

MONOGRAPHIE
Y COMPRIS LES RENSEIGNEMENTS POUR LES PATIENTS SUR LE
MÉDICAMENT

Fiasp[®]

insuline asparte injection

Solution, 100 unités/mL, administration par voie sous-cutanée

Norme interne

Agent antidiabétique

Novo Nordisk Canada Inc.
101-2476, Argentia Road
Mississauga (Ontario)
Canada, L5N 6M1

Date de révision :
09 février 2018

Numéro de contrôle : 211476

Table des matières

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ.....	3
RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT	3
DESCRIPTION.....	3
INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE.....	3
CONTRE-INDICATIONS	4
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	4
EFFETS INDÉSIRABLES	9
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	12
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION.....	13
SURDOSAGE.....	16
MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE.....	16
ENTREPOSAGE ET STABILITÉ.....	20
INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION	21
FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT	22
PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES.....	23
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES	23
ESSAIS CLINIQUES	23
PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE	29
TOXICOLOGIE	29
RÉFÉRENCES	30
PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LES PATIENTS SUR LE MÉDICAMENT..	31

Fiasp[®]
insuline asparte injection

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT

Voie d'administration	Forme posologique et concentration	Ingrédients non médicinaux cliniquement importants
Injection sous-cutanée	Solution injectable, 100 unités/mL	Phénol, métacrésol, glycérol, zinc (sous forme d'acétate de zinc), phosphate disodique dihydraté, arginine (sous forme de chlorhydrate de L-arginine), niacinamide (vitamine B ₃), acide chlorhydrique, hydroxyde de sodium et eau pour injection. <i>Pour obtenir la liste complète, voir la section Formes posologiques, composition et conditionnement.</i>

DESCRIPTION

Fiasp[®] est une préparation d'insuline asparte prandiale à action rapide. L'insuline asparte est un homologue de l'insuline humaine ordinaire (sauf que l'acide aminé proline est remplacé par l'acide aspartique à la position b28), et elle est produite au moyen d'une technique de l'ADN recombiné, avec *Saccharomyces cerevisiae*.

Fiasp[®] est une solution d'insuline asparte stérile, aqueuse, limpide et incolore.

INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE

Fiasp[®] (insuline asparte injection) est indiqué dans le traitement des patients adultes atteints de diabète sucré, qui ont besoin d'insuline prandiale pour maîtriser l'hyperglycémie (voir ESSAIS CLINIQUES).

En général, Fiasp[®] doit être utilisé dans le cadre d'un traitement par une insuline à action intermédiaire ou une insuline à action prolongée (en association avec la metformine dans le traitement du diabète de type 2, selon les recommandations) pour maintenir une maîtrise adéquate de la glycémie (voir les sections MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS et POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

Gériatrie (> 65 ans) :

Les données probantes sur l'utilisation de Fiasp[®] chez les patients âgés atteints de diabète de type 1 sont limitées. Chez les patients âgés atteints de diabète de type 2, aucune différence

globale n'a été observée sur les plans de l'efficacité et de l'innocuité entre les patients âgés et les patients adultes plus jeunes (voir la section MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Populations particulières).

Pédiatrie (< 18 ans) :

L'innocuité et l'efficacité de Fiasp® chez les enfants et les adolescents de moins de 18 ans n'ont pas été étudiées.

CONTRE-INDICATIONS

Fiasp® est contre-indiqué :

- durant les épisodes d'hypoglycémie (voir la section MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS);
- 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 la liste complète des ingrédients, consultez la section FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT.

Mises en garde et précautions importantes

- L'hypoglycémie est l'effet indésirable le plus fréquent des produits à base d'insuline. Elle peut survenir à différents moments, comme c'est le cas avec toutes les insulines. Tous les patients atteints de diabète sucré traités avec de l'insuline doivent donc surveiller leur glycémie (voir la section 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 de produit d'insuline doit être effectué avec prudence et uniquement sous surveillance médicale (voir la section POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).
- En raison de son début d'action rapide et de sa durée d'action plus courte, Fiasp® doit être injecté jusqu'à 2 minutes avant le début d'un repas. Lorsque nécessaire, Fiasp® peut être administré jusqu'à 20 minutes après le début du repas (voir les sections ESSAIS CLINIQUES ET POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).
- NE PAS diluer ou mélanger Fiasp® avec tout autre produit ou solution d'insuline, à l'exception de liquides pour perfusion i.v. sous supervision médicale.
- En général, Fiasp® doit être utilisé dans le cadre d'un traitement par une insuline à action intermédiaire ou une insuline à action prolongée (en association avec la metformine dans le traitement du diabète de type 2, selon les recommandations) pour maintenir une maîtrise adéquate de la glycémie (voir la section POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).
- Fiasp® ne doit pas être utilisé s'il n'est pas limpide et incolore ou s'il s'est formé un dépôt de particules solides sur la paroi de la fiole ou de la cartouche (voir la section POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Généralités

Comme pour toutes les insulines, la durée d'action de Fiasp[®] peut varier chez différentes personnes ou chez une même personne selon la dose, le point d'injection, le débit sanguin, la température et le niveau d'activité physique.

Le stress ou les maladies concomitantes, surtout les infections et la fièvre, peuvent altérer 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 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 dans le traitement du diabète sucré de type 2. Veuillez consulter la monographie de la TZD en question (voir la section MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS) pour connaître les mises en garde et les précautions à prendre lorsque vous envisagez de l'administrer en association avec une insuline, notamment Fiasp[®].

Fiasp[®] FlexTouch[®], Penfill[®] ou tout dispositif d'injection d'insuline Novo Nordisk ne doivent pas être partagés entre les patients, même si une nouvelle aiguille est utilisée. Le partage présente un risque de transmission de pathogènes à diffusion hématogène.

Hypokaliémie

Tous les produits à base d'insuline, y compris Fiasp[®], 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 qui risquent de présenter une hypokaliémie (notamment ceux recevant des médicaments hypokaliémisants ou des médicaments sensibles aux taux de potassium sériques, ceux recevant l'insuline par voie intraveineuse, ou ceux ayant perdu du potassium d'une autre façon, par exemple une diarrhée) (voir la section SURDOSAGE).

Système endocrinien et métabolisme

Hypoglycémie

L'hypoglycémie est l'effet indésirable le plus fréquent de Fiasp[®], comme c'est le cas pour toute autre insulinothérapie (voir la section EFFETS INDÉSIRABLES). 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 une maîtrise intensifiée du diabète.

Il faut informer les patients chez qui la maîtrise glycémique est grandement améliorée (notamment par une insulinothérapie plus intensive) que les symptômes précurseurs habituels de l'hypoglycémie 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 (voir les sections EFFETS INDÉSIRABLES, Hypoglycémie et SURDOSAGE).

L'omission d'un repas ou une activité physique intense et imprévue peut causer une

hypoglycémie.

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.

Certaines personnes pourraient ne pas se rendre compte que leur glycémie est faible.

Le moment auquel survient l'hypoglycémie concorde généralement avec le profil temps-action de la préparation d'insuline administrée. Fiasp[®] présente un profil temps-action distinct (voir la section Pharmacocinétique) qui influe sur le moment auquel survient l'hypoglycémie. La pharmacodynamique de Fiasp[®] fait en sorte qu'une hypoglycémie peut survenir plus rapidement après une injection de cette insuline qu'avec d'autres insulines prandiales.

Fiasp[®] doit être administré jusqu'à 2 minutes avant le début d'un repas. Lorsque nécessaire, Fiasp[®] peut être administré jusqu'à 20 minutes après le début du repas (voir la section ESSAIS CLINIQUES); le début d'action rapide doit donc être envisagé chez les patients qui présentent un retard de la vidange gastrique.

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.

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

Hyperglycémie

L'utilisation de doses inadéquates ou l'arrêt du traitement, particulièrement chez des patients qui ont besoin d'insuline, peut entraîner une hyperglycémie ou une acidocétose diabétique, ce qui peut mettre la vie du patient en danger.

Système immunitaire

Réaction allergique locale

Comme c'est le cas pour toute insulinothérapie, une éruption cutanée, de la rougeur, des démangeaisons, un bleu ou de l'inflammation peuvent survenir au point d'injection de Fiasp[®] (voir la section EFFETS INDÉSIRABLES). La plupart de ces réactions disparaissent habituellement après quelques jours ou quelques semaines. Elles peuvent survenir si l'injection n'est pas effectuée de façon appropriée (irritants présents dans l'agent utilisé pour nettoyer la peau ou mauvaise technique d'injection), ou si le patient est allergique à l'insuline ou à l'un des excipients (voir la section CONTRE-INDICATIONS). Des réactions locales et des cas de myalgie généralisée ont été signalés avec le métacrésol, un excipient de Fiasp[®]. Dans de rares

cas, elles peuvent nécessiter l'interruption du traitement par Fiasp®.

Rarement, l'administration sous-cutanée de produits d'insuline, y compris Fiasp®, peut entraîner une lipoatrophie (amaigrissement du tissu adipeux) ou une lipohypertrophie (épaississement du tissu adipeux) pouvant modifier l'absorption de l'insuline. Il faut conseiller aux patients de consulter leur médecin s'ils remarquent l'un de ces symptômes. La rotation continue des points d'injection dans une région donnée peut contribuer à réduire ou à prévenir ces réactions.

Réaction allergique systémique

Comme les autres insulinothérapies, Fiasp® 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, par exemple dans le cas d'une réaction anaphylactique, la vie du patient peut être en danger.

Production d'anticorps

Comme pour toutes les protéines thérapeutiques, l'administration d'insuline peut entraîner la formation d'anticorps anti-insuline. La présence de tels anticorps peut nécessiter l'ajustement de la dose d'insuline pour corriger la tendance à l'hyperglycémie ou à l'hypoglycémie.

Dans le cadre d'un essai contrôlé par traitement actif de 26 semaines mené chez des patients atteints de diabète de type 1 (N = 1 143), la plupart des sujets présentaient des anticorps anti-insuline au départ en raison d'une insulinothérapie antérieure. Le taux moyen d'anticorps anti-insuline aspartate totaux était de 14,0 % B/T au départ et de 18,2 % B/T à la fin de l'essai pour Fiasp® prandial; la variation par rapport au départ était semblable entre les trois groupes de traitement : Fiasp® prandial, Fiasp® postprandial et NovoRapid® prandial.

Instauration de l'insulinothérapie et intensification de la maîtrise glycémique

L'intensification ou l'amélioration rapide de la maîtrise glycémique a été associée aux affections suivantes : trouble de la réfraction oculaire temporaire et réversible, aggravation de la rétinopathie diabétique, neuropathie périphérique douloureuse aiguë et œdème périphérique. Cependant, la maîtrise à long terme de la glycémie diminue le risque de rétinopathie diabétique et de neuropathie.

Éviter les mélanges accidentels ou les erreurs de médication

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

Les patients doivent vérifier visuellement les unités de la dose avant d'administrer Fiasp®. Ils ont donc une exigence à respecter : ils doivent être en mesure de lire l'échelle de doses pour pouvoir s'auto-administrer le médicament. On doit aviser les patients qui sont aveugles ou qui ont une mauvaise vision de toujours demander l'aide d'une autre personne ayant une bonne vision et ayant reçu une formation pour l'administration d'insulines.

Populations particulières

Grossesse :

L'utilisation de Fiasp[®] pendant la grossesse n'a pas été étudiée. On doit conseiller aux patientes de discuter avec leur professionnel de la santé si elles souhaitent devenir enceintes ou si elles le deviennent. Fiasp[®] ne sera utilisé pendant la grossesse que si les bienfaits escomptés l'emportent sur les risques possibles pour le fœtus. Voir la section TOXICOLOGIE pour consulter les études effectuées chez l'animal.

L'intensification de la maîtrise glycémique et la surveillance des femmes enceintes atteintes de diabète ou ayant des antécédents de diabète de grossesse sont recommandées tout au long de la grossesse ainsi que chez les femmes qui désirent devenir enceintes. Les besoins en insuline diminuent habituellement durant le premier trimestre et s'accroissent au cours des deuxième et troisième trimestres. Après l'accouchement, les besoins en insuline reviennent habituellement rapidement aux valeurs d'avant grossesse. Une surveillance attentive de l'équilibre glycémique est essentielle chez ces patientes.

Femmes qui allaitent : On ignore si Fiasp[®] passe en quantité importante dans le lait humain. Il faut donc faire preuve de prudence lorsque Fiasp[®] est administré à une femme qui allaite. Un ajustement de la dose d'insuline, du plan de repas ou des deux peut s'avérer nécessaire chez les femmes diabétiques qui allaitent.

Fertilité : Les études sur la reproduction animale n'ont révélé aucune différence entre l'insuline asparte et l'insuline humaine en ce qui concerne la fertilité.

Pédiatrie (< 18 ans) : L'efficacité et l'innocuité de Fiasp[®] n'ont pas été étudiées chez les enfants et les adolescents de moins de 18 ans.

Gériatrie (> 65 ans) :

Diabète de type 1 :

Les données probantes sur l'utilisation de Fiasp[®] chez les patients âgés atteints de diabète de type 1 sont limitées. Dans le cadre d'une étude clinique contrôlée, 58 des 763 patients (0,08 %) sous Fiasp[®] atteints de diabète de type 1 étaient âgés de 65 ans ou plus; parmi ces 58 patients, 7 étaient âgés de 75 ans ou plus.

Diabète de type 2 :

Dans le cadre de deux études cliniques contrôlées, 133 des 456 patients (29 %) sous Fiasp[®] atteints de diabète de type 2 étaient âgés de 65 ans ou plus; 17 des 456 patients (3,7 %) étaient âgés de 75 ans ou plus. Aucune différence globale quant à l'efficacité ou à l'innocuité n'a été observée entre ces patients plus âgés et ces patients plus jeunes.

Comme pour toutes les insulines, on doit faire preuve de prudence lorsque Fiasp[®] est administré à des patients âgés. Chez les patients âgés atteints de diabète, on doit déterminer prudemment la dose initiale, les augmentations de dose et la dose d'entretien pour éviter une hypoglycémie. L'hypoglycémie peut être plus difficile à déceler chez les personnes âgées (voir les sections MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Hypoglycémie, EFFETS INDÉSIRABLES et ESSAIS CLINIQUES).

Une étude pharmacocinétique/pharmacodynamique visant à évaluer l'effet de l'âge sur la

rapidité d'action de Fiasp[®] a été menée. Voir la section MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE.

