lors de la visite

% : Proportion de patientes ayant la valeur d'A1c donnée lors de la visite

Les taux d'hypoglycémie majeure et mineure par trimestre pour les femmes enceintes lors de la sélection et celles qui ne l'étaient pas sont présentés dans le [tableau 4](#) qui suit.

Tableau 4 : Tous les épisodes d'hypoglycémie survenus en cours de traitement durant la grossesse, selon le traitement, l'état de grossesse au moment de la sélection et le trimestre – Population ITT enceinte

		IAsp + NPH			É	Taux
		P	N	%		
Majeure	Enceintes à la sélection					
	1. trimestre	113	19	(16,80)	34	5,2
	2. trimestre	113	22	(19,50)	44	1,3
	3. trimestre	113	9	(8,00)	20	1

		IAsp + NPH				
		P	N	%	É	Taux
	Enceintes après la sélection					
	1. trimestre	44	5	(11,40)	7	0,8
	2. trimestre	44	5	(11,40)	7	0,7
	3. trimestre	44	1	(2,30)	1	0,2
	Toutes les femmes					
	1. trimestre	157	24	(15,30)	41	2,7
	2. trimestre	157	27	(17,20)	51	1,2
	3. trimestre	157	10	(6,40)	1	0,8
Mineure	Enceintes à la sélection					
	1. trimestre	113	97	(85,80)	907	139,4
	2. trimestre	113	98	(86,70)	2992	90,9
	3. trimestre	113	85	(75,20)	1639	83,7
	Enceintes après la sélection					
	1. trimestre	44	40	(90,90)	607	69,3
	2. trimestre	44	33	(75,00)	672	68,1
	3. trimestre	44	27	(61,40)	380	67,4
	All Toutes les femmes					
	1. trimestre	157	137	(87,30)	1514	98,9
	2. trimestre	157	131	(83,40)	3664	85,7
	3. trimestre	157	112	(71,30)	2019	80,1
Symptômes seulement	Enceintes à la sélection					
	1. trimestre	113	32	(28,300)	154	23,5
	2. trimestre	113	40	(35,40)	407	12,4
	3. trimestre	113	34	(30,10)	256	13,1
	Enceintes après la sélection					
	1. trimestre	44	24	(54,50)	85	9,7
	2. trimestre	44	15	(34,10)	118	12
	3. trimestre	44	11	(25,00)	35	6,2
	Toutes les femmes					
	1. trimestre	157	56	(35,70)	39	15,6
	2. trimestre	157	55	(35,00)	525	12,3
	3. trimestre	157	45	(28,70)	291	11,5
Inclassable	Enceintes à la sélection					
	1. trimestre	113	4	(3,50)	11	1,7

	IAsp + NPH				
	P	N	%	É	Taux
2. trimestre	113	9	(8,00)	58	1,8
3. trimestre	113	6	(5,0)	34	1,7
Enceintes après la sélection					
1. trimestre	44	4	(9,10)	6	0,7
2. trimestre	44	4	(9,10)	6	0,6
3. trimestre	44	3	(6,80)	27	4,8

P : Nombre de patientes dans la population

N : Nombre de patientes présentant des épisodes d'hypoglycémie

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

E : Nombre d'épisodes d'hypoglycémie

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

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

### Diabète de type 2

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

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

**Gériatrie** : Une étude croisée, à double insu et à répartition aléatoire a été menée afin de comparer la pharmacodynamique et la pharmacocinétique d'une dose unique d'insuline asparte (IAsp) et d'une dose unique d'insuline humaine soluble (IH), toutes deux de 0,3 U/kg et administrées par voie sous-cutanée, chez 19 patients âgés de 65 à 83 ans (âge moyen : 70 ans) et atteints du diabète de type 2. L'IAsp a été absorbée rapidement et le  $t_{max}$  a eu lieu 90 minutes plus tôt que dans le cas de l'IH ( $p = 0,0089$ ). La  $C_{max}$  était en moyenne 132 % plus élevée avec l'IAsp qu'avec l'IH ( $p < 0,0001$ ). De plus, l'ampleur de l'exposition avec l'IAsp était plus importante que pour l'IH jusqu'à environ 300 minutes après l'injection, mais elle avait tendance à être plus faible qu'avec l'IH de 300 à 600 minutes après l'injection. La réponse pharmacodynamique à une dose unique d'IAsp et à une dose unique d'IH, toutes deux de



0,3 UI/kg, a été évaluée durant un clamp euglycémique lors d'une étude croisée. Conformément aux résultats pharmacocinétiques, le maximum de l'activité pharmacodynamique, déterminé par la valeur maximale sur le profil de la vitesse de perfusion du glucose (VPG), a été significativement plus élevé ( $p = 0,0039$ ) et a eu lieu environ 83 minutes plus tôt avec l'IAsp qu'avec l'IH ( $p < 0,0001$ ). L'aire sous les profils de VPG au cours des 120 premières minutes était en moyenne deux fois plus importante avec l'IAsp qu'avec l'IH, et cette différence était significative sur le plan statistique ( $p < 0,0001$ ). Dans l'ensemble, les propriétés pharmacocinétiques et pharmacodynamiques de l'IAsp demeurent les mêmes chez les patients âgés atteints du diabète de type 2, même si un temps légèrement plus long pour atteindre la concentration maximale d'insuline a été observé comparativement aux patients plus jeunes atteints également du diabète de type 2.

**Association avec un analogue de l'insuline basale à action prolongée :** Dans le cadre d'une étude ouverte, avec groupes parallèles et à répartition aléatoire réunissant 595 patients atteints de diabète de type 1, l'insuline asparte en association avec l'insuline detemir a amélioré de façon significative la maîtrise de la glycémie comparativement à un traitement basé sur l'insuline humaine ordinaire et l'insuline NPH. Après 18 semaines de traitement, les taux moyens d'A1c étaient respectivement de  $7,88 \pm 0,05 \%$  et de  $8,11 \pm 0,05 \%$  (IC à 95 % :  $-0,34$  à  $-0,10$ ,  $p < 0,001$ ). De plus, la moyenne générale de la glycémie postprandiale était significativement moins élevée avec l'association insuline asparte/insuline detemir qu'avec l'association insuline humaine ordinaire/insuline NPH ( $7,81$  mmol/L contre  $7,87$  mmol/L;  $p < 0,001$ ), avec une variabilité intra-individuelle de la glycémie significativement moindre ( $p < 0,001$ ). L'amélioration de la maîtrise de la glycémie était accompagnée d'une baisse significative du risqué d'épisodes d'hypoglycémie nocturnes (le risque relatif a diminué de 55 %; IC à 95 % :  $0,35$  à  $0,58$ ;  $p < 0,001$ ) et du poids corporel ( $p < 0,001$ ).

