

MONOGRAPHIE DE PRODUIT
INCLUANT LES RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT

Fiasp®

insuline asparte injection

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

Norme interne

Agent antidiabétique

Code ATC : A10AB05

À action rapide

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

Date d'approbation initiale :
1^{er} février 2017

Date de révision :
23 juillet 2021

Numéro de contrôle de la présentation : 250048

RÉCENTES MODIFICATIONS IMPORTANTES DE L'ÉTIQUETTE

Indications, Généralités (1)	Février 2020
Indications, Enfants (1.1)	Février 2020
Posologie et administration, Administration (4.3)	Février 2020
Posologie et administration, Posologie recommandée et modification posologique (4.2)	Février 2020
Mises en garde et précautions, Enfants (8.1.3)	Février 2020
Effets indésirables, Effets indésirables observés dans les essais cliniques (9.2)	Février 2020
Essais cliniques, Résultats des études (15.2)	Février 2020

TABLE DES MATIÈRES

Les sections ou sous-sections qui ne sont pas pertinentes au moment de l'autorisation ne sont pas énumérées.

RÉCENTES MODIFICATIONS IMPORTANTES DE L'ÉTIQUETTE	2
TABLE DES MATIÈRES	2
PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ	4
1 INDICATIONS	4
1.1 Enfants	4
1.2 Personnes âgées	4
2 CONTRE-INDICATIONS	4
3 ENCADRÉ « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES »	4
4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION	5
4.1 Considérations posologiques	5
4.2 Dose recommandée et modification posologique	6
4.4 Administration	7
4.5 Dose oubliée	8
5 SURDOSAGE	8
6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION, ET EMBALLAGE	9
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	10
7.1 Populations particulières	14
7.1.1 Femmes enceintes	14

7.1.2	Allaitement.....	14
7.1.3	Enfants.....	14
7.1.4	Personnes âgées	15
8	EFFETS INDÉSIRABLES	15
8.1	Aperçu des effets indésirables	15
8.2	Effets indésirables observés dans les essais cliniques	15
8.2.1	Effets indésirables observés dans les essais cliniques – Enfants	19
8.3	Effets indésirables peu courants observés dans les essais cliniques	20
8.3.1	Effets indésirables peu courants observés dans les essais cliniques – Enfants.....	20
9	INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES.....	20
9.4	Interactions médicament-médicament.....	20
9.5	Interactions médicament-aliment.....	21
9.6	Interactions médicament-plante médicinale	21
9.7	Interactions médicament-tests de laboratoire.....	21
10	PHARMACOLOGIE CLINIQUE.....	21
10.1	Mode d’action	21
10.2	Pharmacodynamie.....	21
10.3	Pharmacocinétique.....	22
11	ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET TRAITEMENT.....	25
12	INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION.....	27
	PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES	27
13	RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES	27
14	ESSAIS CLINIQUES	28
14.1	Conception de l’essai et caractéristiques démographiques de l’étude.....	28
14.2	Résultats des études.....	31
15	MICROBIOLOGIE.....	38
16	TOXICOLOGIE NON CLINIQUE.....	38
17	MONOGRAPHIES DE PRODUIT DE SOUTIEN.....	39
	RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT	40

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

1 INDICATIONS

Fiasp® (insuline asparte injection) est indiqué dans le traitement des adultes et des enfants (> 2 ans) atteints de diabète sucré, qui ont besoin d'insuline prandiale pour maîtriser l'hyperglycémie (voir la section 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 [7] et POSOLOGIE ET ADMINISTRATION [4]).

Fiasp® (fioles de 10 mL) peut également être utilisé pour la perfusion sous-cutanée continue d'insuline (PSCI) à l'aide de systèmes de pompe approuvés au Canada pour la perfusion d'insuline. Consultez le manuel d'utilisation du fabricant de la pompe à perfusion d'insuline pour savoir si Fiasp® peut être utilisé.

1.1 Enfants

Enfants (< 18 ans) : Fiasp® peut être utilisé chez les enfants âgés de 2 ans ou plus. Il n'existe aucune expérience clinique avec l'utilisation de Fiasp® chez les enfants atteints de diabète de type 1 de moins de 2 ans, ni chez les patients atteints de diabète de type 2 de moins de 18 ans.

1.2 Personnes âgées

Personnes âgées (> 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, Personnes âgées [7]).

2 CONTRE-INDICATIONS

L'insuline asparte est contre-indiquée chez :

- les patients qui présentent une hypersensibilité à ce médicament ou à l'un des ingrédients de la préparation, y compris à l'un des ingrédients non médicinaux ou à l'un des composants du récipient. Pour obtenir une liste complète, voir la section FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE [6].
 - durant les épisodes d'hypoglycémie (voir la section MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS [7]).

3 ENCADRÉ « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES »

Mises en garde et précautions importantes

- L'hypoglycémie est l'effet indésirable le plus courant 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 par de l'insuline doivent donc surveiller leur

glycémie (voir la section MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Hypoglycémie, Hyperglycémie [7] et SURDOSAGE [5]).

- Une réaction d'hypoglycémie ou d'hyperglycémie qui n'est pas prise en charge peut entraîner un évanouissement, un coma ou même la mort (voir la section MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Hypoglycémie [7]).
- Tout changement de produit d'insuline doit être effectué avec prudence et uniquement sous surveillance médicale (voir la section POSOLOGIE ET ADMINISTRATION [6]).
- 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) ou d'un traitement à l'aide d'une pompe à perfusion d'insuline pour maintenir une maîtrise adéquate de la glycémie (voir la section POSOLOGIE ET ADMINISTRATION [6]).

4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

4.1 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 [7]).
- 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 pour la perfusion sous-cutanée continue d'insuline (PSCI) ou 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.
- Toujours alterner les points d'injection dans une même région afin de ne pas utiliser le même point plus d'une fois par mois environ pour réduire le risque de lipodystrophie et d'amyloïdose cutanée localisée. Fiasp® ne doit pas être injecté dans des zones présentant une lipodystrophie ou une amyloïde cutanée localisée (voir la section EFFETS INDÉSIRABLES [8]).
- NE PAS diluer ou mélanger Fiasp® avec tout autre produit d'insuline, à l'exception de liquides pour perfusion i.v. sous supervision médicale.
- Le patient doit demander l'avis d'un professionnel de la santé avant de voyager vers des destinations qui se situent dans un autre fuseau horaire, car il devra prendre l'insuline et

ses repas à des heures différentes.

- 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 [7]).
- Des ajustements posologiques peuvent s'avérer nécessaires lorsqu'une autre insuline est remplacée par Fiasp®, en présence de certains changements liés à l'activité physique, aux habitudes alimentaires (c.-à-d. le contenu en macronutriments ou l'heure des repas), aux médicaments concomitants, à la fonction rénale ou hépatique, ou en cas de maladie aiguë, afin de minimiser le risque d'hypoglycémie ou d'hyperglycémie (voir la section MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS [7]).

4.2 Dose recommandée et modification posologique

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

Diabète sucré de type 1

Fiasp® doit être utilisé comme insuline prandiale, et une modification posologique individuelle est nécessaire par la suite.

La dose initiale recommandée de Fiasp® chez les patients adultes 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 chez les patients adultes 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.