Insuffisance rénale et hépatique : Une insuffisance rénale ou hépatique peut faire diminuer les besoins en insuline du patient. Chez les patients atteints d'insuffisance rénale ou hépatique, la surveillance de la glycémie doit être accrue et la dose doit être ajustée sur une base individuelle

Les patients présentant une insuffisance rénale légère et un nombre limité de patients atteints d'une insuffisance rénale modérée ou d'une insuffisance hépatique ont été inclus dans les études cliniques contrôlées. C'est pourquoi les données sur le profil d'innocuité sont limitées chez les patients présentant une insuffisance hépatique ou chez ceux atteints d'une insuffisance rénale modérée à grave. Voir la section MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE.

Autre :

La présence de maladies comme l'acromégalie, le syndrome de Cushing, l'hyperthyroïdie et le phéochromocytome peut compliquer la maîtrise du diabète sucré.

Surveillance et examens de laboratoire

Comme pour toute insulinothérapie, on doit envisager le besoin d'une autosurveillance régulière lorsqu'on utilise Fiasp[®], afin d'obtenir une maîtrise glycémique optimale. Des mesures périodiques de l'hémoglobine glycosylée 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. Durant la période périnatale, il faut surveiller étroitement les nouveau-nés de mères diabétiques.

Mélange d'insulines : NE PAS diluer ou mélanger Fiasp[®] avec tout autre produit ou solution d'insuline, à l'exception de liquides pour perfusion i.v. sous supervision médicale.

EFFETS INDÉSIRABLES

Aperçu des effets indésirables du médicament

Les effets indésirables suivants sont également présentés ailleurs dans la présente monographie :

- Hypoglycémie (voir la section MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS)
- Réactions allergiques locales et systémiques (voir la section MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS)

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 rapportés dans le cadre d'essais cliniques portant sur un autre médicament. Les renseignements sur les effets indésirables d'un médicament qui sont tirés des essais cliniques sont utiles pour déterminer les effets indésirables d'un médicament et pour en estimer la fréquence.

Les données présentées dans le tableau 1 portent sur l'exposition de 763 patients atteints de diabète de type 1 à Fiasp[®]. Ces patients participaient à un essai contrôlé par traitement actif de 26 semaines (étude 3852), dont la durée moyenne était de 25,3 semaines. La population de

patients atteints de diabète de type 1 présentait les caractéristiques suivantes : l'âge moyen était de 44,4 ans et la durée moyenne du diabète était de 19,9 ans; 59 % des patients étaient des hommes, 93,3 % des patients étaient de race blanche, 2,3 % étaient de race afro-américaine et 6,9 % étaient d'origine hispanique; l'IMC moyen était de 26,7 kg/m²; le taux d'HbA_{1c} moyen était de 7,61 % au départ.

Les données présentées dans le tableau 2 portent sur l'exposition de 341 patients atteints de diabète de type 2 à Fiasp[®]. Ces patients participaient à un essai contrôlé par traitement actif de 26 semaines (étude 3853), dont la durée moyenne était de 24,5 semaines. La population de patients atteints de diabète de type 2 présentait les caractéristiques suivantes : l'âge moyen était de 59,6 ans et la durée moyenne du diabète était de 13,2 ans; 47,2 % des patients étaient des hommes, 80,3 % des patients étaient de race blanche, 6,4 % étaient de race afro-américaine et 7,5 % étaient d'origine hispanique; l'IMC moyen était de 31,5 kg/m²; le taux d'HbA_{1c} moyen était de 7,96 % au départ.

Tableau 1. Effets indésirables observés chez les patients atteints de diabète de type 1 (fréquence ≥ 1 %)

	Fiasp[®] prandial + insuline détémir N = 386 (%)	Fiasp[®] postprandial + insuline détémir N = 377 (%)	NovoRapid[®] + insuline détémir N = 380 (%)
Hypoglycémie grave ou confirmée par test de glycémie*	358 (92,7)	358 (95,0)	370 (97,4)
Hypoglycémie grave**	26 (6,7)	30 (8,0)	32 (8,4)
Réactions allergiques cutanées	12 (3,1)	6 (1,6)	6 (1,6)
Réactions au point d'injection***	7 (1,8)	9 (2,4)	3 (0,8)

*L'hypoglycémie confirmée (classification de Novo Nordisk) comprend les épisodes où un sujet était incapable de se traiter ou présentait une glycémie < 3,1 mmol/L.

**Hypoglycémie grave (classification de l'American Diabetes Association – ADA) : un épisode nécessitant l'aide d'une autre personne pour administrer activement des glucides, du glucagon ou d'autres mesures de réanimation.

***Taux de fréquence liés aux injections d'insuline basale et en bolus.

Tableau 2. Effets indésirables observés chez les patients atteints de diabète de type 2 (fréquence ≥ 1 %)

	Fiasp[®] + insuline glargine N = 341 (%)	NovoRapid[®] + insuline glargine N = 341 (%)
Hypoglycémie grave ou confirmée par test de glycémie*	262 (76,8)	250 (73,3)
Hypoglycémie grave**	11 (3,2)	13 (3,8)

*L'hypoglycémie confirmée (classification de Novo Nordisk) comprend les épisodes où un sujet était incapable de se traiter ou présentait une glycémie < 3,1 mmol/L.

**Hypoglycémie grave (classification de l'ADA) : un épisode nécessitant l'aide d'une autre personne pour administrer activement des glucides, du glucagon ou d'autres mesures de réanimation.

Hypoglycémie

L'hypoglycémie est l'effet indésirable le plus fréquent observé chez les patients sous insuline, y compris Fiasp[®] (voir la section MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

Une hypoglycémie peut survenir si la dose d'insuline est trop élevée par rapport aux besoins. Une hypoglycémie grave peut entraîner un évanouissement ou des convulsions et peut causer une altération temporaire ou permanente du fonctionnement du cerveau ou même la mort. Les symptômes de l'hypoglycémie surviennent habituellement de façon soudaine. Ils peuvent

comprendre les symptômes suivants : sueurs froides, peau pâle et froide, fatigue, nervosité ou tremblements, anxiété, fatigue ou faiblesse inhabituelle, confusion, difficulté à se concentrer, somnolence, faim excessive, changements de la vision, maux de tête, nausées et palpitations. Les pourcentages de participants randomisés pour recevoir Fiasp[®], ayant présenté au moins un épisode d'hypoglycémie lors d'essais cliniques menés chez des patients adultes atteints de diabète de type 1 ou de type 2, sont présentés dans les tableaux 1 et 2, respectivement. Une hypoglycémie grave a été définie comme étant un épisode nécessitant l'aide d'une autre personne pour administrer activement des glucides, du glucagon ou d'autres mesures de réanimation. Un épisode d'hypoglycémie confirmée a été défini comme étant un épisode d'hypoglycémie grave ou un épisode caractérisé par une glycémie plasmatique, mesurée en laboratoire ou par le patient, inférieure à 3,1 mmol/L (c.-à-d. avec ou sans symptômes d'hypoglycémie).

Réactions allergiques

Des réactions allergiques généralisées graves, y compris l'anaphylaxie, des réactions cutanées généralisées, un œdème de Quincke, un bronchospasme, une hypotension et un choc peuvent survenir avec toute insuline, y compris Fiasp[®], et peuvent mettre la vie en danger (voir la section MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

Dans le cadre du programme clinique (n = 1 244), des réactions d'hypersensibilité généralisée (se manifestant par des éruptions cutanées généralisées et un œdème au visage) ont été signalées chez 0,2 % des patients sous Fiasp[®]. Des réactions allergiques cutanées ont été signalées avec Fiasp[®] chez 1,5 % des patients du programme clinique, y compris les suivantes : eczéma, éruptions cutanées, éruptions prurigineuses, urticaire et dermatite.

Lipodystrophie

L'utilisation à long terme d'insuline, y compris de Fiasp[®], peut causer de la lipodystrophie au point des injections ou des perfusions répétées. Dans le cadre du programme clinique (n = 1 244), une lipodystrophie a été signalée chez 0,2 % des patients sous Fiasp[®].

Réactions au site d'injection

Comme pour toute insulinothérapie, les patients peuvent présenter des éruptions cutanées, des rougeurs, de l'inflammation, des ecchymoses ou des démangeaisons au point d'injection de Fiasp[®]. Dans le cadre du programme clinique (n = 1 219), des réactions au point d'injection sont survenues chez 1,5 % des patients sous Fiasp[®].

Gain de poids

Un gain de poids est survenu durant des insulinothérapies, y compris Fiasp[®]. Il a été attribué aux effets anaboliques de l'insuline. Dans le cadre du programme clinique, les patients sous Fiasp[®] prandial atteints de diabète de type 1 (étude 3852) ont présenté un gain de poids moyen de 0,67 kg, tandis que les patients atteints de diabète de type 2 ont présenté un gain de poids moyen de 2,68 kg (voir la section ESSAIS CLINIQUES). Dans la population de patients atteints de diabète de type 2 (étude 3853), l'effet indésirable « gain de poids », évalué par l'investigateur comme étant possiblement ou probablement lié à Fiasp[®], a été signalé chez 7 patients (2,1 %).

Effets indésirables observés moins souvent au cours des essais cliniques (< 1 %)

En outre, les effets indésirables suivants ont été évalués comme étant possiblement ou probablement liés à Fiasp[®] par l'investigateur, à une fréquence de < 1 % dans le cadre du programme clinique.

- **Trouble cardiaque** : palpitations
- **Troubles congénitaux, héréditaires et génétiques** : daltonisme
- **Troubles de la vue** : vision floue
- **Troubles gastro-intestinaux** : nausées et selles dures
- **Troubles généraux et anomalies au site d'injection** : ecchymoses, érythème, hématome, hypertrophie et réactions au point d'injection, induration et prurit au point de perfusion, asthénie, fatigue, faim, enflure locale, œdème et œdème périphérique.
- **Troubles du système immunitaire** : hypersensibilité
- **Infections et infestations** : rhinopharyngite
- **Lésions, intoxication et complications liées aux procédures** : surdosage accidentel, administration d'une dose supplémentaire et chute
- **Examens** : augmentation du poids, diminution de la numération plaquettaire, augmentation du ratio albumine/créatinine dans l'urine et résultats anormaux aux épreuves de fonction hépatique
- **Troubles du métabolisme et de la nutrition** : diabète sucré, hyperglycémie et surpoids
- **Troubles musculo-squelettiques et des tissus conjonctifs** : myalgie, enflure des articulations et douleur musculo-squelettique
- **Tumeurs bénignes, malignes et non précisées (y compris kystes et polypes)** : myxome cardiaque
- **Troubles du système nerveux** : inconscience hypoglycémique, étourdissements et neuroglycopénie
- **Troubles psychiatriques** : désorientation et anxiété
- **Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales** : embolie pulmonaire (avec issue mortelle)
- **Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés** : prurit, lipodystrophie acquise, masse corporelle et ecchymoses

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Interactions médicament-médicament

Un certain nombre de produits médicinaux interagissent avec le métabolisme du glucose. Lorsque Fiasp[®] est administré en association avec ces médicaments, il pourrait être nécessaire de surveiller la glycémie plus fréquemment.

Les substances suivantes peuvent faire diminuer les besoins en insuline :

Agents antidiabétiques (agonistes des récepteurs du GLP-1, inhibiteurs de la DPP-4, inhibiteurs du SGLT2), inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (ECA), antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II, disopyramide, fibrates, fluoxétine, inhibiteurs de la monoamine oxydase (IMAO), pentoxifylline, pramlintide, propoxyphène, salicylés, analogues de la somatostatine (p. ex. octréotide) et antibiotiques sulfamidés.

Les substances suivantes peuvent faire augmenter les besoins en insuline :

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

Les substances suivantes peuvent faire diminuer ou augmenter les besoins en insuline :

Octréotide/lanréotide, alcool, bêta-bloquants, clonidine et sels de lithium. La pentamidine peut causer une hypoglycémie, qui peut parfois être suivie d'une hyperglycémie.

Les substances suivantes peuvent masquer les symptômes de l'hypoglycémie :

Bêta-bloquants, clonidine, guanéthidine et réserpine.

Autres états pathologiques :

Afin qu'on évite l'apparition ou l'aggravation d'une insuffisance cardiaque, l'utilisation des thiazolidinédiones (TZD) en traitement d'association avec l'insuline n'est pas indiquée (voir la section MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

Interactions médicament-aliment

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

Interactions médicament-herbe médicinale

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

Interactions médicament-examen de laboratoire

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

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

Considérations posologiques

- La puissance des analogues de l'insuline, y compris de Fiasp[®], est exprimée en unités. Une (1) unité de Fiasp[®] correspond à une (1) unité internationale d'insuline humaine ou à une (1) unité d'autres analogues de l'insuline à action rapide.
- Toujours vérifier l'étiquette de l'insuline avant chaque injection (voir la section MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).
- Inspecter visuellement le produit pour relever la présence de particules ou une coloration anormale. Il ne faut utiliser Fiasp[®] que si la solution a une apparence limpide et incolore.
- Les fioles de Fiasp[®] doivent être utilisées avec des seringues à insuline dotées de l'échelle des unités correspondante (U-100 ou 100 U/mL).
- Former les patients sur l'utilisation appropriée et la technique d'injection avant l'instauration du traitement par Fiasp[®]. Une formation réduit le risque d'erreurs d'administration, comme les piqûres accidentelles et une posologie incomplète.
- Injecter Fiasp[®] par voie sous-cutanée dans l'abdomen, le haut des bras ou la cuisse.
- Alternier les points d'injection dans une même région pour réduire le risque de lipodystrophie

(voir la section EFFETS INDÉSIRABLES).

- NE PAS diluer ou mélanger Fiasp[®] avec tout autre produit ou solution d'insuline, à l'exception de liquides pour perfusion i.v. sous supervision médicale.
- Le patient doit demander l'avis de son médecin avant de voyager d'autres fuseaux horaires, car il devra prendre l'insuline et ses repas à des heures différentes.