**Hypoglycémie :** Dans le cadre d'une étude multinationale croisée, à double insu, à répartition aléatoire et d'une durée de 16 semaines, menée chez des patients atteints de diabète de type 1 ( $n = 156$ , A1c  $\leq 9,0 \%$ ), la fréquence des épisodes d'hypoglycémie majeure nocturnes était 72 % plus faible avec l'insuline asparte qu'avec l'insuline humaine ordinaire ( $0,067$  contre  $0,225$  épisode/mois, risque relatif de  $0,28$  [IC à 95 % :  $0,13$  à  $0,59$ ];  $p = 0,001$ ). L'insuline NPH était utilisée comme insuline basale et administrée une ou deux fois par jour, selon les besoins. En outre, l'insuline asparte a réduit de façon significative (de 7 %) la fréquence des épisodes d'hypoglycémie mineure comparativement à l'insuline humaine ordinaire ( $2,98$  contre  $3,186$  épisodes/mois, risque relatif de  $0,93$  [IC à 95 % :  $0,87$  à  $1,00$ ];  $p = 0,048$ ). Par contre, la différence entre les fréquences des épisodes d'hypoglycémie majeure n'est pas significative. L'insuline asparte a permis de réduire la fréquence des épisodes d'hypoglycémie tout en assurant une maîtrise glycémique globale. Le taux moyen d'A1c est demeuré constant, soit 7,69 % pour l'insuline asparte et 7,65 % pour l'insuline humaine ordinaire (NS). L'insuline asparte a également permis d'obtenir des valeurs de glycémie significativement moins élevées qu'avec l'insuline humaine ordinaire 90 minutes après le déjeuner ( $p = 0,0001$ ) et 90 minutes après le souper ( $p = 0,023$ ).

Dans une autre étude ( $n = 1\ 065$ ), nettement moins de patients (inférieur de 62 %) ont présenté une hypoglycémie nocturne majeure avec l'insuline asparte qu'avec l'insuline humaine ordinaire (1,3 contre 3,4 % des patients,  $p < 0,005$ ).

## 18 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE – MÉDICAMENT BIOLOGIQUE DE RÉFÉRENCE

### PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

#### Données animales

L'activité biologique de l'insuline asparte a été évaluée *in vivo* chez la souris, le lapin et le porc, et *in vitro* au moyen d'un dosage dans des cellules adipeuses libres.

Au cours d'une étude comparative de l'activité hypoglycémiant de l'insuline asparte et de l'insuline humaine chez la souris ob/ob diabétique, l'insuline asparte a diminué une hyperglycémie modérée à un degré semblable à celui d'une dose équimolaire d'insuline humaine.

L'activité molaire de l'insuline asparte a été comparée à celle de l'insuline humaine standard à l'aide du dosage de la glycémie chez la souris selon la pharmacopée européenne et chez le lapin selon la pharmacopée des États-Unis. Chez la souris, l'activité de trois lots différents d'insuline asparte a été de 104,4 % (IC à 95 % : 96,1 à 113,4 %), 105,4 % (93,8 à 118,3 %) et 104,8 % (94,3 à 116,5 %) relativement à la première norme internationale pour l'insuline humaine. Ainsi, l'activité de l'insuline asparte n'est pas significativement différente de celle de l'insuline humaine selon le dosage de la glycémie chez la souris. L'activité molaire de l'insuline asparte est définie comme suit : 1 U = 6 nmol. Les estimations de l'activité de l'insuline asparte à l'aide du dosage de la glycémie chez le lapin équivalaient à celles obtenues chez la souris.

Des études menées chez le porc révèlent que des quantités équimolaires d'insuline asparte et d'insuline humaine ont des effets semblables sur la glycémie après une administration intraveineuse et que l'insuline asparte a un début d'action plus rapide après une administration sous-cutanée.

Un dosage biologique dans des cellules adipeuses libres a permis d'établir que l'activité de l'insuline asparte était de 102,7 % (intervalle de confiance à 95 % : 99,6 à 105,8 %) relativement à celle de l'insuline humaine standard. Ainsi, l'activité de l'insuline asparte n'est pas significativement différente de celle de l'insuline humaine dans les cellules adipeuses libres.

Les dosages biologiques effectués démontrent que l'activité de l'insuline asparte est égale à celle de l'insuline humaine

Des études cardiovasculaires effectuées chez des rats et des porcs anesthésiés, un éventail d'essais standard sur le comportement et sur la fonction des organes et des études d'interaction ont été menés. Les doses utilisées chez les rongeurs étaient jusqu'à 100 fois supérieures à la dose thérapeutique prévue de 1 U/kg pour l'humain. Chez le chat et le porc, la dose la plus élevée était 4 fois supérieure à la dose thérapeutique humaine prévue, à cause de la plus grande sensibilité de ces espèces.

<b>Test</b>	<b>Insuline aspartate/ Insuline humaine (IH)</b>	<b>Résultats</b>
Test d'observation Irwin chez la souris	1,10 or 100 U/kg IV, IH 100 UI/kg IV	Aucune différence n'a été observée par rapport à l'insuline humaine
Activité locomotrice chez le rat	1,10 or 100 U/kg IV, IH 100 U/kg IV	Aucun effet constant
Performance au test de la tige tournante chez la souris	1,10 or 100 U/kg IV, IH 100 IU/kg IV	Aucun effet
Temps de sommeil provoqué par l'hexobarbital, chez la souris	1,10 or 100 U/kg i.v. IH 100 UI/kg IV	Aucune différence n'a été observée par rapport à l'insuline humaine
Temps de sommeil provoqué par l'éthanol chez la souris	1,10 or 100 U/kg IV, IH 100 UI/kg IV	Aucune différence n'a été observée par rapport à l'insuline humaine
Activité anticonvulsivante chez la souris	1,10 or 100 U/kg IV, IH 100 UI/kg IV	Aucun effet
Activité pro-convulsivante chez la souris	1,10 or 100 U/kg IV, IH 100 UI/kg IV	Aucun effet
Effet analgésique sur les contorsions provoquées par l'acide acétique	1,10 or 100 U/kg IV, IH 100 UI/kg IV	Aucun effet
Effets sur la température corporelle	1,10 or 100 U/kg IV, IH 100 UI/kg IV	Aucun effet
Iléon isolé du cobaye	3,6, 36 ou 360 mU/ml IH: 360 mUI/ml	Aucun effet
Système nerveux autonome chez le chat anesthésié	0,4, 1,0 and 4,0 U/kg IV, IH : 0,4, 1,0 and 4,0 UI/kg IV	Aucune différence n'a été observée par rapport à l'insuline humaine
Systèmes cardiovasculaire et respiratoire chez le rat anesthésié	1,10 et 100 U/kg IV, IH : 1,10 et 100 UI/kg IV	Aucun effet
Systèmes cardiovasculaire et respiratoire chez le porc anesthésié	0,4, 1,0 et 4,0 U/kg IV. IH : 0,4, 1,0 et 4,0 UI/kg IV	Aucune différence n'a été observée par rapport à l'insuline humaine
Motilité gastro-intestinale chez la souris	1,10 ou 100 U/kg	Aucun effet

Test	Insuline aspartate/ Insuline humaine (IH)	Résultats
	IV, IH 100 UI/kg IV	
Fonctionnement rénal chez le rat	1,10 ou 100 U/kg IV, IH 100 UI/kg IV	Aucun effet en général

Aucune différence significative n'a été relevée lors d'une étude sur la pharmacocinétique chez des patients atteints du diabète de type 2. Aucune différence significative sur le plan de l'efficacité, mesurée par l'A1c, n'a été observée entre les deux sexes lors d'une étude portant sur des patients atteints du diabète de type 1.