Enfants

Chez les enfants atteints de diabète de type 1 ou 2 nouvellement diagnostiqués, la posologie de Fiasp® doit être personnalisée et déterminée en fonction des conseils du médecin, conformément aux besoins du patient. On doit surveiller de près les patients pédiatriques traités par Fiasp® afin de déceler tout signe d'hypoglycémie.

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 1, 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.

Tableau 1 Ajustement de la dose en fonction de la glycémie plasmatique à l'heure du repas ou à l'heure du coucher

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

4.4 Administration

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 [7]. Les besoins individuels quotidiens totaux en insuline chez les adultes, les adolescents et les enfants peuvent varier et 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.
- 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 sous-cutanée continue d'insuline (pompe à perfusion d'insuline) avec la fiole de 10 mL :

- Fiasp[®] peut être administré comme PSCI avec une pompe conçue pour ce type de perfusions. Il répondra aux besoins relatifs au bolus d'insuline (environ 50 %) et à l'insuline basale. Il faut utiliser Fiasp[®] conformément au mode d'emploi de la pompe à perfusion d'insuline.
- Former les patients qui ont recours à la perfusion sous-cutanée continue d'insuline (pompe à perfusion d'insuline) à l'administration d'insuline par injection; les patients doivent avoir un autre traitement par insuline à leur disposition en cas de défaillance de la pompe.
- Administrer Fiasp[®] par perfusion sous-cutanée continue dans le tissu sous-cutané de la paroi abdominale. Il convient d'alterner les points de perfusion dans une même région pour réduire le risque de lipodystrophie et d'amyloïdose cutanée localisée (voir la section EFFETS INDÉSIRABLES [8]).
- Changer le dispositif de perfusion et le point d'insertion du dispositif de perfusion selon le manuel de l'utilisateur du fabricant de la pompe à perfusion d'insuline.
- Changer Fiasp[®] dans le réservoir de la pompe au moins tous les 6 jours, ou conformément au manuel de l'utilisateur de la pompe, selon le délai le plus court.
- NE PAS diluer ou mélanger Fiasp[®] lorsqu'il est administré par perfusion sous-cutanée continue.
- NE PAS exposer Fiasp[®] à des températures supérieures à 37 °C (98,6 °F) dans le réservoir de la pompe.

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 hypoglycémie et une hypokaliémie.
- Fiasp[®] doit être utilisé à des concentrations d'insuline asparte 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.

4.5 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.

5 SURDOSAGE

L'administration d'une quantité excessive d'insuline peut provoquer une hypoglycémie et, particulièrement si elle est administrée par voie intraveineuse, une hypokaliémie. Une hypoglycémie 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 [7]). Les épisodes d'hypoglycémie légère se traitent généralement par l'administration orale de glucose. Des changements en ce qui concerne la dose de médicament, les habitudes alimentaires 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, communiquez avec le centre antipoison de votre région.

6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION, ET EMBALLAGE

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

Description

Fiasp[®] est une préparation d'insuline aspartate prandiale à action rapide. L'insuline aspartate 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 aspartate stérile, aqueuse, limpide et incolore.

Tableau – Formes posologiques, concentrations, composition et emballage

Voie d'administration	Forme posologique/ concentration/ composition	Ingrédients non médicinaux
Injection sous-cutanée	<ul style="list-style-type: none"> • 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 préremplis FlexTouch[®] de 3 mL est de 5 x 3 mL. 	Chlorhydrate d'arginine, eau pour injection, glycérol, métacrésol, niacinamide (vitamine B ₃), phénol, phosphate disodique dihydraté et zinc. De l'acide chlorhydrique et/ou de l'hydroxyde de sodium peuvent être ajoutés pour ajuster le pH.

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.

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).

7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Veuillez consulter l'encadré « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES » à la section 3.

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 une maladie concomitante, en particulier les infections et les affections fébriles, peuvent changer les besoins 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. Si l'administration d'une TZD en association avec une insuline, notamment Fiasp®, est envisagée, consulter la monographie de la TZD en question (voir la section MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS [7]) pour connaître les mises en garde et les précautions à prendre.

L'expérience clinique avec les insulines à action rapide utilisées en association avec un agoniste du récepteur du GLP-1 est limitée.

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.

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'une étude de 26 semaines contrôlée par traitement actif menée auprès de 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 asparte 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.

Dans le cadre d'une étude de 26 semaines contrôlée par traitement actif menée auprès de patients pédiatriques atteints de diabète de type 1 (N = 777), le taux moyen total d'anticorps anti-insuline asparte était de 20,2 % B/T au départ et de 16,8 % B/T à la fin du traitement pour le groupe Fiasp® prandial; la variation observée par rapport aux valeurs initiales était semblable dans les trois groupes de traitement : Fiasp® prandial, Fiasp® postprandial et NovoRapid® prandial.

Prévention des mélanges accidentels et des erreurs de médicaments

On doit aviser les patients de toujours vérifier l'étiquette de l'insuline avant chaque injection afin d'éviter tout mélange accidentel entre 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'autoadministrer 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.

Endocrinien/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 [8]). 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 [8] et SURDOSAGE [5]).

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); on doit donc tenir compte du début d'action rapide 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.

Hyperglycémie et acidocétose causées par une défaillance du dispositif de pompe à insuline

Des défaillances du dispositif de perfusion ou de la pompe peuvent provoquer rapidement une hyperglycémie et une acidocétose. Une identification et une correction rapide de la cause de l'hyperglycémie ou de la cétose sont nécessaires. Un traitement provisoire par injection sous-cutanée de Fiasp® peut s'avérer nécessaire. Les patients qui ont recours à la perfusion sous-cutanée continue d'insuline (pompe à perfusion d'insuline) doivent être formés pour administrer l'insuline par injection; les patients doivent avoir un autre traitement par insuline à leur disposition en cas de défaillance de la pompe (voir les sections POSOLOGIE ET ADMINISTRATION [4] et ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET TRAITEMENT [11]).

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.

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 la mort. 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 [5]).

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 [8]). 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 [2]). 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®.

Lipodystrophie et amyloïdose cutanée

L'administration sous-cutanée de produits d'insuline, y compris Fiasp®, peut entraîner une lipoatrophie (amaigrissement du tissu adipeux), une lipohypertrophie (épaississement du tissu adipeux) ou une amyloïdose cutanée localisée (bosses) pouvant modifier l'absorption de l'insuline.

Les patients doivent être informés qu'il faut assurer une rotation continue des points d'injection pour réduire le risque de lipodystrophie et d'amyloïdose cutanée. Il faut conseiller aux patients de consulter leur professionnel de la santé s'ils remarquent l'un de ces symptômes et avant un changement de point d'injection. Il existe un risque potentiel de retard de l'absorption de l'insuline et de détérioration de la maîtrise glycémique à la suite d'injections d'insuline dans des points présentant ces réactions. On a signalé qu'un changement soudain de point d'injection pour un point situé dans une région non touchée entraînait une hypoglycémie. La surveillance de la glycémie est recommandée après le changement du point d'injection d'une région touchée à une région non touchée, et l'ajustement de la dose des médicaments antidiabétiques peut être envisagé.