Posologie recommandée et ajustement posologique

Injection sous-cutanée :

- Fiasp[®] est une insuline prandiale qui s'administre par voie sous-cutanée jusqu'à 2 minutes avant le début d'un repas. Lorsque nécessaire, Fiasp[®] peut être administré jusqu'à 20 minutes après le début du repas (voir la section ESSAIS CLINIQUES).
- En général, Fiasp[®] (sous forme d'injection sous-cutanée) doit être utilisé dans le cadre d'un traitement par une insuline à action intermédiaire ou une insuline à action prolongée (en association avec la metformine dans le traitement du diabète de type 2, selon les recommandations). Voir la section MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS. Les besoins individuels quotidiens totaux en insuline chez les adultes se situent généralement entre 0,5 et 1,0 unité/kg/jour. Dans un schéma « basal-bolus », environ 50 % de ces besoins peuvent être fournis par Fiasp[®] et le reste, par une insuline à action intermédiaire ou une insuline à action prolongée.
- Fiasp[®] est une préparation d'insuline aspartate, dont l'apparition dans la circulation est deux fois plus rapide que celle de NovoRapid[®] (voir la section MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE). La posologie de Fiasp[®] doit être personnalisée. Personnaliser et ajuster la dose de Fiasp[®] en fonction des besoins métaboliques du patient, des résultats de glycémie et des objectifs en matière de maîtrise glycémique (voir la section MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).
- Des ajustements posologiques peuvent s'avérer nécessaires lorsqu'il y a des changements en ce qui concerne l'activité physique, le modèle de repas (p. ex., contenu en macronutriments ou moment de la prise alimentaire) ou la fonction rénale ou hépatique, ou durant une maladie aiguë, afin de minimiser le risque d'hypoglycémie ou d'hyperglycémie (voir la section MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).
- On recommande aux patients qui suivent un traitement par insuline basale-bolus et qui oublient de prendre une dose prandiale de vérifier leur glycémie afin de déterminer si une dose d'insuline est requise. Les patients doivent reprendre l'horaire habituel au repas suivant.

Perfusion intraveineuse (i.v.) :

- Fiasp[®] peut être administré par voie i.v. sous surveillance médicale à des fins de maîtrise glycémique; une surveillance étroite de la glycémie et du taux de potassium est nécessaire pour éviter une hyperglycémie et une hypoglycémie.
- Fiasp[®] doit être utilisé à des concentrations d'insuline aspartate allant de 0,5 unité/mL à 1,0 unité/mL dans des systèmes de perfusion dotés de sacs pour perfusion intraveineuse en polypropylène.
- Fiasp[®] s'est avéré stable à la température ambiante pendant 24 heures dans des liquides pour perfusion intraveineuse, comme du chlorure de sodium à 0,9 % et du dextrose à 5 %.

- Des précautions doivent être prises afin de s'assurer d'injecter l'insuline dans le sac pour perfusion intraveineuse et non seulement dans l'orifice d'entrée.

Dose initiale chez les patients n'ayant jamais reçu d'insuline

Diabète sucré de type 1

Fiasp[®] doit être utilisé comme insuline prandiale, et un ajustement posologique individuel est nécessaire par la suite.

La dose initiale recommandée de Fiasp[®] chez les patients atteints de diabète de type 1 n'ayant jamais reçu d'insuline est d'environ 50 % la dose quotidienne totale d'insuline et doit être répartie entre les repas de la journée. Le reste de la dose quotidienne totale d'insuline à administrer doit être constitué d'une insuline à action intermédiaire ou d'une insuline à action prolongée. En règle générale, 0,2 à 0,4 unité d'insuline par kilogramme de poids corporel peut être utilisée pour calculer la dose quotidienne totale initiale d'insuline chez les patients atteints de diabète de type 1 n'ayant jamais reçu d'insuline.

Diabète sucré de type 2

La dose de départ recommandée est de 4 unités réparties sur un ou plusieurs repas. Le nombre d'injections et l'augmentation subséquente de la posologie dépendent des cibles glycémiques individuelles.

Passage d'autres insulinothérapies à Fiasp[®] chez les patients atteints de diabète de type 1 ou de type 2

Une surveillance étroite de la glycémie est recommandée durant le passage d'autres insulines prandiales à Fiasp[®] et au cours des premières semaines par la suite.

Lorsqu'une autre insuline prandiale est remplacée par Fiasp[®], le changement peut être fait sur une base unitaire (voir la section ESSAIS CLINIQUES). En raison du début d'action plus rapide de l'insuline, Fiasp[®] doit être injecté au début d'un repas. Lorsque nécessaire, Fiasp[®] peut être administré jusqu'à 20 minutes après le début du repas (voir la section ESSAIS CLINIQUES).

Tout changement de type, de marque ou de fabricant d'insuline doit se faire sous surveillance médicale et peut nécessiter un ajustement de la posologie.

Les doses et le moment d'administration d'une insuline à action intermédiaire ou d'une insuline à action prolongée concomitante ou d'un autre traitement antidiabétique concomitant peuvent devoir être ajustés.

Patients atteints de diabète sucré de type 2

D'après le tableau 3, l'ajustement posologique de Fiasp[®] peut être envisagé quotidiennement selon les relevés d'autosurveillance de la glycémie à l'heure du repas et à l'heure du coucher du jour précédent.

- La dose de Fiasp[®] avant le déjeuner doit être ajustée selon le relevé d'autosurveillance de la glycémie avant le dîner du jour précédent
- La dose de Fiasp[®] avant le dîner doit être ajustée selon le relevé d'autosurveillance de la

glycémie avant le souper du jour précédent

- La dose de Fiasp[®] avant le souper doit être ajustée selon le relevé d'autosurveillance de la glycémie à l'heure du coucher du jour précédent

Ajustement de la dose	
Glycémie plasmatique à l'heure du repas et à l'heure du coucher	Ajustement de la dose
mmol/L	Unité
< 4,0	-1
4,0 à 6,0	Aucun ajustement
> 6,0	+1

Tableau 3. Ajustement de la dose en fonction de la glycémie plasmatique à l'heure du repas ou à l'heure du coucher

Dose oubliée :

On recommande aux patients qui suivent un traitement par insuline basale-bolus et qui oublient de prendre une dose prandiale de vérifier leur glycémie afin de déterminer si une dose d'insuline est requise. Lorsque nécessaire, Fiasp[®] peut être administré jusqu'à 20 minutes après le début d'un repas. Les patients doivent reprendre l'horaire habituel au repas suivant.

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 et une hypokaliémie graves et mettant la vie en danger peuvent se produire à la suite d'une dose excessive d'insuline par rapport aux aliments consommés, à la dépense énergétique ou aux deux (voir la section MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS). Les épisodes d'hypoglycémie légère se traitent généralement par l'administration orale de glucose. Des changements en ce qui concerne la dose de médicament, le modèle de repas et l'activité physique peuvent s'avérer nécessaires. Les épisodes d'hypoglycémie plus graves, caractérisés par un coma, des altérations neurologiques ou une crise convulsive, peuvent être traités au moyen de glucagon administré par voie intramusculaire ou sous-cutanée ou de glucose concentré administré par voie intraveineuse. Un apport soutenu en glucides et une observation continue peuvent s'avérer nécessaires, car l'hypoglycémie peut réapparaître après un rétablissement clinique apparent. Il faut prendre les mesures appropriées pour corriger toute hypokaliémie.

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

MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Mode d'action

La principale activité de Fiasp[®] est la régulation du métabolisme du glucose. Les insulines, y compris l'insuline asparte, l'ingrédient actif de Fiasp[®], exercent leur action particulière en se liant aux récepteurs de l'insuline. L'insuline liée aux récepteurs abaisse la glycémie en facilitant la captation cellulaire du glucose dans les muscles squelettiques et les tissus adipeux et en inhibant la production hépatique de glucose.

Pharmacodynamie

Selon les résultats pharmacodynamiques des trois essais de clamp euglycémique menés chez des patients atteints de diabète de type 1, le début d'action survient 5 minutes plus tôt, et le délai avant l'atteinte du débit maximal de perfusion du glucose est plus court d'environ 11 minutes avec Fiasp[®] qu'avec NovoRapid[®].

La durée d'action de Fiasp[®] était plus courte et son effet hypoglycémiant tardif était 10 % moins élevé que celui de NovoRapid[®]. L'effet hypoglycémiant total ($ASC_{VPG [0-12 h]}$) et maximal (VPG_{max}) était comparable entre Fiasp[®] et NovoRapid[®]; l'effet hypoglycémiant total et maximal de Fiasp[®] a augmenté de façon linéaire avec l'augmentation de la dose dans l'intervalle thérapeutique.

Les fluctuations quotidiennes entre les patients sur le plan de l'effet hypoglycémiant étaient faibles avec Fiasp[®], tant en ce qui concerne l'effet hypoglycémiant précoce ($ASC_{VPG, 0-1 h}$, CV : ~26 %), l'effet hypoglycémiant total ($ASC_{VPG, 0-12 h}$, CV : ~18 %) que l'effet hypoglycémiant maximal (VPG_{max} , CV : 19 %).

Pharmacocinétique

Absorption

Après une injection sous-cutanée (0,2 unité/kg) chez des volontaires en bonne santé, la biodisponibilité absolue de l'insuline asparte était d'environ 80 % à la suite de l'administration s.c. d'insuline asparte à action plus rapide dans l'abdomen (83 %), le deltoïde (77 %) et la région des cuisses (77 %).

Les propriétés pharmacocinétiques de Fiasp[®] ont été évaluées chez des volontaires en bonne santé et des patients atteints de diabète sucré de type 1. Aucune étude pharmacocinétique n'a été réalisée chez des patients atteints de diabète sucré de type 2.

Absorption

Fiasp[®] est une préparation d'insuline asparte prandiale, dans laquelle la niacinamide (vitamine B₃) permet une absorption initiale plus rapide de l'insuline, ce qui entraîne un plus court délai d'exposition et une plus grande exposition précoce à l'insuline après une administration (en bolus) par injection sous-cutanée chez des patients atteints de diabète de type 1 (figure 1).

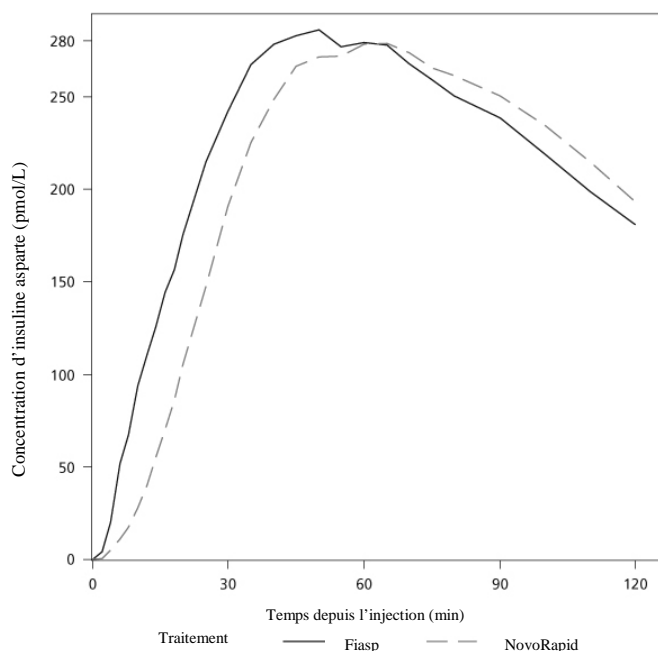


Figure 1. Moyenne des profils d'insuline chez les patients atteints de diabète de type 1 (0 à 2 heures) après une injection sous-cutanée (s.c.)

Selon les résultats pharmacocinétiques de six essais menés chez des patients adultes atteints de diabète de type 1, le délai moyen d'apparition était d'environ 4 minutes avec Fiasp[®] et 9 minutes avec NovoRapid[®].

Le tableau 4 présente les résultats pharmacocinétiques de six essais menés chez des patients adultes atteints de diabète de type 1.

Tableau 4. Rapport « exposition à l'insuline de Fiasp[®] / exposition à l'insuline de NovoRapid[®] »

	Exposition à l'insuline* Injection sous-cutanée
Exposition précoce à l'insuline	
ASC _{insuline aspartate, 0-15 min}	3,83 [3,41; 4,29]
ASC _{insuline aspartate, 0-30 min}	2,01 [1,87; 2,17]
ASC _{insuline aspartate, 0-1 h}	1,32 [1,26; 1,39]
ASC _{insuline aspartate, 0-1,5 h}	1,16 [1,12; 1,21]
ASC _{insuline aspartate, 0-2 h}	1,10 [1,06; 1,14]
Exposition totale à l'insuline	
ASC _{insuline aspartate, 0-12 h}	1,01 [0,98; 1,04]
C _{max, insuline aspartate}	1,04 [1,00; 1,08]

L'intervalle de confiance à 95 % est indiqué entre []

*En fonction du sérum exempt d'insuline aspartate; ASC = aire sous la courbe; C_{max} = concentration maximale observée.

Distribution

L'insuline aspartate a une faible affinité pour les protéines plasmatiques (< 10 %), semblable à celle observée avec l'insuline humaine ordinaire.

Élimination

Après l'administration par voie sous-cutanée, la demi-vie de Fiasp[®] est de 57 minutes et est comparable à celle de NovoRapid[®]. La dégradation de l'insuline asparte est semblable à celle de l'insuline humaine; tous les métabolites produits sont inactifs.

Populations particulières et états pathologiques

Gériatrie : Les propriétés pharmacocinétiques de Fiasp[®] et de NovoRapid[®] ont été évaluées lors d'une étude à dose unique menée chez 67 sujets (30 patients âgés; 37 patients adultes plus jeunes) atteints de diabète de type 1.

Chez les patients âgés atteints de diabète de type 1, Fiasp[®] a montré un plus court délai d'exposition ainsi qu'une plus grande exposition précoce à l'insuline, tout en maintenant une exposition totale et une concentration maximale semblables comparativement à NovoRapid[®].

Obésité : L'effet de l'indice de masse corporelle (IMC) sur la pharmacocinétique de Fiasp[®] a été examiné lors d'une analyse d'essais croisés des études pharmacocinétiques et pharmacodynamiques. Chez les patients atteints de diabète de type 1, la plus grande exposition précoce à l'insuline observée avec Fiasp[®], comparativement à NovoRapid[®], a été maintenue pour tous les niveaux d'IMC, et cette différence entre les traitements a augmenté parallèlement à l'augmentation de l'IMC. L'exposition totale et maximale à l'insuline était comparable entre Fiasp[®] et NovoRapid[®] pour tous les niveaux d'IMC.

L'effet de l'IMC sur l'exposition totale à l'insuline de Fiasp[®] a été évalué lors d'une analyse d'essais croisés des études pharmacocinétiques et pharmacodynamiques, menées chez des patients atteints de diabète de type 1. Aucune relation entre l'exposition totale à l'insuline de Fiasp[®] et l'IMC n'a été observée.

Sexe : L'effet du sexe sur la pharmacocinétique de Fiasp[®] a été examiné lors d'une analyse d'essais croisés des études pharmacocinétiques et pharmacodynamiques. Fiasp[®] a montré un plus court délai d'exposition et une plus grande exposition précoce à l'insuline comparativement à NovoRapid[®], tout en maintenant une exposition totale et une concentration maximale semblables, à la fois chez les patientes et les patients atteints de diabète de type 1.