Aucune différence d'efficacité en ce qui a trait à la maîtrise de la glycémie, mesurée par l'A1c, ou d'innocuité en ce qui a trait aux effets indésirables n'a été relevée entre les patients afro-américains, hispaniques et de race blanche.

## TOXICOLOGIE

### Toxicité aiguë :

Tableau 5 : Résultats des études sur la toxicité aiguë de l'insuline aspartate

Espèce, souche, voie d'administration	(M+F) Animaux par groupe	Doses (U/kg)	Résultats
Souris NMRI, SC	5 + 5	0, 62,5, 250, 1 000, 4 000	Dose non mortelle la plus élevée : 4 000 U/kg chez les mâles et 250 U/kg chez les femelles.
Souris, CD1, SC	5 + 5	0, 62,5, 250, 1 000, 4 000	Dose non mortelle la plus élevée : 4 000 U/kg
Souris, NMRI, IV	5 + 5	0, 62,5, 250, 1 000, 4 000	Dose non mortelle la plus élevée : 4 000 U/kg chez les mâles et 1 000 U/kg chez les femelles
Rat, S.D. SC	5 + 5	0, 62,5, 250, 1 000, 4 000	Dose non mortelle la plus élevée : 4 000 U/kg
Rat, S.D. SC	5 + 5	0, 62,5, 250, 1 000, 2 000.	Dose non mortelle la plus élevée : 2 000 U/kg
Rat, S.D. SC	5 + 5	0, 62,5, 250, 1 000, 4 000	Dose non mortelle la plus élevée : 4 000 U/kg
Rat, S.D. IV	5 + 5	0, 62,5, 250, 1 000, 4 000	Dose non mortelle la plus élevée : 4 000 U/kg
Chien, beagle,	1 + 1	4, 8, 16, 32, 64	Dose non mortelle la plus

Espèce, souche, voie d'administration	(M+F) Animaux par groupe	Doses (U/kg)	Résultats
SC.		64 ancien processus	élevée : 64 U/kg. À part l'hypoglycémie, aucun signe ou changement associé au traitement

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

### Toxicité à long terme :

Tableau 6 : Résultats des études sur la toxicité à long terme de l'insuline asparte

Espèce	Souche	Nombre de groupes et d'animaux par groupe	Voie d'administration	Durée (semaines)	Dose (U/kg/jour)	Résultats
Rat	Sprague-Dawley	5 groupes 10 M et 10 F/groupe, groupe principal 9 M et 9 F/groupe, groupes satellites 5 M et 5 F dans les groupes 1, 4 et 5 pour l'évaluation de la réversibilité	SC	4 semaines + 4 semaines de récupération dans les groupes 1, 4 et 5	0, 5, 25, 100 + 100	Hypoglycémie, augmentation de la consommation alimentaire et du gain pondéral. Aucune observation imprévue.
Rat	Sprague-Dawley	4 groupes 10 M et 10 F	SC	4 semaines	0, 12.5, 50, 200	Hypoglycémie. Aucune observation imprévue.
Rat	Mol: WIST	4 groupes 15 M et 15 F	SC	13 semaines	0, 12.5, 50, 200	Hypoglycémie, augmentation du gain pondéral. Aucune observation

Espèce	Souche	Nombre de groupes et d'animaux par groupe	Voie d'administration	Durée (semaines)	Dose (U/kg/jour)	Résultats
						imprévue.
Rat	Sprague-Dawley	4 groupes 32 M et 32 F groupes satellites compris	SC	52 semaines	<p><b>Doses élevées</b> 100, 2 fois par jour durant 24 semaines; 50, 2 fois par jour pour les semaines 25 à et 26; 100, une fois par jour pour les semaines 27 à 37; 75, une fois par jour pour les semaines 38 à 52.</p> <p><b>Faibles doses</b> 5 et 25 U/kg, 2 fois par jour durant 26 semaines; 10 et 50, une fois par jour pour les semaines 27 à 52. Témoins.</p>	Hypoglycémie, augmentation de la consommation d'aliments et d'eau, et du gain pondéral. Excès de tumeurs mammaires chez les femelles recevant des doses élevées
Rat	Sprague-Dawley	4 groupes 20 F	SC	52 semaines	200 pour chaque substance médicamenteuse. Insuline aspartate, insuline humaine, témoin.	Incidence de tumeurs mammaires plus élevée dans le groupe sous insuline aspartate que dans le groupe témoin, mais égale à celle du groupe sous insuline humaine.
Chien	Beagle	4 groupes 3 M et 3 F par groupe,	SC	4 semaines (+ 4 semaines de récupération)	0, 0,25, 0,5, 1,0 deux fois par jour	Hypoglycémie. Aucune observation imprévue.

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

### Cancérogénicité

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

### Mutagénicité

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

## 19 MONOGRAPHIES DE PRODUITS DE RÉFÉRENCE

1. NovoRapid® (Solution injectable, 100 Unités / mL), no de contrôle 251029, Monographie de produit, Novo Nordisk Canada Inc. Le 12 août, 2021



## RENSEIGNEMENTS POUR LES PATIENTS SUR LE MÉDICAMENT

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

#### **Kirsty<sup>MC</sup> Insuline asparte injectable**

Veillez lire le présent feuillet attentivement avant de commencer à prendre Kirsty<sup>MC</sup> et chaque fois que vous renouvelez l'ordonnance. Ce feuillet n'est qu'un résumé et ne donne donc pas tous les renseignements au sujet de ce médicament. Parlez à votre professionnel de la santé de votre état de santé et de votre traitement, et demandez-lui si de nouveaux renseignements sont disponibles au sujet de Kirsty<sup>MC</sup>.

Kirsty<sup>MC</sup> est un médicament biologique biosimilaire (biosimilaire) du médicament biologique de référence NovoRapid. Un biosimilaire est autorisé en fonction de sa similarité à un médicament biologique de référence dont la vente est déjà autorisée.

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

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

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

- L'hypoglycémie est l'effet indésirable le plus fréquent de l'insulinothérapie, y compris de Kirsty<sup>MC</sup>.
- Une réaction hypoglycémique ou hyperglycémique qui n'est pas prise en charge peut entraîner un évanouissement, un coma et même la mort.
- On recommande à tous les patients diabétiques de surveiller leur glycémie.
- Tout changement d'insuline doit être effectué avec prudence et uniquement sous surveillance médicale. Il est possible que la dose doive être modifiée.
- Kirsty<sup>MC</sup> doit être administré juste avant les repas en raison de sa rapidité d'action (le début du repas ne doit pas avoir lieu plus de 5 à 10 minutes après l'injection) (consultez la section « Comment prendre Kirsty<sup>MC</sup> »).
- N'injectez jamais l'insuline directement dans une veine.
- Kirsty<sup>MC</sup> ne doit être utilisé que s'il est limpide et incolore.

#### **Pour quoi Kirsty<sup>MC</sup> est-il utilisé?**

- Le traitement des patients atteints de diabète sucré qui ont besoin d'insuline pour maîtriser l'hyperglycémie.