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. En cas de réactions d'hypersensibilité, il faut interrompre le traitement par Fiasp®, administrer le traitement de référence et surveiller le patient jusqu'à la disparition des signes et des symptômes.

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.

Surveillance et tests de laboratoire

Comme pour toute insulinothérapie, on doit envisager le besoin d'une autosurveillance régulière de la glycémie 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.

Autre

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

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 PHARMACOLOGIE CLINIQUE [10]).

7.1 Populations particulières

7.1.1 Femmes enceintes

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 NON CLINIQUE (16) 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.

7.1.2 Allaitement

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.

7.1.3 Enfants

Enfants (< 18 ans) : l'innocuité et l'efficacité de Fiasp® dans le traitement du diabète sucré ont été établies chez les patients pédiatriques âgés de 2 ans et plus. Fiasp® n'a pas fait l'objet d'études chez les patients pédiatriques atteints de diabète sucré de type 1 âgés de moins de 2 ans ou chez les patients atteints de diabète sucré de type 2 âgés de moins de 18 ans.

Afin d'éviter une hypoglycémie nocturne, une surveillance étroite de la glycémie est

recommandée si ce médicament est administré après le début du dernier repas de la journée.

7.1.4 Personnes âgées

Personnes âgées (> 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 [7], EFFETS INDÉSIRABLES [8] 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 PHARMACOLOGIE CLINIQUE [10]).

8 EFFETS INDÉSIRABLES

8.1 Aperçu des effets indésirables

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

- hypoglycémie (voir la section MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS [7]).
- réactions allergiques (voir la section MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS [7]).

8.2 Effets indésirables observés dans les essais cliniques

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

Les données présentées dans le Tableau 2 portent sur l'exposition de 763 patients adultes 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 3 portent sur l'exposition de 341 patients adultes 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 2 Effets indésirables observés chez les patients adultes 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 et/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 3 Effets indésirables observés chez les patients adultes 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 et/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.

Les données présentées dans le Tableau 4 portent sur l'exposition de 236 patients adultes atteints de diabète de type 1 à Fiasp® administré par perfusion sous-cutanée continue d'insuline (PSCI). Ces patients participaient à un essai contrôlé par traitement actif de 16 semaines (étude 3854), dont la durée moyenne était de 16,0 semaines. La population de patients atteints de diabète de type 1 traitée par PSCI présentait les caractéristiques suivantes : l'âge moyen était de 43,5 ans et la durée moyenne du diabète était de 24,2 ans; 43,0 % des patients étaient des hommes, 88,8 % des patients étaient de race blanche, 1,5 % étaient de race afro-américaine et 2,8 % étaient d'origine hispanique. L'IMC moyen était de 26,33 kg/m². Le taux d'HbA_{1c} était de 7,49 % au départ.

Tableau 4 Effets indésirables observés chez les patients adultes atteints de diabète de type 1 traités par PSCI (fréquence ≥ 1 %)

	Fiasp® N = 236 (%)	NovoRapid® N = 236 (%)
Hypoglycémie grave ou confirmée par test de glycémie*	231 (97,9)	228 (96,6)
Hypoglycémie grave**	11 (4,7)	5 (2,1)
Réaction au point de perfusion	24 (10,2)	21 (8,9)
Réactions allergiques	10 (4,2)	7 (3,0)

* L'hypoglycémie confirmée (classification de Novo Nordisk) comprend les épisodes où un sujet était incapable de se traiter et/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.

Les données présentées dans le Tableau 5 portent sur l'exposition de 519 patients pédiatriques atteints de diabète de type 1 à Fiasp®. Ces patients participaient à un essai contrôlé par traitement actif de 26 semaines (étude 4101), dont la durée moyenne était de 25,7 semaines. La population de patients pédiatriques atteints de diabète de type 1 présentait les caractéristiques suivantes : l'âge moyen était de 11,68 ans et la durée moyenne du diabète était de 4,38 ans; 53,9 % des patients étaient des hommes, 81,3 % des patients étaient de race blanche, 1,9 % étaient de race afro-américaine et 5,8 % étaient d'origine hispanique. L'IMC moyen était de 19,66 kg/m². Le taux d'HbA_{1c} était de 7,56 % au départ.

Tableau 5 Effets indésirables observés chez les patients pédiatriques atteints de diabète de type 1 (fréquence ≥ 1 %)

	Fiasp® prandial + insuline dégludec N = 260 (%)	Fiasp® postprandial + insuline dégludec N = 259 (%)	NovoRapid® prandial + insuline dégludec N = 258 (%)
Hypoglycémie grave ou confirmée par test de glycémie*	228 (87,4)	227 (88,0)	217 (84,1)
Hypoglycémie grave**	3 (1,1)	8 (3,1)	4 (1,6)
Réactions au point d'injection***	8 (3,1)	14 (5,4)	11 (4,3)
Lipodystrophie	7 (2,7)	4 (1,6)	4 (1,6)
Réactions allergiques	13 (5,0)	8 (3,1)	9 (3,5)

* Hypoglycémie grave ou confirmée par test de glycémie : épisode considéré grave selon la classification des lignes directrices de 2014 de l'ISPAD et/ou une valeur de glycémie plasmatique consignée < 3,1 mmol/L (56 mg/dL).

** Hypoglycémie grave : épisode considéré grave selon la classification des lignes directrices de 2014 de l'ISPAD.

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

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 [7]).

Une hypoglycémie peut survenir si la dose d'insuline est trop élevée par rapport aux besoins. Une hypoglycémie grave peut entraîner un évanouissement et/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 2 et 3, respectivement. Le pourcentage 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 traités par PSCI, est présenté dans le Tableau 4. Le pourcentage de participants randomisés pour recevoir Fiasp®, ayant présenté au moins un épisode d'hypoglycémie lors d'essais cliniques menés chez des patients pédiatriques atteints de diabète de type 1, est présenté dans le Tableau 5. 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 [7]).

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 adultes sous Fiasp®. Des réactions allergiques cutanées ont été signalées avec Fiasp® chez 1,5 % des patients adultes du programme clinique, y compris les suivantes : eczéma, éruptions cutanées, éruptions prurigineuses, urticaire et dermatite.

Dans l'étude sur la PSCI, des réactions allergiques ont été signalées chez 4,2 % des patients adultes atteints de diabète de type 1 traités par Fiasp®.

Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés

Une lipodystrophie (y compris la lipohypertrophie ou lipoatrophie) et une amyloïdose cutanée peuvent survenir au point d'injection et retarder l'absorption locale de l'insuline. Dans le cadre du programme clinique (n = 1 244), une lipodystrophie a été signalée au point d'injection/de perfusion chez des patients sous Fiasp® (0,5 % p/r à 0,2 % pour le comparateur) (voir la section MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS [7]).

Réactions au point d'injection ou de perfusion

Comme pour toute insulinothérapie, les patients peuvent présenter des éruptions cutanées, des rougeurs, de l'inflammation, de la douleur, des ecchymoses ou des démangeaisons au point d'injection ou de perfusion de Fiasp®. Dans le cadre du programme clinique (n = 1 219), des réactions au point d'injection sont survenues chez 1,5 % des patients adultes sous Fiasp®. Dans le cadre du programme clinique relatif à l'administration à l'aide d'une pompe, les patients adultes atteints de diabète de type 1 recevant Fiasp® à l'aide d'une pompe ont signalé 10,0 % de réactions au point de perfusion (p/r à 8,3 % dans le groupe recevant NovoRapid®).