Race et origine ethnique : L'effet de la race et de l'origine ethnique (race afro-américaine p/r à race blanche, et race d'origine hispanique p/r à race non d'origine hispanique) sur l'exposition totale à l'insuline de Fiasp[®] a été évalué lors d'une analyse d'essais croisés des études pharmacocinétiques et pharmacodynamiques, menées chez des patients atteints de diabète de type 1. Avec Fiasp[®], aucune différence quant à l'exposition n'a été observée entre les divers groupes raciaux et ethniques examinés.

Grossesse : L'effet de la grossesse sur la pharmacocinétique et la pharmacodynamique de Fiasp[®] n'a pas été examiné (voir la section MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Populations particulières).

Insuffisance rénale : L'effet de l'insuffisance rénale sur l'exposition totale à l'insuline de Fiasp[®] a été évalué lors d'une analyse d'essais croisés des études pharmacocinétiques et

pharmacodynamiques, menées chez des patients atteints de diabète de type 1. La fonction rénale a été déterminée à l'aide de la clairance de la créatinine (CLcr), comme suit : ≥ 90 mL/min (normale) (N = 546), 60 à 89 mL/min (légère) (N = 115), 30 à 59 mL/min (modérée) (N = 21). Une plus grande exposition totale à l'insuline a été observée en cas de diminution de la fonction rénale avec Fiasp[®]. Cependant, chez les patients atteints de diabète de type 1 et présentant une insuffisance rénale légère ou modérée, on a noté une variabilité entre les sujets sur le plan de l'exposition totale à l'insuline. Comme c'est le cas avec toutes les insulines, il faut donc surveiller la glycémie plus fréquemment et ajuster la dose de Fiasp[®] sur une base individuelle chez les patients atteints d'insuffisance rénale.

Insuffisance hépatique :

L'effet de l'insuffisance hépatique sur la pharmacocinétique et la pharmacodynamique de Fiasp[®] n'a pas été examiné (voir la section MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Populations particulières). Toutefois, la substance active dans Fiasp[®], soit l'insuline asparte (NovoRapid[®]), a été étudiée. Une dose sous-cutanée unique d'insuline asparte (0,06 unité/kg) a été administrée lors d'une étude ouverte portant sur l'administration d'une seule dose. Cette étude a été menée auprès de 24 sujets (N = 6/groupe), qui présentaient différents degrés d'atteinte hépatique (légère, modérée, grave) et dont les scores sur l'échelle de Child-Pugh allaient de 0 (volontaire en bonne santé) à 12 (insuffisance grave). Dans le cadre de cette étude de petite envergure, il n'y avait aucune corrélation entre le degré d'atteinte hépatique et les paramètres pharmacocinétiques de l'insuline asparte.

ENTREPOSAGE ET STABILITÉ

Fiasp[®] doit être conservé au réfrigérateur entre 2 et 8 °C (36 °F à 46 °F), et non au congélateur ou près du congélateur. Fiasp[®] ne doit pas être exposé à la chaleur ou à la lumière. Ne congelez pas Fiasp[®] et n'utilisez pas Fiasp[®] s'il a été congelé. Fiasp[®] ne doit pas être aspiré dans une seringue ni conservé pour une utilisation ultérieure.

Fioles de Fiasp[®] :

Après la première utilisation, la fiole peut être conservée à une température inférieure à 30 °C (86 °F) ou au réfrigérateur, entre 2 °C et 8 °C (entre 36 °F et 46 °F) jusqu'à 28 jours. Elle doit être conservée à l'abri de la lumière et de la chaleur excessive pendant l'utilisation. N'utiliser le produit que s'il a une apparence limpide et presque incolore.

Les fioles non perforées peuvent être utilisées jusqu'à la date de péremption imprimée sur l'étiquette lorsqu'elles sont conservées au réfrigérateur. Conservez les fioles non utilisées dans leur emballage afin de les protéger de la saleté et de la lumière.

Fiasp[®] Penfill[®] :

Après la première utilisation, la cartouche Penfill[®] ne doit pas être conservée à une température supérieure à 30 °C (86 °F) jusqu'à 28 jours. La cartouche Penfill[®] ne doit pas être réfrigérée. Si la cartouche est transportée comme cartouche de rechange et qu'elle n'est pas utilisée, elle doit être conservée dans son emballage afin d'être protégée de la lumière.

Fiasp[®] FlexTouch[®] :

Lorsqu'un dispositif Fiasp[®] FlexTouch[®] est perforé, il peut être conservé pendant 28 jours à température ambiante n'excédant pas 30 °C (86 °F) ou au réfrigérateur, entre 2 °C et 8 °C (entre 36 °F et 46 °F), sans qu'une aiguille y soit fixée, mais il ne doit pas être exposé à une chaleur excessive ni à la lumière. Un dispositif Fiasp[®] FlexTouch[®] non perforé peut être utilisé jusqu'à la date de péremption imprimée sur l'étiquette si le dispositif est conservé au réfrigérateur. Laissez le capuchon sur le stylo afin de le protéger de la lumière. Gardez les stylos Fiasp[®] FlexTouch[®] inutilisés dans l'emballage afin de les garder propres et de les protéger de la lumière.

Retirez toujours l'aiguille après chaque injection, puis rangez votre stylo Fiasp[®] FlexTouch[®] sans qu'une aiguille y soit fixée. Cette mesure de précaution aide à prévenir la contamination, l'infection et les fuites d'insuline, et assure l'administration de la dose exacte. Utilisez une aiguille neuve à chaque injection pour prévenir la contamination.

Les conditions d'entreposage sont résumées au tableau 5.

Tableau 5. Conditions d'entreposage pour la fiole Fiasp[®], Penfill[®] et FlexTouch[®]

Fiasp [®] Présentation	Non utilisé (non ouvert)	Utilisé (ouvert)	
		Température ambiante (inférieure à 30 °C)	Au réfrigérateur (entre 2 °C et 8 °C)
Fiasp [®] – fiole de 10 mL	Jusqu'à la date de péremption	28 jours	28 jours
Fiasp [®] Penfill [®] – cartouche de 3 mL	Jusqu'à la date de péremption	28 jours	
Fiasp [®] FlexTouch [®] – 3 mL	Jusqu'à la date de péremption	28 jours	28 jours

Entreposage de Fiasp[®] dans des liquides pour perfusion :

Les sacs pour perfusion, préparés comme l'indique la section POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, sont stables à la température ambiante pendant 24 heures.

INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION

Penfill[®]/FlexTouch[®] : Les aiguilles et Fiasp[®] Penfill[®]/FlexTouch[®] ne doivent pas être partagés. La cartouche ne doit pas être remplie de nouveau.

Fiasp[®] ne doit pas être utilisé s'il n'a pas une apparence limpide et incolore.

Fiasp[®] ne doit pas être utilisé s'il a été congelé.

Penfill[®]/FlexTouch[®] : Le patient doit être informé qu'il doit jeter l'aiguille après chaque injection.

Penfill[®]/FlexTouch[®] : En cas d'urgence (hospitalisation ou mauvais fonctionnement d'un stylo), un dispositif d'injection d'insuline de rechange ainsi que Penfill[®] ou FlexTouch[®] et de nouvelles aiguilles doivent être transportés avec vous.

FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

Fiasp[®] se présente sous la forme d'une solution injectable limpide et incolore dans des fioles de 10 mL, des cartouches Penfill[®] de 3 mL et des stylos jetables Fiasp[®] FlexTouch[®] de 3 mL, dans les formats d'emballage suivants :

- Le format offert pour les fioles est de 1 x 10 mL.
- Le format offert pour les cartouches Penfill[®] de 3 mL est de 5 x 3 mL.
- Le format offert pour les stylos injecteurs préremplis FlexTouch[®] de 3 mL est de 5 x 3 mL.

Les cartouches Fiasp[®] Penfill[®] sont conçues pour être utilisées avec les dispositifs d'injection d'insuline Novo Nordisk ainsi que les aiguilles NovoFine[®], NovoFine[®] Plus et NovoTwist[®]. Les stylos préremplis Fiasp[®] FlexTouch[®] sont conçus pour être utilisés avec les aiguilles NovoFine[®], NovoFine[®] Plus et NovoTwist[®].

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

Ingrédients non médicinaux : glycérol, phénol, métacrésol, zinc, phosphate disodique dihydraté, chlorhydrate d'arginine, niacinamide (vitamine B₃) et eau pour injection. De l'acide chlorhydrique et/ou de l'hydroxyde de sodium peuvent être ajoutés pour ajuster le pH.

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Substance pharmaceutique

Dénomination commune : insuline asparte injection

Nom chimique : Analogue de l'insuline humaine ordinaire asp B28

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

Formule développée :

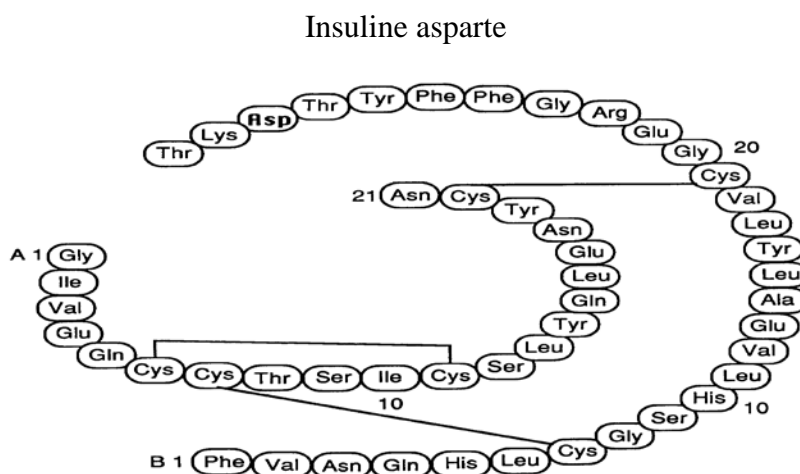


Figure 2. Structure moléculaire de l'insuline asparte

ESSAIS CLINIQUES

Données démographiques et plan de l'essai

L'efficacité de Fiasp[®] (administré au début d'un repas ou après un repas chez des patients atteints de diabète de type 1, et utilisé en association avec une insuline basale administrée une ou deux fois par jour) a été évaluée dans le cadre d'un essai randomisé et contrôlé par témoin actif, visant à traiter les patients jusqu'à l'obtention des valeurs cibles.

L'efficacité de Fiasp[®] (administré au début d'un repas chez des patients atteints de diabète de type 2, et utilisé en association avec la metformine et une insuline basale administrées une fois par jour) a été évaluée dans le cadre de deux essais randomisés et contrôlés par témoin actif, visant à traiter les patients jusqu'à l'obtention des valeurs cibles.

Tableau 6 – Résumé des essais cliniques chez des patients atteints de diabète de type 1 et de type 2

N° de l'étude	Plan de l'essai	Posologie, voie d'administration et durée	Sujets de l'étude	Âge moyen (intervalle)	Sexe

Diabète de type 1					
Étude 3852 <i>Onset[®] 1</i>	Étude multicentrique, multinationale, randomisée (1:1:1), avec 3 groupes parallèles, à double insu partiel et contrôlée par traitement actif, visant à traiter les patients jusqu'à l'obtention des valeurs cibles. Cette étude a été menée chez des patients adultes atteints de diabète de type 1, afin de comparer Fiasp [®] prandial et Fiasp [®] postprandial à NovoRapid [®] (administrés dans le cadre d'un schéma basal-bolus en association avec de l'insuline détémir)	Groupes de traitement : (1) Schéma « bolus » prandial par Fiasp [®] s.c. (2) Schéma « bolus » postprandial par Fiasp [®] s.c. (3) Schéma « bolus » prandial par NovoRapid [®] s.c. *Dans les trois groupes, le traitement a été administré en association avec de l'insuline détémir basale par voie s.c. Durée du traitement : 26 semaines	1 143	44,4 ans (18-83)	H : 672 (58,8 %) F : 471 (41,2 %)
Diabète de type 2					
Étude 3853 <i>Onset[®] 2</i>	Étude multicentrique, multinationale, randomisée (1:1), à double insu, avec 2 groupes parallèles et contrôlée par traitement actif, visant à traiter les patients jusqu'à l'obtention des valeurs cibles. Cette étude a été menée chez des patients adultes atteints de diabète de type 2, afin de comparer Fiasp [®] prandial à NovoRapid [®] (tous deux administrés dans le cadre d'un schéma « basal-bolus » en association avec de l'insuline glargine + metformine)	Groupes de traitement : (1) Schéma « bolus » par Fiasp [®] s.c. (2) Schéma « bolus » par NovoRapid [®] s.c. *Dans les deux groupes, le traitement a été administré en association avec de l'insuline glargine basale par voie s.c. et de la metformine. Durée du traitement : 26 semaines	689	59,5 ans (21-83)	H : 336 (48,8 %) F : 353 (51,2 %)
Étude 4049 <i>Onset[®] 3</i>	Étude multicentrique, multinationale, randomisée (1:1), ouverte et avec groupes parallèles, menée chez des patients atteints de diabète de type 2. Cette étude visait à évaluer l'efficacité et l'innocuité de Fiasp [®] prandial administré dans le cadre d'un schéma « basal-bolus », comparativement au traitement par insuline basale (tous deux administrés en association avec de la metformine)	Groupes de traitement : (1) Schéma « bolus » par Fiasp [®] s.c. en association avec de l'insuline détémir basale s.c., de l'insuline glargine s.c. ou de l'insuline NPH s.c. (2) Traitement par insuline basale en association avec de l'insuline détémir basale s.c., de l'insuline glargine s.c. ou de l'insuline NPH s.c. *Dans les deux groupes, le traitement a été	236	57,4 ans (27-77)	H : 114 (48,3 %) F : 122 (51,7 %)

		administré en association avec de la metformine.			
		Durée du traitement : 18 semaines			

Injections quotidiennes sous-cutanées chez les adultes atteints de diabète de type 1

Étude 3852 : Fiasp[®] administré dans le cadre d'un schéma basal-bolus en association avec de l'insuline détémir administrée une ou deux fois par jour

Résultats de l'étude :

Un essai multinational de 26 semaines, contrôlé par témoin actif, visait à traiter les patients jusqu'à l'obtention des valeurs cibles. Son objectif était le suivant : 1.) comparer l'efficacité et l'innocuité de Fiasp[®] prandial (N = 381) à celles de NovoRapid[®] prandial (N = 380), et 2.) comparer l'efficacité et l'innocuité de Fiasp[®] postprandial (N = 382) à celles de NovoRapid[®] prandial, dans le cadre d'un schéma « basal-bolus » en association avec de l'insuline détémir administrée une ou deux fois par jour. Les injections prandiales de Fiasp[®] et de NovoRapid[®] ont été effectuées 0 à 2 minutes avant le repas, et l'injection postprandiale de Fiasp[®] a été effectuée 20 minutes après le début du repas. Durant la période de traitement, la cible glycémique préprandiale était de 4 à 6 mmol/L.