#### **Comment Kirsty<sup>MC</sup> agit-il?**

Kirsty<sup>MC</sup> est un analogue de l'insuline utilisé pour traiter le diabète. Kirsty<sup>MC</sup> commence à faire baisser votre glycémie 10 à 20 minutes après son administration. Son effet maximal se situe entre 1 et 3 heures, et la durée de son effet est de 3 à 5 heures. En raison de sa courte durée d'action, Kirsty<sup>MC</sup> devrait normalement être utilisé avec des préparations d'insuline à action intermédiaire ou à action prolongée.

### **Quels sont les ingrédients de Kirsty<sup>MC</sup>?**

Ingrédient médicinal : L'ingrédient actif de Kirsty<sup>MC</sup> est l'insuline asparte.

Ingrédients non médicinaux : Hydrogénophosphate disodique dihydrate; glycérol; métacrésol; phénol; chlorure de sodium; eau pour injection et chlorure de zinc. Acide chlorhydrique et hydroxyde de sodium pour ajuster le pH.

### **Kirsty<sup>MC</sup> est offert sous les formes posologiques suivantes :**

- Kirsty<sup>MC</sup> fiole de 10 mL
- Kirsty<sup>MC</sup> stylo prérempli de 3 mL

### **N'utilisez pas Kirsty<sup>MC</sup> si :**

- Vous sentez venir une réaction hypoglycémique (taux de sucre trop bas). (Consultez la section « Quels sont les effets secondaires possibles de Kirsty<sup>MC</sup>? » pour obtenir de plus amples renseignements sur l'hypoglycémie).
- Vous êtes allergique (hypersensible) à l'insuline asparte, au métacrésol ou à tout autre ingrédient que contient cette insuline. Guettez l'apparition de signes d'une réaction allergique (consultez la section « Quels sont les effets secondaires possibles de Kirsty<sup>MC</sup>? »).
- Le bouchon de protection est lâche ou absent. Chaque fiole est munie d'un bouchon protecteur inviolable en plastique. Si vous constatez que le bouchon n'est pas en parfait état, retournez la fiole à votre fournisseur.
- L'insuline n'a pas été entreposée correctement ou a été congelée (consultez la section « Comment conserver Kirsty<sup>MC</sup> »).
- L'insuline n'a pas une apparence limpide et incolore.

Par mesure de précaution, ayez toujours avec vous une seringue de rechange et de l'insuline additionnelle au cas où vous perdriez ou endommageriez votre dispositif d'injection d'insuline.

**Consultez votre professionnel de la santé avant de prendre Kirsty<sup>MC</sup>, afin de réduire la possibilité d'effets secondaires et pour assurer la bonne utilisation du médicament. Mentionnez à votre professionnel de la santé tous vos problèmes de santé, notamment si :**

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

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

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

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

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

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

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

#### **Autres mises en garde que vous devriez connaître :**

- Vous pourriez présenter une réaction allergique grave très rare à Kirsty ou à un de ses ingrédients (appelée réaction allergique généralisée). Voir aussi la mise en garde sous « N'utilisez pas Kirsty si ».
- **Changements cutanés au point d'injection** : On doit faire la rotation du point d'injection pour aider à prévenir les changements du tissu lipidique sous la peau, comme l'épaississement de la peau, le rétrécissement de la peau ou les bosses sous la peau. L'insuline pourrait ne pas bien fonctionner si vous l'injectez dans une zone avec des bosses, des creux ou un épaississement cutané. Parlez avec votre professionnel de la santé de tout changement que vous pourriez remarquer au point d'injection. Dîtes à votre professionnel de la santé que vous injectez présentement dans ces zones

affectées avant de commencer à injecter dans une autre zone. Un changement soudain de point d'injection peut entraîner une hypoglycémie. Votre professionnel de la santé pourrait vous demander de surveiller plus étroitement votre glycémie; il pourrait aussi ajuster la dose de votre insuline ou des autres médicaments antidiabétiques que vous prenez.

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

**Les médicaments suivants pourraient interagir avec Kirsty<sup>MC</sup> :**

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

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

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

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

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

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

Les bêta-bloquants (utilisés pour traiter l'hypertension) peuvent affaiblir ou supprimer les

symptômes qui vous aident à reconnaître une hypoglycémie.

### **Comment prendre Kirsty<sup>MC</sup> :**

Kirsty<sup>MC</sup> est conçu pour être injecté sous la peau (par voie sous-cutanée).

La fiole de 10 mL de Kirsty<sup>MC</sup> peut également être utilisée pour la perfusion continue à l'aide de systèmes de pompe. Des professionnels de la santé peuvent également administrer Kirsty<sup>MC</sup> par voie intraveineuse sous la supervision étroite d'un médecin.

Alternez toujours les points d'injection dans une même région pour éviter la formation de bosses (consultez la section « Quels sont les effets secondaires possibles de Kirsty<sup>MC</sup>? »). Les endroits du corps les plus appropriés pour les injections sont l'avant des cuisses, la partie avant de la taille (abdomen), le haut des bras ou les fesses. L'insuline agira plus rapidement si vous l'injectez dans la partie avant de la taille.

Vous devez mesurer régulièrement votre glycémie.

Discutez de vos besoins en insuline avec votre médecin et votre infirmière éducatrice en diabète. Ne changez pas d'insuline à moins que votre médecin vous dise de le faire. Suivez attentivement leurs conseils. Le présent feuillet ne présente que des directives d'ordre général. Si votre médecin vous a fait changer de type ou de marque d'insuline, il devra peut-être ajuster votre dose.

Kirsty<sup>MC</sup> doit être administré juste avant les repas en raison de sa rapidité d'action (le début du repas ne doit pas avoir lieu plus de 5 à 10 minutes après l'injection). Si nécessaire, Kirsty<sup>MC</sup> peut être administré immédiatement après le repas plutôt qu'avant celui-ci.

### **Avant d'utiliser Kirsty<sup>MC</sup>**

- Vérifiez l'étiquette pour vous assurer qu'il s'agit du bon type d'insuline.
- Enlevez le bouchon de protection
- Utilisez toujours une aiguille neuve pour chaque injection afin d'éviter toute contamination
- Vous ne devez pas partager les aiguilles et les seringues. Ne pas réutiliser ni partager les aiguilles avec une autre personne, y compris les membres de votre famille. Vous pourriez leur transmettre une infection ou en contracter une de leur part.
- Le stylo prérempli Kirsty<sup>MC</sup> ne convient qu'aux injections sous la peau (injections sous-cutanées). Si vous devez vous injecter votre insuline autrement, parlez-en avec votre médecin.

Utilisez toujours votre insuline et ajustez votre dose exactement comme vous l'a indiqué votre médecin. Vérifiez auprès de votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmière en cas de doute.

### **Si vous utilisez seulement un type d'insuline (fiole)**

- aspirez dans la seringue une quantité d'air égale à la dose d'insuline nécessaire. Injectez l'air dans la fiole.
- Retournez la fiole et la seringue à l'envers et aspirez la bonne dose d'insuline dans la seringue. Retirez l'aiguille de la fiole. Expulsez l'air de la seringue et vérifiez que vous

avez la bonne dose.