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 adultes 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 adultes atteints de diabète de type 2 ont présenté un gain de poids moyen de 2,68 kg après 26 semaines de traitement (voir la section ESSAIS CLINIQUES). Dans la population de patients atteints de diabète de type 2 (étude 3853), l'événement indésirable « gain de poids », évalué par l'investigateur comme étant possiblement ou probablement lié à Fiasp®, a été signalé chez 7 patients adultes (2,1 %).

8.2.1 Effets indésirables observés dans les essais cliniques – Enfants

L'innocuité et l'efficacité ont été évaluées dans le cadre d'un essai thérapeutique de confirmation mené chez des enfants âgés de 2 ans à moins de 18 ans atteints de diabète sucré de type 1. Dans l'essai, 519 enfants étaient traités par Fiasp®. Dans l'ensemble, la fréquence, le type et la gravité des effets indésirables survenus chez les enfants n'indiquent aucune différence par rapport à l'expérience de la population adulte. La lipodystrophie (y compris lipohypertrophie, lipoatrophie) au point d'injection a été signalée plus souvent chez les enfants que chez les adultes. Pour les données relatives à la lipodystrophie dans la population de patients pédiatriques, voir le tableau 5.

Il faut surveiller de près la glycémie chez les patients pédiatriques (voir la section ESSAIS CLINIQUES).

8.3 Effets indésirables peu courants observés dans les essais cliniques

En outre, les événements 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.

- **Troubles cardiaques** : 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 point 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
- **Blessures, empoisonnement et complications de l'administration** : 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 la 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 douleurs musculo-squelettiques
- **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 cutanée et ecchymoses

8.3.1 Effets indésirables peu courants observés dans les essais cliniques – Enfants

Voir la section 8.2.1 « Effets indésirables observés dans les essais cliniques – Enfants ».

9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

9.4 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 :

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 [7])

9.5 Interactions médicament-aliment

Voir la section 10.1 PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Mode d'action, pour connaître les interactions avec les aliments et la section 6 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION pour savoir quand il faut consommer des aliments.

9.6 Interactions médicament-plante médicinale

Aucune interaction avec des produits à base de plantes médicinales n'a été établie.

9.7 Interactions médicament-tests de laboratoire

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

10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE

10.1 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.

10.2 Pharmacodynamie

Selon les résultats pharmacodynamiques des trois essais de clamp euglycémique menés chez des patients adultes 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 %).

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.

La durée d'action de Fiasp® est de 3 à 5 heures. Fiasp® peut être administré jusqu'à 20 minutes après le début d'un repas. L'effet maximal survient de 1 à 3 heures après son injection et l'effet dure de 3 à 5 heures.

10.3 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 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 et de type 2.

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 que NovoRapid®.

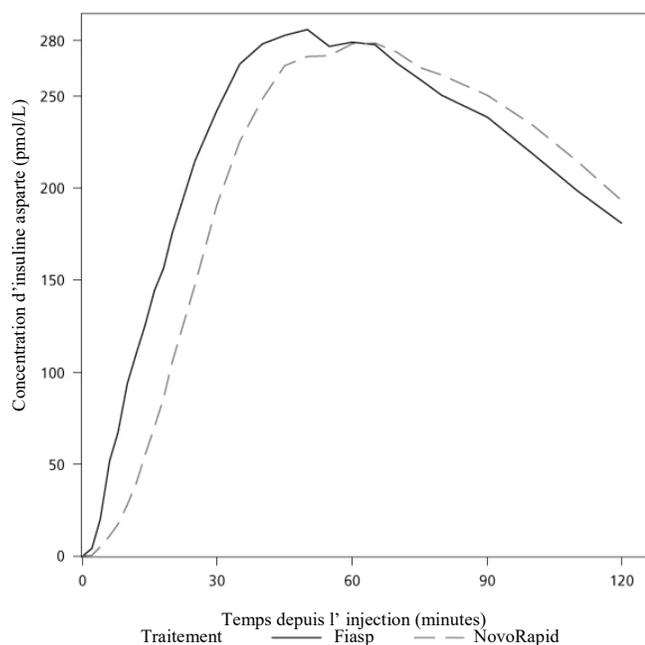


Figure 1 Profils moyens d'insuline chez les patients adultes atteints de diabète de type 1 (0 à 2 heures) après une injection sous-cutanée (s.c.)

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

Tableau 6 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 asparte; ASC = aire sous la courbe; C_{max} = concentration maximale observée

Distribution :

L'insuline asparte 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 et états pathologiques particuliers

• Enfants

Chez les patients pédiatriques (âgés de 6 à 18 ans) 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[®].

Chez les patients pédiatriques (âgés de 6 à 18 ans) atteints de diabète de type 1, le délai d'exposition et l'exposition précoce à l'insuline associés à Fiasp[®] étaient semblables à ceux des patients adultes atteints de diabète de type 1. L'exposition totale de Fiasp[®] était plus faible chez les patients pédiatriques que chez les patients adultes après l'administration d'une dose de 0,2 unité/kg de poids corporel, tandis que la concentration maximale sérique d'insuline asparte était similaire entre les groupes d'âge.

• Personnes âgées

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[®].

• 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.

• Origine ethnique

L'effet de la race et de l'origine ethnique (afro-américaine p/r à blanche, et origine hispanique p/r à origine non 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.

• 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,

Insuffisance rénale et hépatique). 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.

- **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 (Cl_{cr}), comme suit : ≥ 90 mL/min (normale) (N = 546), 60 à 89 mL/min (légère), 30 à 59 mL/min (modérée). 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.

- **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.

11 ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET TRAITEMENT

Fiasp[®] doit être conservé au réfrigérateur entre 2 °C et 8 °C (entre 36 °F et 46 °F), et non au congélateur ou près du congélateur. Fiasp[®] ne doit pas être exposé à la chaleur ou à la lumière. Il ne faut pas congeler Fiasp[®] et il ne faut pas utiliser 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. Les fioles non utilisées doivent être

conservées dans leur emballage afin de les protéger de la saleté et de la lumière.

Fiasp® Penfill® :

Après la première utilisation, la cartouche Penfill® peut être conservée jusqu'à 28 jours. Ne pas conserver la cartouche Penfill® à une température supérieure à 30 °C (86 °F). 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 stylo 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 stylo Fiasp® FlexTouch® non perforé peut être utilisé jusqu'à la date de péremption imprimée sur l'étiquette si le stylo 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 et/ou l'infection ou les fuites d'insuline, et assure l'administration de la dose exacte. Utilisez toujours une aiguille neuve à chaque injection pour prévenir la contamination.

Les conditions d'entreposage sont résumées au Tableau 7.

Tableau 7 Conditions d'entreposage pour la fiole Fiasp®, Penfill® et FlexTouch®

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

* En cas d'utilisation dans une pompe à perfusion d'insuline, la durée totale d'entreposage du médicament ouvert est de 28 jours; cette durée comprend les 6 jours que le médicament passe dans la pompe.