L'âge moyen des sujets randomisés était de 44,4 ans et la durée moyenne du diabète était de 19,9 ans. Au total, 58,8 % des sujets étaient des hommes; 93,3 % étaient de race blanche, 2,3 % étaient de race afro-américaine et 6,9 % étaient d'origine hispanique. L'IMC moyen était de 26,7 kg/m².

À la semaine 26, la différence entre Fiasp[®] prandial et NovoRapid[®] sur le plan de la réduction du taux d'HbA_{1c} par rapport au départ était de -0,15 %, avec un intervalle de confiance à 95 % [-0,23 %; -0,07 %]; cette différence a atteint la marge de non-infériorité prédéfinie (0,4 %) (intervalle de confiance à 95 % [-0,23 %; -0,07 %]). À la semaine 26, la différence entre Fiasp[®] postprandial et NovoRapid[®] sur le plan de la réduction du taux d'HbA_{1c} par rapport au départ était de 0,04 %, avec un intervalle de confiance à 95 % de [-0,04 %; 0,12 %]; la non-infériorité a été confirmée. Voir le tableau 7.

Dans le groupe sous Fiasp[®] prandial, l'hyperglycémie postprandiale (HGPP) après 2 heures (épreuve du repas standardisé) était de 6,1 mmol/L au départ, et de 5,9 mmol/L à la fin de l'essai. Dans le groupe sous NovoRapid[®], l'HGPP après 2 heures était de 6,2 mmol/L au départ, et de 6,6 mmol/L à la fin de l'essai. À la semaine 26, la différence estimée entre Fiasp[®] prandial et NovoRapid[®] quant à la variation de l'HGPP par rapport au départ était de -0,67 mmol/L, avec un intervalle de confiance à 95 % [-1,29; -0,04].

Tableau 7. Administration de Fiasp[®] par voie sous-cutanée chez des patients atteints de diabète de type 1 (26 semaines; N = 1 143)

	<i>Fiasp[®] prandial + insuline détémir</i>	<i>Fiasp[®] postprandial + insuline détémir</i>	<i>NovoRapid[®] prandial + insuline détémir</i>
<i>N</i>	381	382	380

Taux d'HbA_{1c} (%)			
Moyenne initiale	7,6	7,6	7,6
Moyenne à la fin de l'essai	7,3	7,5	7,4
Variation moyenne ajustée par rapport aux valeurs initiales	-0,32	-0,13	-0,17
Différence estimée entre les traitements à la semaine 26 [IC à 95 %] Fiasp [®] – NovoRapid [®]	-0,15 [-0,23; -0,07]	0,04 [-0,04; 0,12]	
Pourcentage de patients ayant obtenu un taux d'HbA _{1c} < 7 % à la semaine 26 (%)	33,3	23,3	28,2
Dose totale d'insuline (bolus) (unités/kg/jour)			
Valeur médiane initiale	0,33	0,35	0,36
Valeur médiane à la fin de l'essai	0,39	0,39	0,38
Dose totale d'insuline basale (unités/kg/jour)			
Valeur médiane initiale	0,41	0,43	0,43
Valeur médiane à la fin de l'essai	0,39	0,42	0,43
Poids corporel (kg)			
Moyenne initiale	78,6	80,5	80,2
Moyenne à la fin de l'essai	79,2	81,2	80,7
Variation moyenne ajustée par rapport aux valeurs initiales	0,67	0,70	0,55
<p><i>N : nombre de sujets; IC : intervalle de confiance.</i></p> <p><i>La variation du taux d'HbA_{1c} par rapport au départ a été analysée au moyen d'un modèle à effets mixtes et à mesures répétées, y compris les variations par rapport au départ observées à chaque visite. Le modèle comprend les données suivantes : le traitement, la région et les strates (combinaison des données relatives à la méthode d'ajustement du bolus, au schéma thérapeutique basal, à la surveillance du glucose en continu et à un sous-groupe de patients ayant subi un test de tolérance au repas avec prélèvements fréquents) en tant qu'effets fixes; les sujets en tant qu'effets aléatoires; la valeur initiale comme covariable; l'interaction entre tous les effets fixes et la visite; et l'interaction entre la covariable et la visite. Le modèle traite les valeurs de fin d'essai manquantes par imputation implicite. La variation moyenne ajustée par rapport au départ sur le plan du poids corporel a été obtenue à l'aide d'un modèle statistique semblable.</i></p>			

Injections quotidiennes sous-cutanées chez les adultes atteints de diabète de type 2

Étude 3853 : Fiasp[®] administré dans le cadre d'un schéma basal-bolus en association avec de l'insuline basale et de la metformine, chez des patients n'ayant jamais reçu d'insuline en bolus

Résultats de l'étude :

Un essai multinational, multicentrique et randomisé de 26 semaines, mené avec groupes parallèles, contrôlé par traitement actif et à double insu, visait à traiter les patients jusqu'à l'obtention des valeurs cibles. Son objectif était le suivant : comparer l'efficacité et l'innocuité de Fiasp[®] prandial (N = 345) à celles de NovoRapid[®] prandial (N = 344) chez des sujets atteints de diabète de type 2 n'ayant jamais reçu d'insuline en bolus. Les deux traitements ont été administrés en association avec de l'insuline glargine et de la metformine ($\geq 1\ 000$ mg) à prise unquotidienne dans le cadre d'un schéma basal-bolus. Fiasp[®] ou NovoRapid[®] ont été injectés de 0 à 2 minutes avant le repas. Durant la période de traitement, la cible glycémique préprandiale était de 4 à 6 mmol/L. Les patients inscrits à cette étude devaient présenter une maîtrise inadéquate de la glycémie malgré un traitement unquotidien actuel par l'insuline basale et la

metformine à $\geq 1\ 000$ mg, avec ou sans un autre antidiabétique oral (ADO), pendant au moins 3 mois avant la visite de sélection.

L'âge moyen des sujets randomisés était de 59,5 ans, et la durée moyenne du diabète était de 12,7 ans. Au total, 48,4 % des sujets étaient des hommes; 81 % étaient de race blanche, 5,8 % étaient de race afro-américaine et 6,4 % étaient d'origine hispanique. L'IMC moyen était de 31,2 kg/m².

À la semaine 26, la différence entre Fiasp[®] et NovoRapid[®] sur le plan de la réduction du taux d'HbA_{1c} par rapport au départ était de -0,02 %, avec un intervalle de confiance à 95 % [-0,15 %; 0,10 %]; cette différence a atteint la marge de non-infériorité prédéfinie (0,4 %). Voir le tableau 8.

Dans le groupe sous Fiasp[®], l'hyperglycémie postprandiale (HGPP) après 2 heures (épreuve du repas standardisé) était de 7,6 mmol/L au départ, et de 4,6 mmol/L à la fin de l'essai. Dans le groupe sous NovoRapid[®], l'HGPP après 2 heures était de 7,3 mmol/L au départ, et de 4,9 mmol/L à la fin de l'essai. À la semaine 26, la différence estimée entre Fiasp[®] et NovoRapid[®] quant à la variation de l'HGPP après 2 heures par rapport au départ était de -0,36 mmol/L, avec un intervalle de confiance à 95 % [-0,81; 0,08].

Tableau 8. Administration de Fiasp[®] par voie sous-cutanée chez des patients atteints de diabète de type 2 (26 semaines; N = 689)

	<i>Fiasp[®] + insuline glargine</i>	<i>NovoRapid[®] + insuline glargine</i>
<i>N</i>	345	344
Taux d'HbA_{1c} (%)		
<i>Moyenne initiale</i>	8,0	7,9
<i>Moyenne à la fin de l'essai</i>	6,6	6,6
<i>Variation moyenne ajustée par rapport aux valeurs initiales</i>	-1,38	-1,36
<i>Différence estimée entre les traitements à la semaine 26 [IC à 95 %] Fiasp[®] – NovoRapid[®]</i>	-0,02 [-0,15; 0,10]	
Pourcentage de patients ayant obtenu un taux d'HbA_{1c} < 7 % à la semaine 26 (%)	74,8	75,9
Dose totale d'insuline (bolus) (unités/kg/jour)		
<i>Valeur médiane initiale</i>	0,21	0,21
<i>Valeur médiane à la fin de l'essai</i>	0,49	0,51
Dose totale d'insuline basale (unités/kg/jour)		
<i>Valeur médiane initiale</i>	0,56	0,52
<i>Valeur médiane à la fin de l'essai</i>	0,53	0,48
Poids corporel (kg)		
<i>Moyenne initiale</i>	89,0	88,3
<i>Moyenne à la fin de l'essai</i>	91,6	90,8
<i>Variation moyenne ajustée par rapport aux valeurs initiales</i>	2,68	2,67
<i>N : nombre de sujets; IC : intervalle de confiance.</i>		
<i>La variation du taux d'HbA_{1c} par rapport au départ a été analysée au moyen d'un modèle à effets mixtes et à mesures répétées, y compris les variations par rapport au départ observées à chaque visite. Le modèle comprend les</i>		

	<i>Fiasp[®] + insuline glargine</i>	<i>NovoRapid[®] + insuline glargine</i>
<i>données suivantes : le traitement, la région et les strates de surveillance du glucose en continu en tant qu'effets fixes; les sujets en tant qu'effets aléatoires; la valeur initiale comme covariable; l'interaction entre tous les effets fixes et la visite; et l'interaction entre la covariable et la visite. Le modèle traite les valeurs de fin d'essai manquantes par imputation implicite.</i>		
<i>La variation moyenne ajustée par rapport au départ sur le plan du poids corporel a été obtenue à l'aide d'un modèle statistique semblable.</i>		

Étude 4049 : Fiasp[®] administré dans le cadre d'un schéma basal-bolus comparativement à l'insuline basale administrée en association avec de la metformine chez des patients n'ayant jamais reçu d'insuline en bolus

Résultats de l'étude :

Un essai d'innocuité et d'efficacité ouvert, randomisé, avec groupes parallèles et d'une durée de 18 semaines, visant à comparer Fiasp[®] prandial dans le cadre d'un schéma basal-bolus complet (N = 116) à un traitement par insuline basale (N = 120) chez des sujets adultes atteints de diabète de type 2. Les insulines basales utilisées dans les deux groupes étaient l'insuline glargine et l'insuline détémir ou NPH. Tous les sujets recevaient également un traitement par metformine ($\geq 1\ 000$ mg). Fiasp[®] a été injecté de 0 à 2 minutes avant le repas. Durant la période de traitement, la cible glycémique préprandiale était de 4 à 6 mmol/L. Les patients inscrits à cette étude devaient présenter une maîtrise inadéquate de la glycémie malgré un traitement unique quotidien actuel par l'insuline basale et la metformine à $\geq 1\ 000$ mg, avec ou sans un autre antidiabétique oral (ADO), pendant au moins 3 mois avant la visite de sélection.

L'âge moyen de la population de l'essai était de 57,4 ans et la durée moyenne du diabète était de 11,3 ans. Au total, 48,3 % des sujets étaient des hommes; 69,9 % étaient de race blanche, 3,8 % étaient de race afro-américaine et 37,3 % étaient d'origine hispanique. L'IMC moyen était de 30,8 kg/m².

Au départ, le taux d'HbA_{1c} était de 7,9 % dans les deux groupes de traitement. À la semaine 18, la réduction du taux d'HbA_{1c} par rapport au départ était de -1,16 % dans le groupe sous Fiasp[®] + schéma basal-bolus, et de -0,22 % dans le groupe sous schéma basal-bolus uniquement. La différence relative à la réduction du taux d'HbA_{1c} par rapport au départ (entre le groupe sous Fiasp[®] + schéma basal-bolus et le groupe sous schéma basal-bolus uniquement) était de -0,94 %, avec un intervalle de confiance à 95 % [-1,17; -0,72].

Dans le groupe sous Fiasp[®], 58,3 % des patients ont présenté une hypoglycémie grave (épisode nécessitant l'aide d'une autre personne) ou une hypoglycémie confirmée par test de glycémie (épisodes confirmés par une glycémie plasmatique inférieure à 3,1 mmol/L), comparativement à 25 % des patients du groupe sous schéma basal-bolus uniquement. Le poids corporel moyen estimé a augmenté de 1,83 kg dans le groupe sous Fiasp[®] + schéma basal-bolus et de 0,17 kg dans le groupe sous schéma basal-bolus.

La dose médiane totale de bolus d'insuline est passée de 0,23 unité/kg/jour au départ à 0,48 unité/kg/jour à la semaine 18 dans le groupe sous Fiasp[®] + schéma basal-bolus, tandis que la dose médiane totale d'insuline basale est demeurée identique pour la durée de l'essai (0,5 unité/kg/jour dans le groupe sous Fiasp[®] + schéma basal-bolus et 0,6 unité/kg/jour dans le groupe sous schéma basal-bolus).

PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

Dans le cadre d'essais biologiques normalisés chez la souris et le lapin, une unité de Fiasp[®] avait le même effet hypoglycémiant qu'une unité de NovoRapid[®]. Chez l'humain, l'effet de Fiasp[®] est plus rapide en ce qui concerne l'absorption et le délai d'apparition dans la circulation par rapport à NovoRapid[®], en raison de son absorption plus rapide après l'injection sous-cutanée (voir la section MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE).

TOXICOLOGIE

Carcinogénèse, mutagenèse et altération de la fertilité

Aucune étude de carcinogénicité standard de deux ans n'a été menée chez l'animal afin d'évaluer le potentiel carcinogène de Fiasp[®].

Dans le cadre d'études de 52 semaines, des rats Sprague-Dawley ont reçu des doses sous-cutanées d'insuline asparte à 10, 50 et 200 unités/kg/jour (environ 2, 8 et 32 fois la dose humaine sous-cutanée de 1,0 unité/kg/jour, selon les unités/surface corporelle, respectivement). À une dose de 200 unités/kg/jour, l'insuline asparte a augmenté la fréquence des tumeurs des glandes mammaires chez les femelles, comparativement aux témoins non traités. La fréquence des tumeurs des glandes mammaires observée avec l'insuline asparte était peu différente de celle observée avec l'insuline humaine ordinaire. La pertinence de ces observations chez l'humain est inconnue. L'insuline asparte ne s'est pas révélée génotoxique lors des épreuves suivantes : test d'Ames, test de mutation directe des lymphomes chez la souris, essai d'aberration chromosomique sur lymphocytes du sang périphérique humain, test du micronoyau *in vivo* chez la souris, test *ex vivo* sur la synthèse non programmée d'ADN dans les hépatocytes de rat. Au cours d'études portant sur la fertilité menées chez des rats mâles et femelles, aucun effet indésirable direct n'a été observé sur la fertilité des mâles et des femelles ni sur la capacité de reproduction générale des animaux à des doses sous-cutanées maximales de 200 unités/kg/jour (environ 32 fois la dose humaine sous-cutanée, selon les unités/la surface corporelle).