### **Méthode d'injection de cette insuline [fiole]**

- Pincez votre peau entre deux doigts, poussez l'aiguille dans le pli de peau et injectez l'insuline sous la peau.
- Laissez l'aiguille sous la peau pendant au moins 6 secondes afin d'être certain d'avoir administré la totalité de la dose.
- Jeter l'aiguille après chaque injection

### **Administration à l'aide d'une pompe à perfusion continue (fiole) :**

Kirsty<sup>MC</sup> ne doit jamais être mélangé à une autre insuline lorsqu'il est administré à l'aide d'une pompe.

Suivez les instructions et les recommandations de votre médecin concernant l'administration de Kirsty<sup>MC</sup> à l'aide d'une pompe. Avant d'utiliser Kirsty<sup>MC</sup> avec une pompe, vous devez recevoir des instructions complètes sur son utilisation ainsi que des renseignements sur les mesures à prendre en cas de maladie, d'hyperglycémie ou d'hypoglycémie, ou de défaillance de la pompe.

- Avant d'insérer l'aiguille, lavez vos mains et la peau entourant le point d'injection à l'eau et au savon pour éviter une infection.
- Lorsque vous remplissez un nouveau réservoir, assurez-vous qu'il ne reste aucune grosse bulle d'air dans la seringue ou la tubulure.
- Le nécessaire à perfusion (tubulure et aiguille) doit être changé conformément aux instructions fournies avec le nécessaire à perfusion.

Pour tirer profit de la perfusion d'insuline et détecter une éventuelle défaillance de la pompe à insuline, il est recommandé de mesurer votre glycémie régulièrement.

### **Que faire en cas de défaillance de la pompe à insuline**

Vous devez toujours avoir une insuline de rechange à injecter sous la peau en cas de défaillance de la pompe à insuline.

### **Méthode d'injection de cette insuline [stylo prérempli]**

- Kirsty<sup>MC</sup> est destiné à l'injection sous la peau (sous-cutanée). Vous ne devez jamais vous injecter directement dans une veine (intraveineuse) ou dans un muscle (intramusculaire). Utilisez la technique d'injection recommandée par votre professionnel de santé.
- Laissez l'aiguille sous la peau pendant au moins six secondes. Maintenez le bouton-poussoir complètement enfoncé jusqu'au retrait de l'aiguille, afin de vous assurer que l'injection est effectuée correctement et de limiter le risque d'écoulement de sang dans l'aiguille ou le réservoir d'insuline.
- Après chaque injection, assurez-vous d'enlever l'aiguille et de la jeter. Sinon, un changement de température pourrait causer une fuite de liquide.

### **Surdose :**

Si vous croyez avoir pris trop de Kirsty<sup>MC</sup>, 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 aucun symptôme.

### **Causes d'une hypoglycémie :**

Vous êtes en état d'hypoglycémie lorsque votre glycémie devient trop faible.

Cela peut se produire :

- Si vous prenez trop d'insuline.
- Si vous ne mangez pas suffisamment ou si vous sautez un repas.
- Si vous faites plus d'exercice que d'habitude.

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

Si vous présentez l'un ou l'autre de ces symptômes, ingérez quelques comprimés de glucose ou une collation riche en sucre (bonbons, biscuits, jus de fruits), puis reposez-vous. Ne prenez aucune insuline si les symptômes précurseurs d'une hypoglycémie se manifestent. Par précaution, ayez toujours avec vous des comprimés de glucose, des bonbons, des biscuits ou du jus de fruits.

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

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

### **Utilisation de glucagon**

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

### **Causes d'une hyperglycémie :**

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

Cela peut se produire :

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

- Si vous faites moins d'exercice que d'habitude.

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

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

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

### Quels sont les effets secondaires possibles de Kirsty<sup>MC</sup>?

En prenant Kirsty<sup>MC</sup>, vous pourriez ressentir des effets secondaires autres que ceux énumérés dans cette liste. Si vous ressentez des effets secondaires non énumérés ici, contactez votre professionnel de la santé.

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

<b>Effets secondaires graves et mesures à prendre</b>			
<b>Symptôme / effet</b>	<b>Consultez votre professionnel de la santé</b>		<b>Cessez de prendre des médicaments et obtenez de l'aide médicale immédiatement</b>
	<b>Seulement si l'effet est grave</b>	<b>Dans tous les cas</b>	
<b>MOINS COURANTS</b> (1 à 10 utilisateurs sur 1 000)			
Signes d'allergie de l'urticaire et des éruptions cutanées peuvent apparaître.		√	√
Troubles de la vue : perturbation de la vision lors de l'initiation du traitement (temporaire).	√		
Changements au point d'injection (lipodystrophie) : Lipoatrophie ou lipohypertrophie.		√	



Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme / effet	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez de prendre des médicaments et obtenez de l'aide médicale immédiatement
	Seulement si l'effet est grave	Dans tous les cas	
Enflure des articulations : Lorsque vous commencez à prendre de l'insuline, une rétention d'eau peut causer de l'enflure autour des chevilles et des autres articulations. Cette enflure disparaît rapidement.	.√		
Rétinopathie diabétique (changements du fond de l'œil) : Si vous souffrez de rétinopathie diabétique et que votre glycémie s'améliore très rapidement, la rétinopathie pourrait s'aggraver.		√	
<b>RARE</b> (chez moins de 1 utilisateur sur 10 000)			
Neuropathie douloureuse (douleur névralgique) : Si votre glycémie s'améliore très rapidement, vous pourriez ressentir de la douleur névralgique. On appelle cette condition neuropathie douloureuse aiguë et celle-ci est généralement passagère.	√		
<b>FRÉQUENCE INCONNUE</b>			
Amylose cutanée : bosses sous la peau.		√	

Si l'un de ces effets secondaires s'aggrave ou si vous constatez l'apparition d'effets secondaires non mentionnés dans ce feuillet, veuillez en informer votre médecin, votre infirmière éducatrice en diabète ou votre pharmacien.

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

Vous pouvez déclarer les effets secondaires soupçonnés d'être associés à l'utilisation d'un produit de santé à Santé Canada en :

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

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

#### **Entreposage :**

Garder hors de la portée et de la vue des enfants. Gardez Kirsty<sup>MC</sup> à l'abri de la chaleur ou de la lumière.

N'utilisez pas Kirsty<sup>MC</sup> après la date de péremption indiquée sur l'étiquette et l'emballage.

#### **Fiole de 10 mL :**

**Avant l'ouverture :** Conserver au réfrigérateur, soit entre 2 °C et 8 °C, loin de l'élément réfrigérant. Ne pas congeler. Entreposer à l'abri de la lumière.

**Lors de l'utilisation ou lorsque transporté à titre de rechange :** Conserver en-deçà de 30 °C. Le produit peut être conservé pendant un maximum de 4 semaines. Ne le réfrigérez pas et ne le congelez pas.

Ne jetez pas Kirsty<sup>MC</sup> dans les eaux usées ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien quelle est la façon adéquate d'éliminer les médicaments dont vous n'avez plus besoin. Ces mesures permettront de protéger l'environnement.