Entreposage de Fiasp® dans des pompes à perfusion d'insuline :

Pour éviter la dégradation de l'insuline, il faut remplacer Fiasp® dans le réservoir de la pompe :

- au moins tous les 6 jours, ou conformément au manuel de l'utilisateur de la pompe, selon le délai le plus court.
- après une exposition à des températures supérieures à 37 °C.

Le dispositif de perfusion et le point d'insertion du dispositif de perfusion doivent être changés selon le manuel de l'utilisateur du fabricant.

Entreposage de Fiasp® dans des liquides pour perfusion :

Les sacs pour perfusion, préparés comme l'indique la section 4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, sont stables à la température ambiante pendant 24 heures.

12 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.

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

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

13 RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Substance pharmaceutique

Nom propre : 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 de structure :

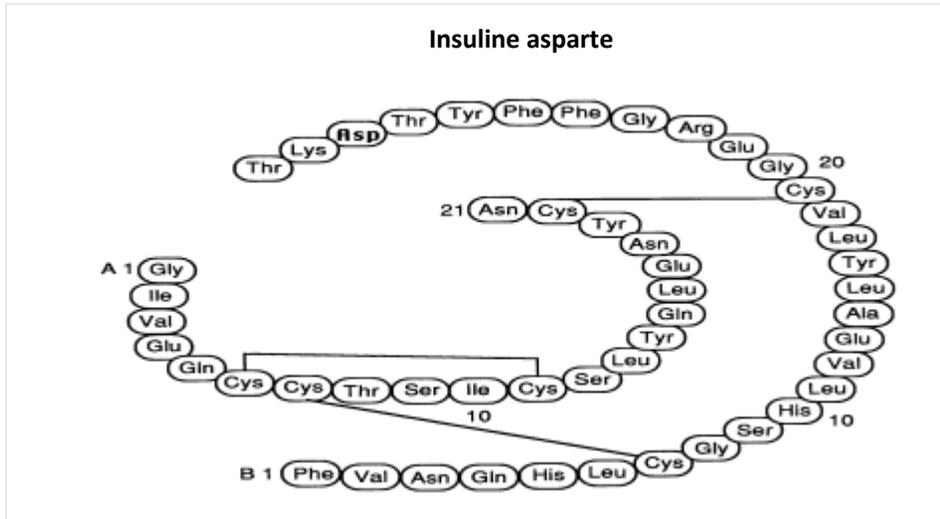


Figure 2 Formule de structure de l'insuline asparte

14 ESSAIS CLINIQUES

14.1 Conception de l'essai et caractéristiques démographiques de l'étude

L'efficacité de Fiasp® (administré au début d'un repas ou après un repas chez des patients adultes 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 adultes 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.

L'efficacité de Fiasp® (administré par perfusion sous-cutanée continue d'insuline [PSCI] à l'aide d'une pompe externe), comparativement à celle de NovoRapid®, a été évaluée auprès de 472 adultes atteints de diabète de type 1.

L'efficacité de Fiasp® a également été évaluée dans le cadre d'une étude randomisée et contrôlée par traitement actif de 26 semaines, visant à traiter les patients pédiatriques (âgés de 2 ans ou plus) atteints de diabète de type 1 jusqu'à l'obtention des valeurs cibles.

Tableau 8 Résumé des essais cliniques chez des patients atteints de diabète de type 1 et de type 2

N° de l'étude	Conception de l'étude	Posologie, voie d'administration et durée	Nombre de sujets (n)	Âge moyen (tranche)	Sexe
Diabète de type 1					
Étude 3852 <i>Onset</i> [®] 1	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 sucré 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 %)
Étude 3854 <i>Onset</i> [®] 5	Étude multicentrique, multinationale, randomisée (1:1), à double insu, avec groupes parallèles et contrôlée par témoin 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 sucré de type 1 afin de comparer Fiasp [®] et NovoRapid administrés par PSCI.	Groupes de traitement : (1) Fiasp [®] s.c. (2) NovoRapid [®] s.c. Durée du traitement : période de préinclusion de 4 semaines et période de traitement de 16 semaines	472	43,5 ans (18-76)	H : 203 (43 %) F : 269 (57 %)

Étude 4101 <i>Onset</i> [®] 7	Étude multicentrique, multinationale, randomisée (1:1:1), avec 3 groupes parallèles et contrôlée par témoin actif, visant à traiter les patients jusqu'à l'obtention des valeurs cibles.	Groupes de traitement : (1) Schéma « bolus » prandial (à l'insu) par Fiasp [®] s.c. (2) Schéma « bolus » prandial (à l'insu) par NovoRapid [®] s.c. (3) Schéma « bolus » postprandial (ouvert) par Fiasp [®] s.c. * Dans les trois groupes, le traitement a été administré en association avec de l'insuline dégludec par voie s.c. une fois par jour. Durée du traitement : 26 semaines	777	11,7 ans (2-17)	H : 419 (53,9 %) F : 358 (46,1 %)
Diabète de type 2					
Étude 3853 <i>Onset</i> [®] 2	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 sucré 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 Onset® 3	Étude multicentrique, multinationale, randomisée (1:1), ouverte et avec groupes parallèles, menée chez des patients atteints de diabète sucré 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 une insuline basale (insuline détémir s.c., insuline glargine s.c. ou insuline NPH s.c.) (2) Traitement par insuline basale (insuline détémir s.c., insuline glargine s.c. ou insuline NPH s.c.) * Dans les deux groupes, le traitement a été administré en association avec de la metformine. Durée du traitement : 18 semaines	236	57,4 ans (27-77)	H : 114 (48,3 %) F : 122 (51,7 %)
--------------------------------------	--	---	-----	---------------------	--

14.2 Résultats des études

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

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 : comparer l'efficacité et l'innocuité de Fiasp® prandial (N = 381) à celles de NovoRapid® prandial (N = 380), et 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 %). 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 9.

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

	Fiasp® prandial + insuline détémir	Fiasp® postprandial + insuline détémir	NovoRapid® prandial + insuline détémir
N	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 p/r 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]	
Proportion 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 p/r aux valeurs initiales	0,67	0,70	0,55

N : nombre de sujets; IC : intervalle de confiance.

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 de la glycémie 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.

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

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 unique quotidienne 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 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 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 10.

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

	Fiasp® + insuline glargine	NovoRapid® + insuline glargine
N	345	344
HbA_{1c} (%)		
Moyenne initiale	8,0	7,9
Moyenne à la fin de l'essai	6,6	6,6
Variation moyenne ajustée p/r aux valeurs initiales	-1,38	-1,36
Différence estimée entre les traitements à la semaine 26 [IC à 95 %] Fiasp® – NovoRapid®	-0,02 [-0,15; 0,10]	
Proportion 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)		
Valeur médiane initiale	-0,21	-0,21
Valeur médiane à la fin de l'essai	0,49	0,51
Dose totale d'insuline basale (unités/kg/jour)		
Valeur médiane initiale	0,56	0,52
Valeur médiane à la fin de l'essai	0,53	0,48
Poids corporel (kg)		
Moyenne initiale	89,0	88,3
Moyenne à la fin de l'essai	91,6	90,8
Variation moyenne ajustée p/r aux valeurs initiales	2,68	2,67
<p>N : Nombre de sujets; IC : intervalle de confiance 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 de surveillance de la glycémie 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. 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.</p>		

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

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), a été mené 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 (≥ 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 ≥ 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).