RÉFÉRENCES

1. Heise *et al.* Faster-acting insulin aspart by CSII: earlier exposure and greater early PK/PD effects than insulin aspart. Scientific presentations 2015. World Diabetes Congress, Vancouver (Canada), 30 novembre au 4 décembre 2015.
2. Hövelmann *et al.* Faster Aspart: greater early exposure and action versus insulin aspart in elderly and younger adult with T1D. Scientific presentations 2015. World Diabetes Congress, Vancouver (Canada), 30 novembre au 4 décembre 2015.

RENSEIGNEMENTS POUR LES PATIENTS SUR LE MÉDICAMENT

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

FIASP[®]

insuline aspartate injection

Solution, 100 U/mL, administration par voie sous-cutanée

Fiole/Penfill[®]/FlexTouch[®]

Veillez lire le présent feuillet attentivement avant de commencer à prendre Fiasp[®] 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 Fiasp[®].

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 (taux de sucre trop bas) est l'effet indésirable le plus fréquent des produits à base d'insuline, y compris de Fiasp[®].
- Une réaction d'hypoglycémie ou d'hyperglycémie (taux de sucre trop élevé) qui n'est pas prise en charge peut entraîner un évanouissement, un coma et même la mort.
- Il faut surveiller la glycémie de tous les patients atteints de diabète.
- Fiasp[®] doit être injecté jusqu'à 2 minutes avant le début d'un repas. Lorsque nécessaire, Fiasp[®] peut être administré jusqu'à 20 minutes après le début du repas (consultez la section « *Comment prendre Fiasp[®]* »).
- Des mélanges accidentels entre Fiasp[®] et d'autres produits à base d'insuline ont été signalés. Il faut toujours vérifier attentivement l'étiquette de l'insuline avant chaque injection, afin d'éviter tout mélange accidentel entre les produits à base d'insuline.
- NE PAS diluer ou mélanger Fiasp[®] avec tout autre produit ou solution d'insuline, sauf lorsque le médicament est administré dans votre veine sous supervision médicale.
- En général, Fiasp[®] doit être utilisé dans le cadre d'un traitement par une insuline à action intermédiaire ou une insuline à action prolongée (en association avec la metformine dans le traitement du diabète de type 2, selon les recommandations) pour maîtriser la glycémie.
- Il ne faut utiliser Fiasp[®] que si la solution est limpide et incolore.

Pourquoi Fiasp[®] est-il utilisé?

- Le traitement des patients atteints de diabète sucré qui ont besoin d'insuline pour maîtriser l'hyperglycémie (un taux élevé de sucre dans le sang).
- Le traitement des patients atteints de diabète de type 2; il est habituellement utilisé en association avec une insuline à action intermédiaire ou une insuline à action prolongée (en plus de la metformine) pour maîtriser l'hyperglycémie.

Quel est le mode d'action de Fiasp[®]?

Fiasp[®] est une préparation d'insuline asparte prandiale et à action rapide pour le traitement du diabète. Fiasp[®] commence à réduire la glycémie dans les 20 minutes suivant le début d'un repas. En raison de sa courte durée d'action, Fiasp[®] doit normalement être utilisé avec une préparation d'insuline à action intermédiaire ou à action prolongée (en association avec la metformine dans le traitement du diabète de type 2, selon les recommandations).

Quels sont les ingrédients de Fiasp[®]?

Ingrédient médicamenteux : L'ingrédient actif de Fiasp[®] est l'insuline asparte.

Ingrédients non médicamenteux : Phénol, métacrésol, glycérol, zinc (sous forme d'acétate de zinc), phosphate disodique dihydraté, arginine (sous forme de chlorhydrate de L-arginine), niacinamide (vitamine B₃) et eau pour injection. De l'acide chlorhydrique ou de l'hydroxyde de sodium peuvent être ajoutés pour ajuster le pH.

Fiasp[®] est offert sous les formes posologiques suivantes :

- Fiole Fiasp[®] de 10 mL (1 000 unités par 10 mL); format d'emballage : 1 fiole de 10 mL.
- Cartouche Fiasp[®] Penfill[®] de 3 mL (conçue pour être utilisée avec les dispositifs d'injection d'insuline Novo Nordisk) (300 unités par 3 mL); format d'emballage : 5 cartouches de 3 mL.
- Fiasp[®] FlexTouch[®], stylo prérempli de 3 mL (300 unités par 3 mL); format d'emballage : 5 stylos préremplis de 3 mL.

Fiasp[®] se présente sous la forme d'une solution injectable aqueuse, limpide et incolore. Chaque mL contient 100 unités d'insuline asparte.

Fiasp[®] FlexTouch[®] et Fiasp[®] Penfill[®] dans un dispositif d'injection d'insuline Novo Nordisk sont conçus pour être utilisés avec les aiguilles NovoFine[®], NovoFine[®] Plus et/ou NovoTwist[®]. Novo Nordisk ne peut être tenue responsable d'un mauvais fonctionnement dû à l'utilisation de Fiasp[®] avec des produits qui ne répondent pas aux mêmes caractéristiques techniques ou aux mêmes normes de qualité que les aiguilles NovoFine[®], NovoFine[®] Plus et/ou NovoTwist[®].

N'utilisez pas Fiasp[®] si :

- vous sentez venir une hypoglycémie (taux de sucre trop bas). Lisez la section « *Quels sont les effets secondaires possibles de Fiasp[®] ?* » 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. Faites attention aux signes de réaction allergique (consultez la section « *Quels sont les effets secondaires possibles de Fiasp[®] ?* »);
- 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;

- la cartouche Penfill[®] ou le dispositif d'injection d'insuline Novo Nordisk qui la contient a été échappé, endommagé ou écrasé, car il existe un risque de fuite d'insuline;
- le stylo FlexTouch[®] est échappé, endommagé ou écrasé, car il y a un risque de fuite d'insuline;
- l'insuline n'a pas été entreposée correctement ou a été congelée (consultez la section « *Conservation* »);
- l'insuline n'a pas une apparence limpide et incolore;
- vous prenez des thiazolidinédiones (classe d'antidiabétiques oraux). Les thiazolidinédiones 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.

Ne remplissez pas de nouveau une cartouche Fiasp[®] Penfill[®].

Les cartouches Fiasp[®] Penfill[®] dans des dispositifs d'injection d'insuline Novo Nordisk et le dispositif Fiasp[®] FlexTouch[®] sont conçus pour être utilisés avec les aiguilles NovoFine[®], NovoFine[®] Plus et NovoTwist[®] dans le cadre du **Système intégré[®]**.

Si votre traitement prévoit l'utilisation de Fiasp[®] Penfill[®] et d'une autre insuline contenue dans une cartouche Penfill[®], utilisez deux dispositifs d'injection d'insuline Novo Nordisk, un pour chaque sorte d'insuline.

Par mesure de précaution :

- Ayez toujours avec vous un dispositif d'injection d'insuline et une cartouche Penfill[®] ou un dispositif FlexTouch[®] de rechange et de nouvelles aiguilles, au cas où vous les perdriez ou les endommageriez.
- Transportez toujours avec vous un objet indiquant que vous êtes atteint de diabète.
- Ayez toujours avec vous des produits contenant du sucre. Consultez les sections « Causes de l'hypoglycémie (taux de sucre trop bas) » et « Ce que vous devez faire si vous présentez l'un ou l'autre de ces symptômes ».

Consultez votre professionnel de la santé avant de prendre Fiasp[®], afin de réduire le risque d'effets secondaires et d'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 glandes surrénales, à la glande thyroïde ou à l'hypophyse; il est possible que votre médecin modifie votre dose d'insuline;
- 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 vous allaitez. Consultez votre médecin si tel est votre cas pour obtenir des conseils;
- vous conduisez un véhicule ou utilisez des outils ou des machines – faites attention aux symptômes d'une hypoglycémie. Pendant une réaction hypoglycémique, votre capacité à vous concentrer et à 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.

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

Autres mises en garde à connaître :

- Fiasp[®] a un début d'action deux fois plus rapide que celui de NovoRapid[®]. Par conséquent, une hypoglycémie (taux de sucre trop bas) peut survenir plus rapidement après une injection de cette insuline.
- L'hypokaliémie (un taux de potassium trop bas) est l'un des effets secondaires possibles des insulines. Votre risque d'hypokaliémie est plus marqué si vous prenez des médicaments qui font baisser le taux de potassium ou si vous perdez du potassium d'une autre façon, par exemple lors d'une diarrhée.
- Trouble oculaire – Une amélioration rapide de la maîtrise glycémique peut causer une aggravation temporaire des troubles oculaires liés au diabète.
- Douleur liée à des lésions nerveuses – Si votre glycémie s'améliore très rapidement, vous pourriez éprouver une douleur liée aux nerfs; cette douleur est habituellement temporaire.
- Enflure au niveau des articulations – Au début de votre traitement, votre organisme pourrait retenir plus d'eau qu'il ne devrait, ce qui se traduit par une enflure au niveau des chevilles et d'autres articulations. Cette réaction est généralement de courte durée.

Les médicaments suivants pourraient interagir avec Fiasp[®] :

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 au sujet 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 utilisés pour traiter le diabète

- Médicaments utilisés pour traiter l'hypertension et/ou des troubles cardiaques, par exemple : inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (ECA), antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II, disopyramide
- Fibrates (médicaments utilisés pour diminuer les taux élevés de lipides dans le sang)
- Inhibiteurs de la monoamine oxydase (IMAO) (médicaments utilisés pour traiter la dépression)
- Médicaments utilisés pour soulager la douleur et diminuer la fièvre (p. ex. pentoxifylline, propoxyphène et salicylés)
- Antibiotiques sulfamidés (médicaments utilisés pour traiter les infections)
- Analogues de la somatostatine, comme l'octréotide
- Fluoxétine

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

- Antipsychotiques atypiques (p. ex. olanzapine et clozapine)
- Hormones, par exemple : œstrogènes et/ou progestérone (seules ou en pilules contraceptives), somatropine, hormones thyroïdiennes, glucagon
- Corticostéroïdes (utilisés pour réduire l'inflammation)
- Danazol (médicament agissant sur l'ovulation)
- Inhibiteurs de la protéase (utilisés pour traiter les infections par le VIH)
- Diurétiques, aussi appelés « pilules d'eau » (utilisés pour traiter l'hypertension ou la rétention d'eau)
- Isoniazide (utilisé pour traiter la tuberculose)
- Certains médicaments utilisés pour traiter l'asthme (p. ex. albutérol, épinéphrine, terbutaline)
- Niacine et phénothiazines

Si vous prenez l'un des médicaments suivants, votre glycémie pourrait augmenter ou diminuer :

- Médicaments contre l'hypertension (p. ex. bêta-bloquants ou clonidine)
- Certains médicaments utilisés pour traiter les troubles mentaux (p. ex. sels de lithium)
- Octréotide et lanréotide (utilisés pour traiter un trouble hormonal rare caractérisé par un excès d'hormone de croissance, l'acromégalie)
- Alcool (y compris le vin et la bière)
- Médicament appelé pentamidine (utilisé pour traiter certaines infections parasitaires). Ce produit peut entraîner une hypoglycémie, qui est parfois suivie d'une hyperglycémie.

Certains médicaments peuvent masquer les symptômes avant-coureurs d'une hypoglycémie (taux de sucre trop bas). Ces produits comprennent les suivants : bêta-bloquants, clonidine, guanéthidine ou réserpine.

Avant d'utiliser Fiasp®

- Vérifiez l'étiquette pour vous assurer qu'il s'agit du bon type d'insuline.
- Enlevez le bouchon de protection.
- Vérifiez toujours la cartouche Penfill®, notamment le bouchon en caoutchouc (piston).

N'utilisez pas la cartouche si vous constatez qu'elle est endommagée ou s'il y a un espace entre le bouchon en caoutchouc et l'étiquette blanche du code à barres. Rapportez-la à votre fournisseur ou communiquez avec Novo Nordisk Canada au 1-800-465-4334 pour obtenir de l'aide. Consultez le guide du dispositif d'injection d'insuline Novo Nordisk pour obtenir de plus amples renseignements.

- Utilisez une aiguille neuve à chaque injection pour prévenir la contamination.
- Ne prêtez la cartouche Fiasp[®] Penfill[®]/FlexTouch[®] de votre dispositif d'injection d'insuline Novo Nordisk à personne, même si une nouvelle aiguille est utilisée. Ne réutilisez pas les aiguilles et ne les partagez pas avec une autre personne. Vous éviterez ainsi la transmission d'infections.

Dose habituelle

Quand utiliser Fiasp[®] :

Fiasp[®] est une insuline prandiale. Fiasp[®] doit être injecté jusqu'à 2 minutes avant le début d'un repas. Lorsque nécessaire, Fiasp[®] peut être administré jusqu'à 20 minutes après le début du repas. L'effet maximal survient 1 à 3 heures après son injection et l'effet dure de 3 à 5 heures.

Dose de Fiasp[®]

Dose pour le diabète de type 1 et le diabète de type 2

Votre médecin déterminera avec vous :

- la quantité de Fiasp[®] que vous devrez prendre à chaque repas;
- le moment où vous devrez vérifier votre glycémie et le besoin d'augmenter ou de réduire la dose.

Si vous souhaitez changer votre alimentation, consultez d'abord votre médecin, votre infirmière éducatrice en diabète ou votre pharmacien, car un changement de votre régime alimentaire peut modifier vos besoins en insuline.

Lorsque vous prenez d'autres médicaments, demandez à votre médecin ou à votre infirmière éducatrice en diabète si votre traitement doit être ajusté.

Ajustement de la dose pour le diabète de type 2

La dose quotidienne de Fiasp[®] doit être déterminée selon votre glycémie aux heures des repas et à l'heure du coucher du jour précédent.

- Avant le déjeuner – la dose doit être ajustée selon la glycémie avant le dîner du jour précédent.
- Avant le dîner – la dose doit être ajustée selon la glycémie avant le souper du jour précédent.
- Avant le souper – la dose doit être ajustée selon la glycémie au coucher du jour précédent.