#### **Stylo préremplis :**

**Avant l'ouverture :** Les stylo préremplis de Kirsty<sup>MC</sup> qui ne sont pas utilisés doivent être conservés au réfrigérateur, à une température entre 2 °C et 8 °C, loin de l'élément réfrigérant. Ne les congelez pas.

**Lors de l'utilisation ou lorsque transporté à titre de rechange :** Vous pouvez transporter

vosre stylo prérempli Kirsty<sup>MC</sup> avec vous et le conserver à une température inférieure à 30 °C. Vous pouvez aussi le conserver au réfrigérateur (entre 2 °C et 8 °C) pendant un maximum de quatre semaines. Si vous le conservez au réfrigérateur, placez-le loin de l'élément réfrigérant. Ne le congelez pas.

Après 4 semaines, même s'il reste de l'insuline dedans, le stylo prérempli Kirsty<sup>MC</sup> que vous utilisez doit être jeté. N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption figurant sur l'étiquette.

### **Ce à quoi ressemble Kirsty<sup>MC</sup> et contenu de l'emballage**

Kirsty<sup>MC</sup> se présente sous la forme d'une solution aqueuse, limpide et incolore, fournie dans un emballage contenant une fiole de 10 mL.

Les stylos préremplis Kirsty<sup>MC</sup> contiennent une solution aqueuse limpide et incolore; ils sont offerts en boîtes de 1 stylo prérempli (1 x 3 mL) et en boîtes de 5 stylos préremplis (5 x 3 mL).

Un mL contient 100 U (unités) d'insuline asparte.

Une fiole contient 10 mL d'insuline asparte, soit 1 000 U.

Un stylo prérempli contient 3 mL d'insuline asparte, soit 300 U.

### **Pour en savoir davantage au sujet de Kirsty<sup>MC</sup> :**

- Communiquer avec votre professionnel de la santé.
- Lire la monographie de produit intégrale rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme également les renseignements pour les patients sur le médicament. Ce document est publié sur le site <https://www.canada.ca/fr/sante-canada.html>, le site web de l'importateur [www.mylan.ca](http://www.mylan.ca), ou en téléphonant le 1-844-596-9526.

Le présent dépliant a été rédigé par Biocon Sdn. Bhd.

Dernière révision : 11 mai 2023

### **Mode d'emploi :**

#### **Kirsty<sup>MC</sup> stylo prérempli**

**Veillez lire attentivement les instructions qui suivent avant d'utiliser le stylo prérempli Kirsty<sup>MC</sup>.** Si vous ne suivez pas bien les instructions, vous risquez d'injecter une quantité d'insuline trop élevée ou trop faible, ce qui peut entraîner une hyperglycémie ou une hypoglycémie.

**N'utilisez pas le stylo si vous n'avez pas reçu une formation appropriée de la part de votre médecin ou de votre infirmière. Si vous êtes aveugle ou si votre vue est mauvaise et que vous ne pouvez pas lire le sélecteur de dose sur le stylo, n'utilisez pas ce stylo sans aide. Obtenez de l'aide auprès d'une personne avec une bonne vision qui est formée pour utiliser le stylo prérempli.**

Le stylo prérempli Kirsty<sup>MC</sup> est un stylo prérempli d'insuline muni d'un sélecteur de dose. Vous

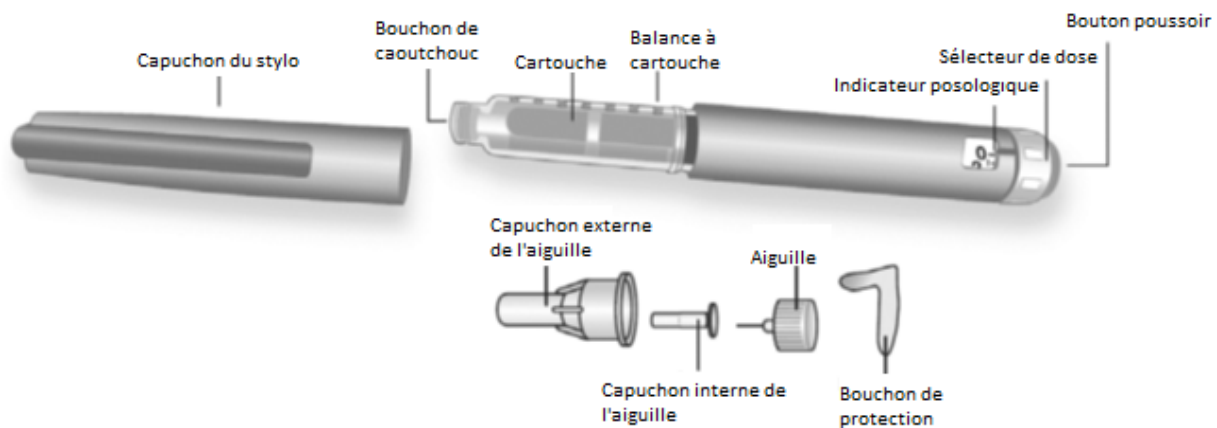
pouvez choisir des doses de 1 à 80 unités en incréments d'une unité.

Les grosseurs d'aiguilles compatibles avec ce stylo :

- 31G, 5 mm
- 32G, 4 mm
- 34G, 4mm

En guise de mesure préventive, transportez toujours un dispositif de rechange au cas où vous perdriez ou endommageriez votre stylo prérempli Kirsty<sup>MC</sup>.

### Stylo prérempli Kirsty<sup>MC</sup>



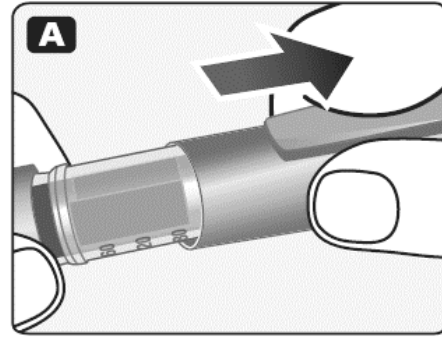
### Préparation de votre stylo prérempli Kirsty<sup>MC</sup>

**Lavez vos mains avant d'utiliser le stylo.**

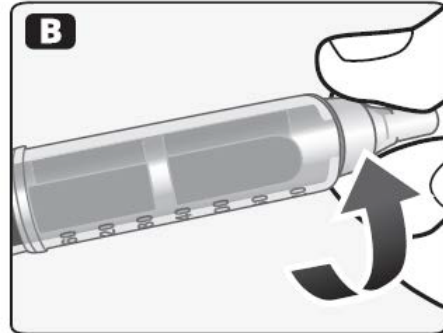
**Vérifiez le nom (Kirsty) sur l'étiquette de votre stylo bleu avec bouton orange pour vous assurer qu'il contient le bon type d'insuline.** Cette vérification est particulièrement importante si vous vous injectez plus d'un type d'insuline. Si vous prenez le mauvais type d'insuline, vous pourriez présenter une hyperglycémie ou une hypoglycémie.

Assurez-vous que l'insuline contenue dans votre stylo Kirsty<sup>MC</sup> est limpide, incolore et exempte de particules. Sinon, n'utilisez pas le stylo.