Perfusion sous-cutanée continue d'insuline (PSCI) chez des patients adultes atteints de diabète de type 1

Étude 3854 : Fiasp[®] administré par perfusion sous-cutanée continue d'insuline (PSCI) chez des adultes atteints de diabète sucré de type 1

L'efficacité et l'innocuité de Fiasp[®] et de NovoRapid[®] administrés par PSCI chez des patients adultes atteints de diabète sucré de type 1 (N = 472) ont été comparées dans le cadre d'une étude multicentrique, multinationale, randomisée, avec groupes parallèles et contrôlée par témoin actif, visant à traiter les patients jusqu'à l'obtention des valeurs cibles (une période de préinclusion de 4 semaines et une période de traitement de 16 semaines).

L'âge moyen des sujets randomisés était de 43 ans, et la durée moyenne du diabète était de 24 ans. Au total, 43 % des sujets étaient des hommes; 89 % étaient de race blanche, 1 % des sujets étaient de race noire ou afro-américaine, 1 % des sujets étaient d'origine asiatique et 3 % étaient d'origine hispanique. L'IMC moyen était de 26,3 kg/m².

À la semaine 16, la différence entre Fiasp[®] et NovoRapid[®] sur le plan de la variation du taux d'HbA_{1c} par rapport au départ était de 0,09 %, avec un intervalle de confiance à 95 % [0,01 %; 0,17 %]; cette différence a atteint la marge de non-infériorité prédéfinie (0,4 %). Voir le Tableau 11.

Les doses d'insuline étaient semblables dans les deux groupes de traitement à la fin de l'étude.

Dans le groupe sous Fiasp®, l'hyperglycémie postprandiale (HGPP) après 1 heure (épreuve du repas standardisé) était de 4,67 mmol/L au départ, et de 3,74 mmol/L à la fin de l'essai. Dans le groupe sous NovoRapid®, l'HGPP après 1 heure était de 4,62 mmol/L au départ, et de 4,70 mmol/L à la fin de l'essai.

Tableau 11 Administration de Fiasp® par perfusion sous-cutanée continue d'insuline chez des patients adultes atteints de diabète de type 1 (16 semaines; N = 472)

	Fiasp®	NovoRapid®
N	236	236
Taux d'HbA _{1c} (%)		
Moyenne initiale	7,49	7,49
Moyenne à la fin de l'essai	7,44	7,35
Variation moyenne ajustée p/r aux valeurs initiales	-0,05	-0,15
Différence estimée entre les traitements à la semaine 16 [IC à 95 %] Fiasp® – NovoRapid®	0,09 [0,01; 0,17]	
Proportion de patients ayant obtenu un taux d'HbA _{1c} < 7 % à la semaine 16 sans épisode d'hypoglycémie grave (%)	18,6 %	22,5 %
Proportion de patients ayant obtenu un taux d'HbA _{1c} < 7 % à la semaine 16 (%)	20,3 %	23,3 %

Injections quotidiennes sous-cutanées chez des patients pédiatriques de 2 ans ou plus atteints de diabète de type 1

Étude 4101 : Fiasp® administré en association avec de l'insuline dégludec chez des patients pédiatriques de 2 ans ou plus atteints de diabète sucré de type 1.

L'efficacité de Fiasp® chez les patients pédiatriques a été évaluée dans le cadre d'une étude multicentrique, multinationale, randomisée, avec 3 groupes parallèles et contrôlée par témoin actif, visant à traiter les patients jusqu'à l'obtention des valeurs cibles. Cette étude de 26 semaines a été menée chez 777 patients pédiatriques atteints de diabète de type 1. Les patients ont été randomisés dans l'un des groupes suivants : Fiasp® prandial (à l'insu) (N = 260), NovoRapid® prandial (à l'insu) (N = 258) ou Fiasp® postprandial (ouvert) (N = 259), tous en association avec de l'insuline dégludec une fois par jour. Les injections prandiales de Fiasp® ou 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.

L'âge moyen des sujets au départ était de 11,7 ans, et la durée moyenne du diabète était de 4,4 ans; 54 % étaient des garçons, 81 % étaient de race blanche, 16 % étaient d'origine asiatique et 2 % étaient de race noire ou afro-américaine. L'IMC moyen était de 19,7 kg/m².

À la semaine 26, la différence sur le plan de la variation du taux d'HbA_{1c} par rapport au départ

entre les groupes (administration prandiale de Fiasp® et administration prandiale de NovoRapid®) était de -0,17 %, avec un intervalle de confiance à 95 % [-0,30 %; -0,03 %]; cette différence a atteint la marge de non-infériorité prédéfinie (0,4 %). Voir le Tableau 12.

Le rapport du taux estimé d'épisodes d'hypoglycémie grave ou confirmée par test de glycémie était de 1,11 [0,90; 1,37] (IC à 95 %) dans le groupe Fiasp® prandial et le groupe Fiasp® postprandial comparativement au groupe NovoRapid® prandial. Le rapport du taux estimé d'épisodes d'hypoglycémie nocturne grave ou confirmée par test de glycémie était de 1,29 [0,93; 1,79] (IC à 95 %) dans le groupe Fiasp® prandial comparativement au groupe sous NovoRapid®. Dans le groupe Fiasp® postprandial (comparativement au groupe sous NovoRapid®), un taux plus élevé d'épisodes d'hypoglycémie nocturne grave ou confirmée par test de glycémie a été signalé; le rapport du taux estimé était de 1,50 [1,09; 2,08] (IC à 95 %).

Tableau 12 Administration de Fiasp® par voie sous-cutanée chez des patients pédiatriques atteints de diabète de type 1 (26 semaines; N = 777)

	Fiasp® prandial + insuline dégludec	Fiasp® postprandial + insuline dégludec	NovoRapid® prandial + insuline dégludec
Nombre de sujets randomisés (N)	260	259	258
HbA_{1c} (%)			
Moyenne initiale	7,57	7,58	7,53
Moyenne à la fin de l'essai	7,63	7,91	7,76
Variation moyenne ajustée p/r aux valeurs initiales	0,06	0,35	0,22
Différence estimée entre les traitements p/r à NovoRapid® prandial [IC à 95 %]*	-0,17 [-0,30; -0,03]	0,13 [-0,01; 0,26]	

Les valeurs initiales sont basées sur la moyenne des dernières valeurs observées accessibles avant la randomisation.

* Évaluation pour la non-infériorité

15 MICROBIOLOGIE

Aucune information microbiologique n'est requise pour ce produit pharmaceutique.

16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE

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/la 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).

17 MONOGRAPHIES DE PRODUIT DE SOUTIEN

Monographie de NovoRapid® (solution, 100 unités/mL, administration par voie sous-cutanée), numéro de contrôle de la présentation : 211441, Novo Nordisk Canada Inc. (6 avril 2018)

RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT

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

FIASP®

Fiole/Penfill®/FlexTouch®

insuline asparte injection

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

Lisez ce qui suit attentivement avant de prendre **Fiasp®** et lors de chaque renouvellement de prescription. L'information présentée ici est un résumé et ne couvre pas tout ce qui a trait à ce médicament. Discutez de votre état de santé et de votre traitement avec votre professionnel de la santé et demandez-lui s'il possède de nouveaux renseignements au sujet de **Fiasp®**.