Ajustement de la dose	
Glycémie plasmatique à l'heure du repas et à l'heure du coucher	Ajustement de la dose
Moins de 4,0 mmol/L	Réduire la dose d'une unité

4,0 à 6,0 mmol/L	Aucun ajustement
Plus de 6,0 mmol/L	Augmenter la dose d'une unité

Utilisation chez les patients âgés (65 ans ou plus)

Fiasp[®] peut être utilisé chez les patients âgés. Cependant, si vous êtes âgé, il se peut que vous deviez surveiller votre glycémie plus souvent. Parlez de vos changements de dose avec votre médecin.

Si vous avez des problèmes aux reins ou au foie

Si vous éprouvez des problèmes aux reins ou au foie, vous pourriez devoir vérifier votre glycémie plus souvent. Parlez de vos changements de dose avec votre médecin.

Dose oubliée :

Si vous avez oublié de prendre une dose de Fiasp[®] ou si vous n'avez pas injecté une quantité suffisante d'insuline, votre glycémie pourrait devenir trop élevée (hyperglycémie). Vérifiez fréquemment votre glycémie. Pour obtenir des renseignements sur le traitement de l'hyperglycémie, consultez la section « *Causes de l'hyperglycémie (taux de sucre trop élevé)* » ci-dessous.

Ne prenez pas une double dose pour remplacer une dose oubliée.

Comment prendre Fiasp[®] :

Fiasp[®] est conçu pour être injecté sous la peau (par voie sous-cutanée). Ne l'injectez pas dans une veine ou un muscle.

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 Fiasp[®] ?* »). Les endroits du corps les plus appropriés pour les injections sont l'avant des cuisses, la partie avant de la taille (abdomen) ou le haut des bras. L'insuline agira plus rapidement si vous l'injectez au niveau 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.

En raison de son début d'action plus rapide, Fiasp[®] doit être injecté jusqu'à 2 minutes avant le début d'un repas. Lorsque nécessaire, Fiasp[®] peut être administré jusqu'à 20 minutes après le début du repas.

Méthode d'injection de cette insuline (avec une 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.
- Injectez l'insuline sous la peau. Utilisez la technique d'injection enseignée par votre médecin ou votre infirmière éducatrice en diabète.
- Jetez l'aiguille après chaque injection.

Méthode d'injection de cette insuline avec une cartouche Penfill® :

- Veuillez lire le manuel offert avec votre dispositif d'injection d'insuline.
- Injectez l'insuline sous la peau. Utilisez la technique d'injection que recommande votre médecin ou votre infirmière éducatrice en diabète, et qui est décrite dans le guide de votre dispositif d'injection d'insuline Novo Nordisk. Laissez l'aiguille sous la peau pendant au moins 6 secondes. Maintenez le bouton-poussoir complètement enfoncé jusqu'au retrait de l'aiguille, afin d'assurer l'administration correcte du médicament et de limiter les risques d'écoulement de sang dans l'aiguille ou le réservoir d'insuline.
- Après chaque injection, enlevez l'aiguille et jetez-la.

Méthode d'injection de cette insuline FlexTouch® :

Des instructions détaillées sur l'utilisation sont fournies au verso du présent feuillet.

Surdose

Causes de l'hypoglycémie (taux de sucre trop bas) :

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

Cette situation 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;
- si vous consommez de l'alcool.

Les symptômes avant-coureurs d'une hypoglycémie peuvent survenir soudainement et comprendre les suivants : sueurs froides, peau pâle et froide au toucher, maux de tête, trouble de l'élocution, fréquence cardiaque rapide, 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.

Ce que vous devez faire 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 fruit), puis reposez-vous. Ne prenez aucune insuline si les symptômes précurseurs d'une hypoglycémie se manifestent.
- Mesurez votre glycémie si possible et reposez-vous. Vous devrez peut-être mesurer votre glycémie plus d'une fois.
- Attendez que les symptômes d'hypoglycémie disparaissent ou que votre glycémie se stabilise. Prenez ensuite votre insuline comme d'habitude.

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.

Ce que doivent faire les autres si vous perdez connaissance :

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, car vous risqueriez de vous étouffer.

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 qu'une telle situation ne se reproduise.

Si vous croyez avoir pris trop de Fiasp[®], communiquez immédiatement avec votre professionnel de la santé, le service d'urgence d'un hôpital ou le centre antipoison de votre région, même si vous n'avez pas de symptômes.

Causes de l'hyperglycémie (taux de sucre trop élevé) :

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

Cette situation peut se produire :

- si vous oubliez ou arrêtez 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;
- si vous consommez de l'alcool;
- si vous contractez une infection ou faites de la fièvre.

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 (état pathologique caractérisé par une accumulation de corps acides dans le sang). Si cette affection n'est pas traitée, elle peut provoquer un coma diabétique et la mort.

Ce que vous devez faire 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.

Causes de l'hypokaliémie (taux de potassium trop bas)

Si vous prenez trop d'insuline, surtout par voie intraveineuse, vous pourriez présenter une hypokaliémie (taux de potassium trop bas). Il faut prendre les mesures appropriées pour corriger toute hypokaliémie.

Quels sont les effets secondaires possibles de Fiasp®?

La liste suivante des effets secondaires possibles de Fiasp® n'est pas exhaustive. Si vous ressentez un effet secondaire qui n'est pas mentionné ci-dessous, communiquez avec votre professionnel de la santé. Lisez aussi les « *Mises en garde et précautions* ».

Les effets secondaires suivants peuvent être observés pendant la prise de Fiasp® :

- Très fréquents (chez plus de 1 patient sur 10)
 - Hypoglycémie (voir la section « Causes de l'hypoglycémie (taux de sucre trop bas) » ci-dessus)
- Fréquents (chez moins de 1 patient sur 10)
 - Réaction au point d'injection
 - Réactions cutanées
- Peu fréquents
 - Changements sous la peau au point d'injection (lipodystrophie)
 - Réactions allergiques

Réaction au point d'injection : Des réactions locales au site d'injection peuvent survenir. Les symptômes peuvent comprendre les suivants : éruptions cutanées, rougeurs, inflammation, ecchymoses et démangeaisons. Ces réactions disparaissent habituellement après quelques jours.

Réactions cutanées : Des signes d'allergie comme de l'eczéma, des éruptions cutanées, des démangeaisons, de l'urticaire et de la dermatite peuvent survenir sur la peau.

Changements sous-cutanés au point d'injection (lipodystrophie) : Il peut se produire une perte de tissu adipeux sous-cutané (lipoatrophie) ou un épaissement du tissu adipeux sous-cutané (lipohypertrophie). On peut réduire le risque de développer ces problèmes cutanés en changeant de site d'injection chaque fois. Si vous remarquez ces changements cutanés, parlez-en à votre médecin ou à votre infirmière. Si vous continuez à effectuer les injections au même endroit, ces réactions pourraient s'aggraver et avoir une incidence sur la quantité de médicament absorbé.

Réaction allergique : Si vous présentez une réaction allergique grave à l'insuline ou à tout ingrédient que contient Fiasp®, cessez d'utiliser Fiasp® et consultez immédiatement un médecin. Les signes d'une réaction allergique grave peuvent comprendre les suivants :

- vous avez des réactions locales (p. ex. éruption cutanée, rougeur et démangeaisons) qui se propagent à d'autres parties de votre corps;
- vous vous sentez mal de façon soudaine et avez des sueurs;
- vous êtes malade (vomissements);
- vous avez de la difficulté à respirer;

- vous présentez un rythme cardiaque accéléré et vous vous sentez étourdi.

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme/effet	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez de prendre le médicament et obtenez immédiatement des soins médicaux
	Cas graves seulement	Dans tous les cas	
TRÈS FRÉQUENT Hypoglycémie	√		√
FRÉQUENT Réaction au point d'injection		√	
Réactions cutanées		√	
RARE Changements sous-cutanés au point d'injection (lipodystrophie)		√	
Réaction allergique			√

Si vous présentez un symptôme ou un effet secondaire inconfortable qui n'est pas mentionné ci-dessus ou qui s'aggrave suffisamment pour nuire à vos activités quotidiennes, consultez votre professionnel de la santé.

Signalement des effets secondaires

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

3 façons de signaler :

- En ligne sur le site Web de MedEffet (<http://hc-sc.gc.ca/dhp-mps/medeff/index-fra.php>);
- Par téléphone, en composant le numéro sans frais 1-866-234-2345; téléautographe : 1-800-465-7735 (Services Canada)
- En remplissant un formulaire de déclaration des effets secondaires du consommateur et en le faisant parvenir :
 - Par télécopieur, au numéro sans frais 1-866-678-6789;
 - Par courriel, à l'adresse CanadaVigilance@hc-sc.gc.ca; ou
 - Par la poste au : Programme Canada Vigilance
Bureau de l'information sur l'innocuité et l'efficacité des produits de santé commercialisés
Direction des produits de santé commercialisés
Direction générale des produits de santé et des aliments
Santé Canada
Indice de l'adresse 1908C
Ottawa (Ontario)
K1A 0K9

Des étiquettes d'adresse prépayées et le formulaire de déclaration des effets secondaires du consommateur sont disponibles sur le site Web de MedEffet (<http://hc-sc.gc.ca/dhp-mps/medeff/index-fra.php>).

REMARQUE : Consultez votre professionnel de la santé si vous avez besoin de renseignements sur la prise en charge des effets secondaires. Le Programme Canada Vigilance ne fournit pas de conseils médicaux.

Conservation :

Conservez ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants.

N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur l'étiquette et sur la boîte (après EXP). La date de péremption correspond au dernier jour du mois indiqué.

Avant la première utilisation :

[FlexTouch[®]] Conservez au réfrigérateur (entre 2 °C et 8 °C), loin du congélateur. Ne congelez pas. Laissez le capuchon sur le stylo pour protéger l'insuline de la lumière.

[Penfill[®]] Conservez au réfrigérateur (entre 2 °C et 8 °C), loin du congélateur. Ne congelez pas. Laissez la cartouche dans son emballage pour la protéger de la lumière.

[Fiole] Conservez au réfrigérateur (entre 2 °C et 8 °C), loin du congélateur. Ne congelez pas. Laissez la fiole dans son emballage pour la protéger de la lumière.

Après une première ouverture ou si le produit est transporté à titre de rechange :

[FlexTouch[®]] Vous pouvez transporter votre stylo prérempli Fiasp[®] (FlexTouch[®]) avec vous et le conserver à la température ambiante (n'excédant pas 30 °C) ou au réfrigérateur (entre 2 °C et

8 °C) jusqu'à 4 semaines. En dehors des périodes d'utilisation, laissez toujours le capuchon sur le stylo pour protéger l'insuline de la lumière.

[Penfill®] Ne réfrigérez pas. Vous pouvez transporter votre cartouche (Penfill®) avec vous et la conserver à la température ambiante (à moins de 30 °C) jusqu'à quatre semaines. Laissez toujours la cartouche dans son emballage pour la protéger de la lumière.

[FlexTouch®][Penfill®] Jetez l'aiguille après chaque injection.

[Fiole] Vous pouvez transporter la fiole Fiasp® avec vous et la conserver à la température ambiante (n'excédant pas 30 °C) ou au réfrigérateur (entre 2 °C et 8 °C) jusqu'à quatre semaines. Laissez toujours la fiole dans son emballage pour la protéger de la lumière.

Ne jetez pas les médicaments dans les eaux d'égout ni avec les déchets ménagers. Demandez à votre pharmacien comment vous débarrasser des médicaments dont vous n'avez plus besoin. Ces mesures permettront de protéger l'environnement.

Pour en savoir davantage au sujet de Fiasp® :

- Consultez votre professionnel de la santé
- Lisez la monographie de produit rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme ces renseignements pour les patients sur le médicament. Vous pouvez l'obtenir en visitant le site Web de Santé Canada (<http://www.hc-sc.gc.ca/index-fra.php>), le site du fabricant (www.novonordisk.ca), ou en téléphonant au 1-800-465-4334.

Ce feuillet a été rédigé par Novo Nordisk Canada Inc.

© 2018

Novo Nordisk Canada Inc.

Dernière révision : février 2018

Fiasp®, *FlexTouch®*, *Penfill®*, *NovoRapid®*, *NovoFine®* et *NovoTwist®* sont des marques de commerce de Novo Nordisk A/S utilisées sous licence par Novo Nordisk Canada Inc.

Directives d'utilisation de Fiasp® FlexTouch®

Veillez lire attentivement les directives suivantes avant d'utiliser votre stylo prérempli FlexTouch®. Si vous ne suivez pas bien les directives, 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 avant que votre médecin ou votre infirmière **vous ait montré comment**. Commencez par vérifier le stylo pour **être sûr qu'il contient 100 unités/mL de Fiasp®**, puis regardez les illustrations ci-dessous pour vous familiariser avec les différents éléments du stylo et de l'aiguille.

Si vous êtes aveugle ou si vous avez un problème de la vue qui vous empêche de lire la dose affichée sur ce stylo, ne l'utilisez pas sans aide. Demandez l'aide d'une personne qui a une bonne vue et qui sait comment utiliser le stylo prérempli FlexTouch®.

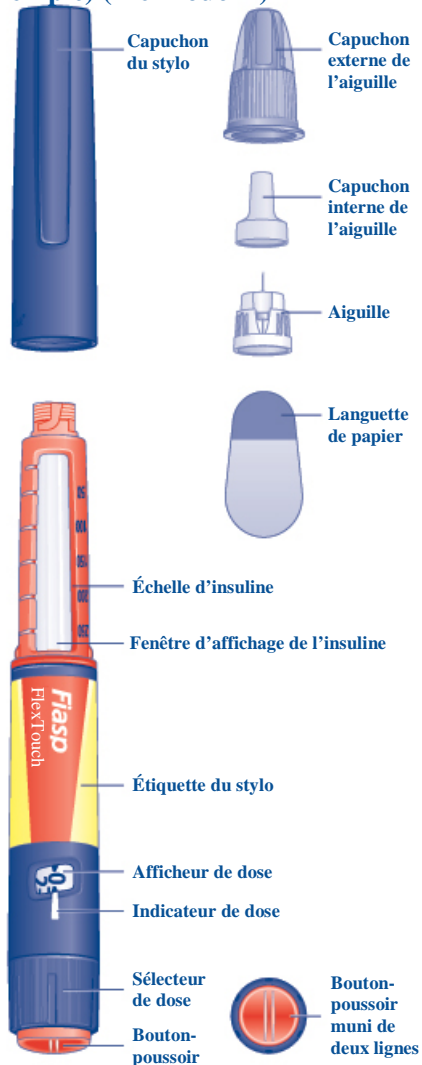
Il s'agit d'un stylo prérempli muni d'un sélecteur de dose qui contient 300 unités d'insuline. Vous pouvez sélectionner un **maximum de 80 unités par dose, en augmentant la dose une unité à la fois**. Votre stylo est conçu pour être utilisé avec les aiguilles jetables à usage unique NovoTwist®, NovoFine® ou NovoFine® Plus d'une longueur maximale de 8 mm. L'emballage ne contient aucune aiguille.