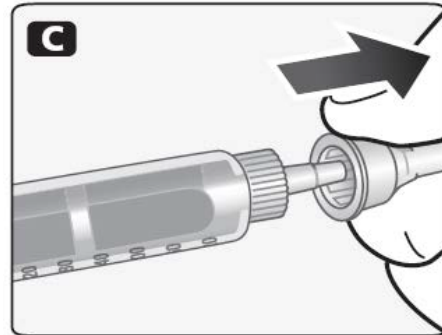
**A.** Retirez le capuchon du stylo.  
Essuyez le bouchon de caoutchouc avec un tampon d'alcool.



**B.** Enlevez la languette de papier d'une nouvelle aiguille jetable.  
Vissez l'aiguille solidement sur votre stylo prérempli Kirsty<sup>MC</sup> en la tenant bien droite.

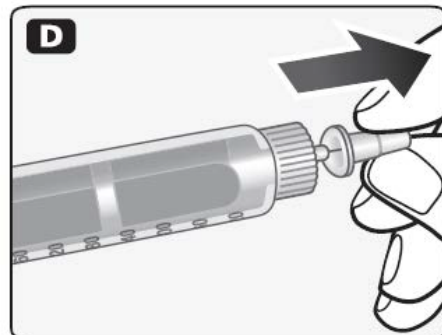


**C.** Retirez le capuchon externe de l'aiguille et conservez-le pour plus tard.



**D.** Retirez le capuchon interne de l'aiguille et jetez-le.

N'essayez jamais de remettre le capuchon interne de l'aiguille en place. Vous risquez de vous piquer avec l'aiguille.



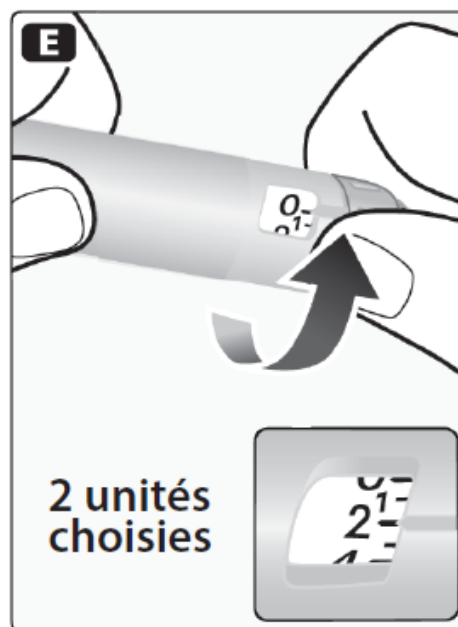
**⚠** Utilisez toujours une aiguille neuve lors de chaque injection. Cette mesure de précaution réduit le risque de contamination, d'infection, de fuite d'insuline, d'obstruction de l'aiguille et de dose inexacte.

**⚠** Faites attention de ne pas courber ou endommager l'aiguille avant l'utilisation.

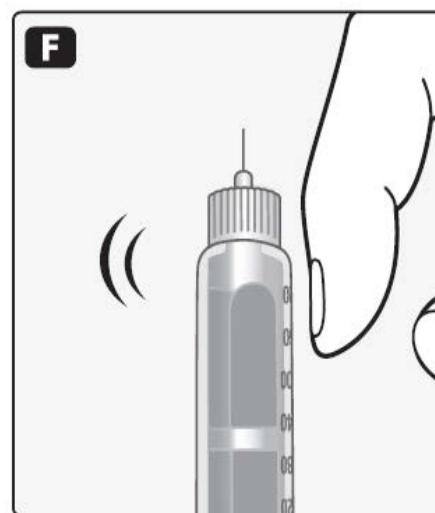
### Vérification de l'écoulement de l'insuline

**Avant chaque injection, de petites quantités d'air pourraient s'accumuler dans la cartouche pendant l'utilisation normale. Afin d'éviter l'injection d'air et assurer l'administration de la bonne dose :**

**E.** Tournez le sélecteur de dose pour sélectionner 2 unités.



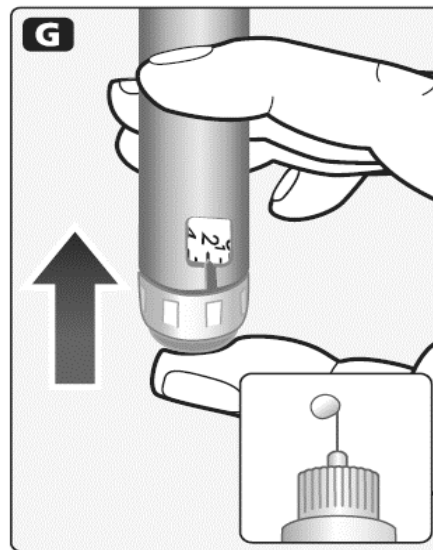
**F.** Tenez votre stylo prérempli Kirsty<sup>MC</sup> à la verticale, l'aiguille pointée vers le haut. Tapotez doucement la cartouche avec votre doigt à quelques reprises pour faire remonter les bulles d'air dans la cartouche.



**G.** Avec l'aiguille toujours pointée vers le haut, appuyez sur le bouton-poussoir à l'aide de votre pouce jusqu'à ce que l'afficheur de dose revienne à « 0 ».

Une goutte d'insuline devrait apparaître au bout de l'aiguille. Si aucune goutte d'insuline n'apparaît, répétez la procédure un maximum de 6 fois.

Si vous n'observez toujours pas une goutte d'insuline au bout de l'aiguille, le stylo est défectueux. Vous devrez en utiliser un autre.



**⚠** Il faut toujours voir apparaître une goutte d'insuline au bout de l'aiguille avant d'effectuer l'injection. C'est pour vous assurer que la solution peut s'écouler de l'aiguille. Si aucune goutte n'apparaît, aucune insuline ne sera injectée, même si le sélecteur de dose change. Ceci pourra indiquer que l'aiguille est obstruée ou endommagée.

**⚠** Vérifiez toujours l'écoulement avant d'effectuer l'injection. Si vous ne vérifiez pas l'écoulement, vous risquez d'injecter une trop petite quantité d'insuline ou pas d'insuline du tout. Une telle situation peut entraîner une hyperglycémie.