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) ou d'un traitement à l'aide d'une pompe à perfusion d'insuline pour maîtriser la glycémie.
- Il ne faut utiliser Fiasp® que si la solution est limpide et incolore.

Pour quoi Fiasp® est-il utilisé?

- Le traitement des adultes et des enfants de 2 ans ou plus 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.

Comment Fiasp® agit-il?

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 dans Fiasp®?

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

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

Fiasp® est disponible sous les formes posologiques suivantes :

- Firole Fiasp® de 10 mL (1 000 unités par 10 mL); format d'emballage : 1 firole 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.

On peut utiliser la firole Fiasp® de 10 mL pour la perfusion continue à l'aide d'un système de pompe.

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

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

Ne prenez pas Fiasp® si :

- vous sentez venir une réaction hypoglycémique (taux de sucre trop bas). Lisez la section « *Quels sont les effets secondaires qui pourraient être associés à 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 qui pourraient être associés à Fiasp®?* »).
- le capuchon protecteur est lâche ou absent. Chaque firole est munie d'un bouchon protecteur inviolable en plastique. Si vous constatez que le capuchon n'est pas en parfait état, retournez la firole 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® a été 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 « *Entreposage* »).
- 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 inhabituel.

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

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 stylo 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 signes* ».

Consultez votre professionnel de la santé avant de prendre Fiasp®, afin de réduire le risque d'effets secondaires et pour assurer la bonne utilisation du médicament. Mentionnez à votre professionnel de la santé tous vos problèmes de santé, notamment si :

- vous éprouvez des problèmes aux 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 signes précurseurs d'une hypoglycémie se manifestent.

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.

Informez votre professionnel de la santé de tous les produits de santé que vous prenez, y compris les médicaments, les vitamines, les minéraux, les suppléments naturels ou les produits de médecine alternative.

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 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 signes précurseurs 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 capuchon protecteur.
- 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. Rappelez-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® de votre dispositif d'injection d'insuline Novo Nordisk/le stylo FlexTouch® 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.
- Il faut assurer la rotation des points d'injection pour contribuer à prévenir les changements au tissu adipeux sous-cutané, comme l'épaississement de la peau, l'amincissement de la peau ou les bosses sous la peau. L'insuline pourrait ne pas être très efficace si vous l'injectez dans une région où la peau présente des bosses, ou est amincie ou épaissie (voir la section « Directives d'utilisation de Fiasp® »). Informez votre professionnel de la santé si vous remarquez des changements cutanés au point d'injection. Avisez votre professionnel de la santé si vous faites actuellement des injections dans ces régions touchées avant de commencer à faire des injections dans une région différente. Un changement soudain de point d'injection peut entraîner une hypoglycémie. Votre professionnel de la santé pourrait vous dire de surveiller plus

étroitement votre glycémie et d'ajuster votre dose d'insuline ou de vos autres médicaments antidiabétiques.

Comment prendre Fiasp® :

Fiasp® est conçu pour être injecté sous la peau (par voie sous-cutanée) ou par perfusion continue à l'aide d'une pompe. Votre professionnel de la santé devra vous donner des instructions complètes relatives à l'administration du produit à l'aide d'une pompe. 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 qui pourraient être associés à 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.

Utilisation dans un système de pompe à perfusion d'insuline avec une fiole :

Suivez les instructions et les recommandations de votre médecin concernant l'administration de Fiasp® à l'aide d'une pompe. Avant d'utiliser Fiasp® avec une pompe, vous devez recevoir des instructions complètes sur son utilisation ainsi que des renseignements sur les mesures à prendre en cas de maladie, d'hyperglycémie ou d'hypoglycémie, ou de défaillance de la pompe. Si vous utilisez Fiasp® à partir d'une fiole dans un système de pompe à perfusion, vous pouvez utiliser le médicament pendant un maximum de 6 jours.

Remplissage de la pompe à l'aide d'une fiole :

- Fiasp® ne doit pas être dilué ou mélangé avec une autre insuline.
- avant d'insérer l'aiguille, lavez vos mains et la peau où l'aiguille est insérée à l'eau et au savon pour éviter une infection au point de perfusion.

- lorsque vous remplissez un nouveau réservoir, ne laissez pas de grosses bulles d'air dans la seringue ou la tubulure.
- l'ensemble de perfusion (tubulure et aiguille) doit être changé conformément aux instructions figurant dans les renseignements fournis avec ce dernier.

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

Ce que vous devez faire en cas de défaillance du système de pompe

En cas de défaillance du système de pompe, vous devez toujours avoir à votre disposition le nécessaire pour administrer l'insuline par injection sous la peau d'une autre façon (par exemple, un stylo injecteur ou une seringue).

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 avec un stylo FlexTouch® :

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

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.

Surdosage :

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

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

Cela peut se produire :

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

Les signes précurseurs 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 signes :

- Ingérez quelques comprimés de glucose ou une collation riche en sucre (bonbons, biscuits, jus de fruits), puis reposez-vous. Ne prenez aucune insuline si les signes 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 signes 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® (ou qu'une personne que vous aidez en a trop pris), communiquez immédiatement avec votre professionnel de la santé, le service d'urgence d'un hôpital ou votre centre antipoison régional, même si vous ne présentez pas de symptômes.

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

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

Cela 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 signes précurseurs apparaissent de façon graduelle. Voici quelques-uns de ces signes : 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 signes 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 signes : 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.

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-dessus.

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

Quels sont les effets secondaires qui pourraient être associés à 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.

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

- très courants (chez plus de 1 patient sur 10)
 - hypoglycémie (voir la section « *Causes de l'hypoglycémie [taux de sucre trop bas]* » ci-dessus)
- courants (chez moins de 1 patient sur 10)
 - réaction au point d'injection
 - réactions cutanées
- peu courants
 - changements sous la peau au point d'injection (lipodystrophie)
 - réactions allergiques
- fréquence inconnue
 - bosses sous la peau (amyloïdose cutanée)

Réaction au point d'injection : des réactions locales au point d'injection/de perfusion 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 la peau au point d'injection (lipodystrophie) : le tissu adipeux sous-cutané peut s'amincir (lipoatrophie) ou s'épaissir (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.

Amyloïdose cutanée : les bosses sous la peau pourraient également être causées par l'accumulation d'une protéine appelée amyloïde (amyloïdose cutanée). L'insuline pourrait ne pas être très efficace si vous l'injectez dans une région où la peau présente des bosses, ou est amincie ou épaissie. Changez de point d'injection à chaque injection pour aider à prévenir ces changements cutanés.

Effets secondaires graves et mesure à prendre			
Symptôme ou effet	Communiquez avec votre professionnel de la santé		Cessez de prendre le médicament et consultez un médecin immédiatement
	Uniquement si l'effet est sévère	Dans tous les cas	
TRÈS COURANT Hypoglycémie	√		√
COURANT Réaction au point d'injection		√	
Réactions cutanées		√	
RARE Changements sous la peau au point d'injection (lipodystrophie)		√	
Réaction allergique			√
INCONNU Amyloïdose cutanée : bosses sous la peau		√	

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.