▲ Remarque importante

Prêtez une attention toute particulière à ces remarques, car elles sont importantes pour l'utilisation correcte du stylo.

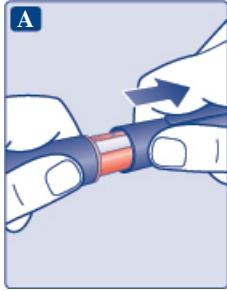
Stylo injecteur prérempli et aiguille Fiasp® (exemple) (FlexTouch®)

Stylo injecteur prérempli et aiguille Fiasp® (exemple) (FlexTouch®)

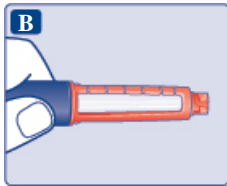


1 Préparation du stylo et fixation d'une aiguille neuve

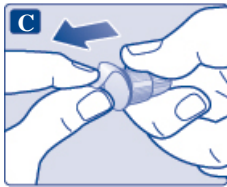
- **Vérifiez le nom et la concentration sur l'étiquette** de votre stylo pour être sûr qu'il contient 100 unités/mL de Fiasp®. Cette vérification est particulièrement importante si vous vous injectez plus d'un type d'insuline. Si vous prenez le mauvais type d'insuline, vous pourriez présenter une hyperglycémie ou une hypoglycémie.
- **Retirez le capuchon du stylo.**



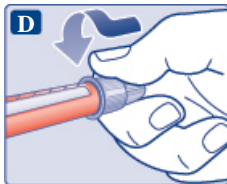
- **Assurez-vous que l'insuline contenue dans votre stylo est limpide et incolore.** Regardez-la par la fenêtre du stylo. Si l'insuline est trouble, n'utilisez pas le stylo.



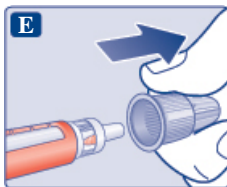
- **Prenez une aiguille neuve** et enlevez la languette de papier.



- **Poussez l'aiguille tout droit sur le stylo. Tournez-la pour la fixer solidement.**



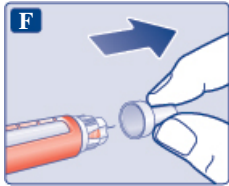
- **Retirez le capuchon externe de l'aiguille et conservez-le pour plus tard.** Vous en aurez besoin après l'injection pour enlever l'aiguille du stylo sans danger.



- **Retirez le capuchon interne de l'aiguille et jetez-le.** Si vous essayez de le remettre en place, vous pourriez vous piquer accidentellement avec l'aiguille.

Il est normal qu'une goutte d'insuline apparaisse parfois au bout de l'aiguille. Une telle situation est normale, mais vous devez tout de même vérifier l'écoulement.

Attendez d'être sur le point de faire l'injection avant de fixer une aiguille neuve au stylo.

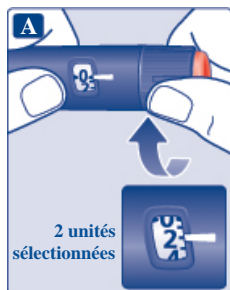


- ⚠ Utilisez toujours une aiguille neuve à chaque injection.**
Cette mesure de précaution réduit le risque de contamination, d'infection, de fuite d'insuline, d'obstruction de l'aiguille et de dose inexacte.

- ⚠ N'utilisez jamais une aiguille courbée ou endommagée.**

2 Vérification de l'écoulement de l'insuline

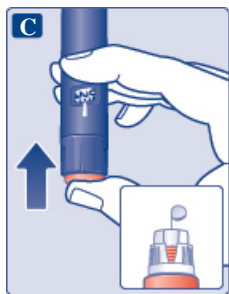
- **Vérifiez toujours l'écoulement avant de commencer l'injection.**
En effectuant cette étape, vous vous assurez de recevoir toute la dose d'insuline.
- Tournez le sélecteur de dose **pour sélectionner 2 unités. Assurez-vous que l'afficheur de dose indique le chiffre 2.**



- Tenez le stylo en position verticale, l'aiguille pointée vers le haut.
Tapotez délicatement la partie supérieure du stylo quelques fois pour faire remonter les bulles d'air.



- **Appuyez sur le bouton-poussoir** jusqu'à ce que l'afficheur de dose retourne à « 0 ». Le 0 doit être aligné sur l'indicateur.
Une goutte d'insuline doit apparaître au bout de l'aiguille.



Il est possible qu'une petite bulle d'air reste à la pointe de l'aiguille, mais elle ne sera pas injectée.

Si aucune goutte d'insuline n'apparaît, répétez les étapes 2A à 2C un maximum de 6 fois. Si aucune goutte n'apparaît, changez l'aiguille et répétez les étapes 2A à 2C encore une fois.

Si aucune goutte d'insuline n'apparaît, mettez ce stylo au rebut et utilisez-en un neuf.

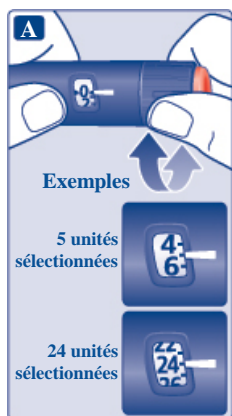
- ⚠ **Il faut toujours voir apparaître une goutte** au bout de l'aiguille avant d'effectuer l'injection. C'est pour vous assurer que le produit peut s'écouler de l'aiguille. Si aucune goutte n'apparaît, **aucune** insuline **ne** sera injectée, même si l'afficheur change. En effet, l'aiguille pourrait être 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 aucune insuline du tout. Une telle situation peut entraîner une hyperglycémie.

3 Sélection de la dose

- **Assurez-vous que l'afficheur de dose indique le chiffre 0 avant de commencer.** Le 0 doit être aligné sur l'indicateur.
- **Tournez le sélecteur de dose pour sélectionner la dose dont vous avez besoin**, conformément aux directives de votre médecin ou de votre infirmière.

Si vous avez sélectionné une mauvaise dose, vous pouvez la corriger en tournant le sélecteur de dose dans un sens ou dans l'autre.

Le stylo permet de sélectionner une dose maximale de 80 unités.



Le sélecteur de dose change le nombre d'unités. Seuls l'afficheur et l'indicateur montrent le nombre d'unités sélectionné par dose.

Vous pouvez sélectionner jusqu'à 80 unités par dose. S'il reste moins de 80 unités dans le stylo, l'afficheur de dose s'arrêtera au nombre d'unités restant.

Le sélecteur de dose fait un « clic » différent lorsque vous le tournez vers l'avant, vers l'arrière ou que vous dépassez la dose qui reste. Ne comptez pas les clics du stylo.

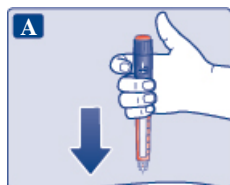
▲ Utilisez toujours l'afficheur et l'indicateur pour voir combien d'unités vous avez sélectionnées avant d'injecter l'insuline.

Ne comptez pas les clics du stylo. Si vous sélectionnez et injectez la mauvaise dose, vous pourriez présenter une hyperglycémie ou une hypoglycémie.

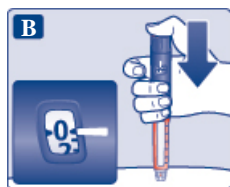
N'utilisez pas l'échelle d'insuline, car elle n'indique que le nombre d'unités approximatives restantes dans le stylo.

4 Injection de la dose

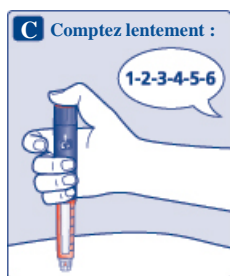
- **Insérez l'aiguille dans votre peau** comme votre médecin ou votre infirmière vous l'a montré.
- **Assurez-vous de laisser l'afficheur visible.**
Ne touchez pas à l'afficheur avec vos doigts, car un tel contact pourrait interrompre l'injection.



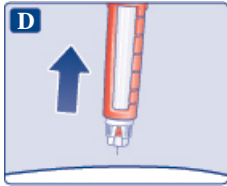
- **Appuyez sur le bouton-poussoir jusqu'à ce que l'afficheur montre 0.**
Le 0 doit être aligné sur l'indicateur. Vous entendrez ou percevrez peut-être un clic.



- **Laissez l'aiguille sous la peau après que l'afficheur est retourné à 0 et comptez lentement jusqu'à 6.**
- Si l'aiguille est enlevée plus tôt, vous verrez peut-être un jet d'insuline sortir de l'aiguille. Si tel est le cas, vous n'avez pas injecté toute votre dose. Vous devrez donc vérifier votre glycémie plus souvent.



- **Retirez l'aiguille de la peau.** Si du sang apparaît au point d'injection, appuyez légèrement. Ne frottez pas.



Après l'injection, vous verrez peut-être une goutte d'insuline à la pointe de l'aiguille. Une telle situation est normale et ne change pas la dose injectée.

- ▲ **Regardez toujours l'afficheur de dose pour savoir combien d'unités vous injectez.** Appuyez sur le bouton-poussoir jusqu'à ce que l'afficheur montre 0. Si l'afficheur de dose ne retourne pas à « 0 », c'est parce que vous n'avez pas injecté la dose en entier. Une telle situation peut entraîner une hyperglycémie.

Comment savoir si l'aiguille est obstruée ou endommagée?

- Si vous appuyez continuellement sur le bouton-poussoir et que l'afficheur ne retourne pas à 0, l'aiguille est peut-être obstruée ou endommagée.
- Si tel est le cas, vous **n'avez pas** injecté d'insuline – même si l'afficheur n'indique plus la dose sélectionnée au début.

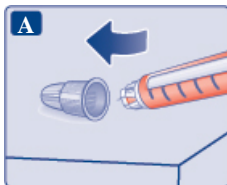
Quoi faire si l'aiguille est obstruée?

Retirez l'aiguille comme il est décrit dans la section 5, et répétez toutes les étapes à partir de la section 1 : Fixez une aiguille neuve. Assurez-vous de sélectionner toute la dose dont vous avez besoin.

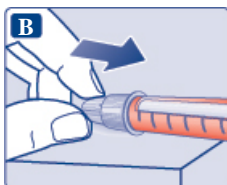
Ne touchez jamais à l'afficheur pendant l'injection, car un tel contact peut interrompre l'injection.

5 Après l'injection

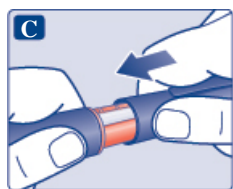
- **Guidez la pointe de l'aiguille dans son capuchon externe** sur une surface plane sans toucher à l'aiguille ni au capuchon.



- Une fois l'aiguille recouverte, **poussez complètement et prudemment le capuchon externe sur l'aiguille.**
- **Dévissez l'aiguille** et mettez-la au rebut de façon sécuritaire, en suivant les directives fournies par votre médecin, votre infirmière, votre pharmacien ou les autorités locales.



- **Remettez le capuchon du stylo en place** après chaque injection pour protéger l'insuline de la lumière.



Jetez toujours l'aiguille après 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. Si l'aiguille est obstruée, **aucune** insuline ne sera injectée.

Une fois le stylo vide, jetez-le **sans** qu'une aiguille y soit fixée, en suivant les directives fournies par votre médecin, votre infirmière, votre pharmacien ou les autorités locales.

- ⚠ **N'essayez jamais de remettre le capuchon interne sur l'aiguille**, car vous risqueriez de vous piquer.
- ⚠ **Retirez toujours l'aiguille après chaque injection**, puis rangez votre stylo sans qu'une aiguille y soit fixée. Cette mesure de précaution réduit le risque de contamination, d'infection, de fuite d'insuline, d'obstruction de l'aiguille et de dose inexacte.

6 Combien reste-t-il d'insuline?

- L'**échelle d'insuline** montre à **peu près** combien il reste d'insuline dans le stylo.



- **Pour savoir exactement combien il en reste**, servez-vous de l'afficheur. Tournez le sélecteur de dose jusqu'à ce que **l'afficheur s'arrête**.
S'il montre 80, il reste **au moins 80 unités** dans le stylo.
S'il montre un nombre **inférieur à 80**, le nombre affiché correspond à la quantité d'unités restantes dans le stylo.



- Tournez le sélecteur de dose jusqu'à ce que l'afficheur indique « 0 ».

- Si vous avez besoin d'injecter une dose d'insuline supérieure à la quantité d'unités restantes dans le stylo, vous pouvez répartir votre dose entre deux stylos.

⚠ Si vous divisez votre dose, faites bien attention de calculer correctement.

Si vous avez des doutes, utilisez un nouveau stylo pour injecter toute la dose. Si vous répartissez mal la dose, vous injecterez une quantité d'insuline trop élevée ou trop faible, ce qui peut entraîner une hyperglycémie ou une hypoglycémie.

⚠ Autres remarques importantes

- **Gardez toujours votre stylo avec vous.**
- **Transportez toujours un stylo de rechange et de nouvelles aiguilles** avec vous, au cas où vous les perdriez ou les endommageriez.
- Gardez toujours votre stylo et les aiguilles **hors de vue et de portée des autres**, surtout des enfants.
- **Ne prêtez** votre stylo et vos aiguilles à **personne**. Un tel partage pourrait entraîner des infections croisées.
- **Ne prêtez jamais** votre stylo à une autre personne. Votre médicament pourrait nuire à sa santé.
- Les soignants doivent **manipuler les aiguilles usagées avec beaucoup de soin** pour réduire le risque de blessures et d'infections croisées.

Entretien du stylo

Utilisez votre stylo avec précaution. Les manipulations brutales ou une mauvaise utilisation pourraient mener à des doses inexactes, ce qui peut entraîner une hyperglycémie ou une hypoglycémie.

- **Ne laissez pas le stylo dans une voiture** ou un autre endroit où il pourrait faire trop chaud ou trop froid.
- **Protégez le stylo de la poussière, de la saleté et de tout liquide.**
- **Évitez de le laver, de le faire tremper ou de le lubrifier.** Si nécessaire, nettoyez-le à l'aide d'un linge humecté d'un détergent doux.
- **Évitez d'échapper le stylo** ou de le frapper sur une surface dure.
Si vous l'avez échappé ou si vous soupçonnez un problème, fixez une aiguille neuve et vérifiez l'écoulement du produit avant de faire une injection.
- **N'essayez pas de recharger le stylo.** Une fois vide, il doit être mis au rebut.
- **N'essayez pas de réparer le stylo** ou de le démonter.