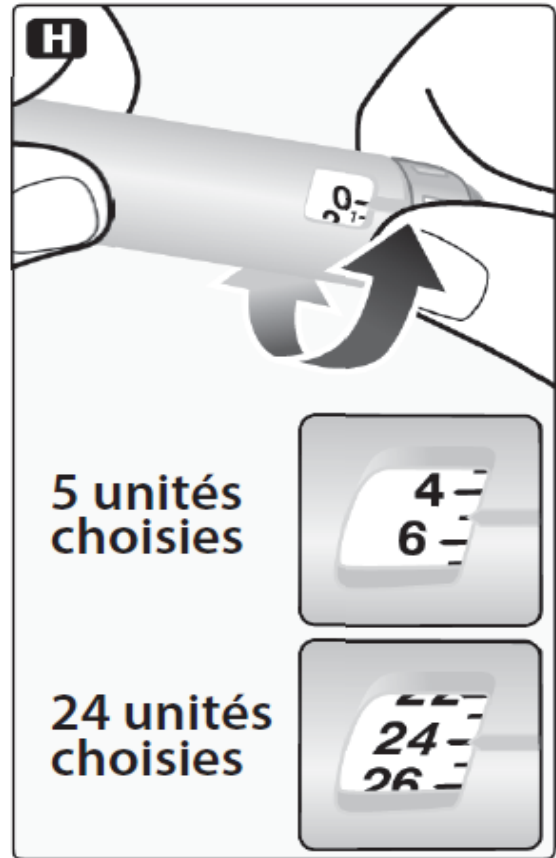
### **Sélection de la dose**

**Vérifiez si le sélecteur de dose est bien à « 0 ».**

**H.** Tournez le sélecteur de dose pour choisir le nombre d'unités que vous devez injecter.

La dose peut être corrigée à la hausse ou à la baisse en tournant le sélecteur de dose dans un sens ou dans l'autre jusqu'à ce que la dose voulue s'aligne avec l'indicateur. Lorsque vous tournez le sélecteur de dose, évitez de pousser sur le bouton-poussoir car de l'insuline pourrait s'écouler.

Vous ne pouvez pas choisir une dose qui dépasse que le nombre d'unités qu'il reste dans la cartouche.



**⚠** Utilisez toujours l'afficheur et l'indicateur de dose pour voir combien d'unités vous avez sélectionnées avant d'injecter l'insuline.

**⚠** Ne comptez pas les clics du stylo. Si vous sélectionnez et injectez la mauvaise dose, vous pourriez présenter une hyperglycémie ou une hypoglycémie. N'utilisez pas l'échelle d'insuline, car elle n'indique que la quantité approximative d'insuline restante dans le stylo.

### **Injection de la dose**

**Utilisez la technique d'injection que vous a montré votre médecin ou votre infirmière.**

Kirsty<sup>MC</sup> peut être injecté sous la peau (sous-cutanée) de votre ventre, vos fesses, le haut des cuisses ou le haut des bras.

Alternez toujours (faire la rotation) les points d'injection dans une même région. **N'utilisez pas** le même point d'injection pour chaque injection.



**I.** Insérez l'aiguille dans votre peau. Injectez la dose en appuyant à fond sur le bouton-poussoir jusqu'à ce que l'afficheur de dose revienne à « 0 ». Assurez-vous de n'appuyer sur le bouton-poussoir que lorsque vous êtes prêt à injecter.

Le fait de tourner le sélecteur de dose n'injectera pas d'insuline.

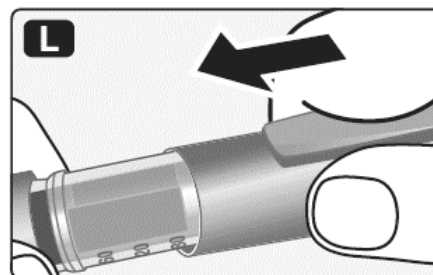
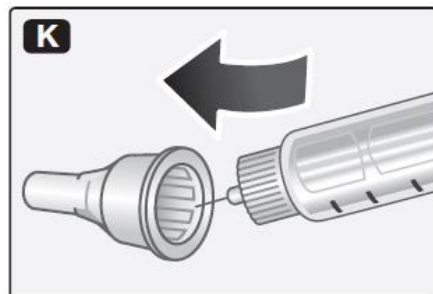
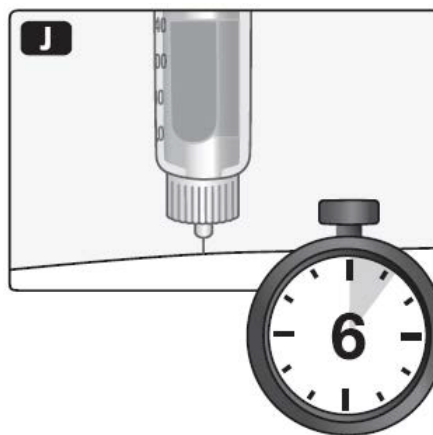
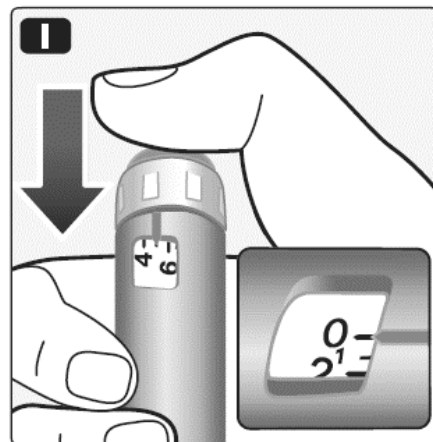
**J.** Laissez l'aiguille sous la peau pendant au moins 6 secondes afin d'être certain d'avoir administré la totalité de la dose. Retirez l'aiguille de la peau, et puis relâchez la pression sur le bouton-pression.

Après l'injection, assurez-vous que le sélecteur de dose retourne à « 0 ». Si le sélecteur de dose ne retourne pas à « 0 », la dose n'a pas été injectée en entier, ce qui peut entraîner une hyperglycémie.

**K.** Déposez le capuchon externe de l'aiguille sur une surface plane et insérez soigneusement l'aiguille à l'intérieur du capuchon. Ne touchez pas à l'aiguille. Une fois l'aiguille recouverte, appuyez sur le capuchon et dévissez l'aiguille. Retirez prudemment l'aiguille de votre stylo prérempli Kirsty<sup>MC</sup> après chaque injection.

**Jetez l'aiguille dans un collecteur d'aiguilles convenable.**

**L.** Remplacez le capuchon du stylo prérempli Kirsty<sup>MC</sup> et rangez le stylo sans que l'aiguille n'y soit fixée.



## Entretien du stylo

Votre stylo prérempli Kirsty<sup>MC</sup> doit être manipulé avec soin S'il est échappé, endommagé ou

écrasé, il y a risque de fuite d'insuline, ce qui pourrait mener à des doses inexactes pouvant entraîner une hyperglycémie ou une hypoglycémie.

Vous pouvez nettoyer l'extérieur de votre stylo prérempli Kirsty<sup>MC</sup> en l'essuyant avec un tampon médical.

Il ne faut pas tremper, laver ou lubrifier le stylo, car ça pourrait l'endommager.

Ne remplissez pas votre stylo prérempli Kirsty<sup>MC</sup>. Lorsque le stylo est vide, vous devez le jeter.

**Information importante :**

- Toujours avoir votre stylo en votre possession.
- Toujours avoir un autre stylo et de nouvelles aiguilles sous la main, en cas de perte ou de dommage.
- Toujours garder votre stylo et vos aiguilles hors de la vue et de la portée des autres, surtout des enfants.
- Ne jamais partager votre stylo ou vos aiguilles avec d'autres personnes. Ceci pourrait entraîner une infection croisée.
- Ne jamais partager votre stylo avec d'autres personnes. Votre médicament pourrait être nocif pour leur santé.
- Les soignants doivent être particulièrement prudents lorsqu'ils manipulent les aiguilles utilisées afin de réduire le risque de blessure par une aiguille et d'infection croisée.