Déclaration des effets secondaires

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

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

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

Entreposage :

Conservez ce médicament hors de la portée et de la vue 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 afin de le protéger 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 du produit ou s'il est transporté comme produit 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 4 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 4 semaines (cette durée comprend le temps que le médicament passe dans le réservoir d'une pompe). Laissez toujours la fiole dans son emballage pour la protéger de la lumière.

Utilisation dans un système de pompe à perfusion d'insuline :

Il faut remplacer Fiasp® dans le réservoir de la pompe :

- au moins tous les 6 jours, ou conformément aux instructions figurant dans les renseignements fournis avec l'ensemble de perfusion, selon le délai le plus court; ou

- après une exposition à des températures supérieures à 37 °C.

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[®], vous pouvez :

- Communiquer avec votre professionnel de la santé.
- Lire la monographie de produit intégrale rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme ces renseignements pour le patient sur le médicament. Vous pouvez l'obtenir en visitant le site Web de Santé Canada (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/base-donnees-produits-pharmaceutiques.html>), le site Web du fabricant (www.novonordisk.ca), ou en téléphonant au 1 800 465-4334.

Le présent dépliant a été rédigé par Novo Nordisk Canada Inc.

© 2021

Novo Nordisk Canada Inc.

Dernière révision : 23 juillet 2021

Fiasp[®], FlexTouch[®], Penfill[®], NovoRapid[®], NovoFine[®] et NovoTwist[®] sont des marques déposées 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 le 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®.

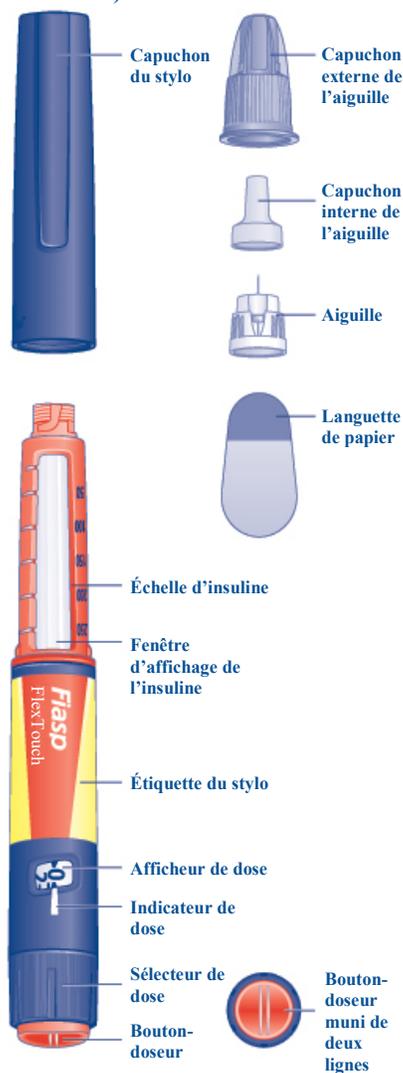
Il s'agit d'un stylo prérempli muni d'un sélecteur de dose qui contient 300 unités d'insuline. Vous pouvez sélectionner un **maximum de 80 unités par dose, en augmentant la dose une unité à la fois.** Votre stylo est conçu pour être utilisé avec les aiguilles jetables à usage unique NovoTwist®, NovoFine®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

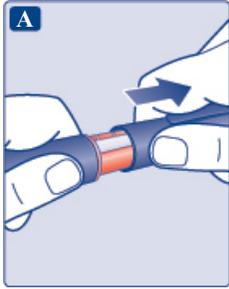
Stylo prérempli Fiasp® et aiguille (exemple) (FlexTouch®)

Stylo prérempli Fiasp® et aiguille (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.



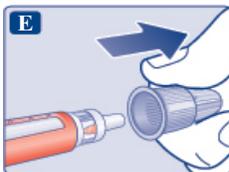
- **Prenez une aiguille neuve,** et enlevez la languette de papier.



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



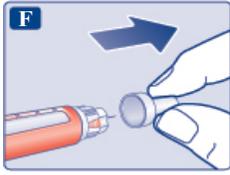
- **Retirez le capuchon externe de l'aiguille et conservez-le pour plus tard.** Vous en aurez besoin après l'injection pour enlever l'aiguille du stylo sans danger.



- **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 possible 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.

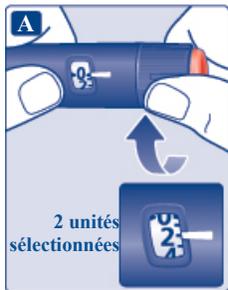
Attendez d'être sur le point de faire l'injection **avant de fixer une aiguille neuve au stylo**.



- ▲ **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 de l'insuline avant de commencer l'injection. En effectuant cette étape, vous vous assurerez 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-doseur** 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 n'apparaît, répétez les étapes 2A à 2C jusqu'à 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.

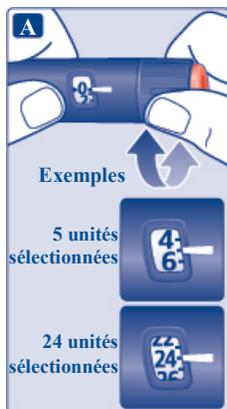
- ⚠ **Il faut toujours voir apparaître une goutte** au bout de l'aiguille avant d'effectuer l'injection. Vous vérifierez ainsi que l'insuline peut s'écouler de l'aiguille. Si aucune goutte n'apparaît, **aucune** insuline **ne** sera injectée, même si l'afficheur change. En effet, l'aiguille pourrait 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 le nombre d'unités qui restent. Ne comptez pas les clics du stylo.

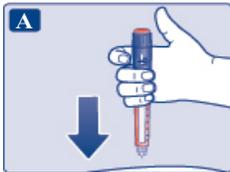
▲ Utilisez toujours l'afficheur et l'indicateur pour voir combien d'unités vous avez sélectionnées avant d'injecter l'insuline.

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 approximatif d'unités 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.



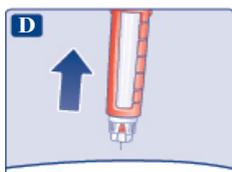
- **Appuyez sur le bouton-doseur jusqu'à ce que l'afficheur montre « 0 ».**
Le « 0 » doit être aligné sur l'indicateur. Vous entendrez ou percevrez peut-être un clic.



- **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 votre 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-doseur 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-doseur 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 de médicament – même si l'afficheur n'indique plus la dose sélectionnée au début.

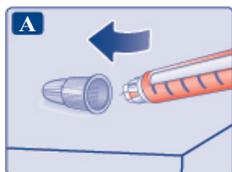
Quoi faire si l'aiguille est obstruée?

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

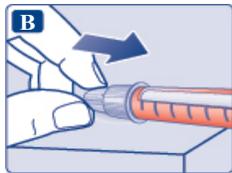
Ne touchez jamais à l'afficheur pendant l'injection, car un tel contact peut interrompre l'injection.

5 Après l'injection

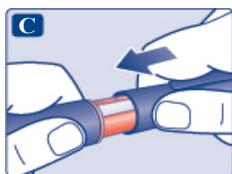
- **Guidez la pointe de l'aiguille dans son capuchon externe** sur une surface plane sans toucher à l'aiguille ni au capuchon.



- 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 stylo neuf 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 la vue et de la 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.