MONOGRAPHIE DE PRODUIT

HUMULIN®

(insuline humaine biosynthétique)

Solution pour injection à 100 U/mL

CLASSE THÉRAPEUTIQUE

Agent antidiabétique

© ELI LILLY CANADA INC.
3650, avenue Danforth
Toronto (Ontario) M1N 2E8

Date de révision :
4 avril 2011

N° de contrôle : 143221

Table des matières

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ 3
RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT.....3
INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE.....3
CONTRE-INDICATIONS 3
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS 4
EFFETS INDÉSIRABLES 9
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES 10
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION 11
SURDOSAGE 12
MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE 13
CONSERVATION ET STABILITÉ 14
INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION 14
FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT 15

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES 16
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES 16
ESSAIS CLINIQUES 17
PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE 18
TOXICOLOGIE 19
RÉFÉRENCES 22

PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR 27

HUMULIN®

(insuline humaine biosynthétique)
Solution pour injection à 100 U/mL

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT

Voie d'administration	Forme posologique et teneur	Ingrédients non médicinaux
Parentérale	Solution pour injection à 100 U/mL	Glycérol, *m*-crésol, eau pour injection, acide chlorhydrique et hydroxyde de sodium. HUMULIN N et HUMULIN 30/70 contiennent également du phénol, de l'oxyde de zinc, du sulfate de protamine et du phosphate disodique.

INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE

HUMULIN (insuline humaine biosynthétique) est indiqué dans le traitement des diabétiques insulinodépendants.

HUMULIN R seulement, mais non HUMULIN N ou les MÉLANGES HUMULIN, doit être utilisé dans les traitements d'urgence comme le coma et le pré-coma diabétiques et chez les diabétiques subissant une intervention chirurgicale.

Il est possible que les patients qui passent d'une insuline de source animale à HUMULIN nécessitent une posologie différente. Dans ce cas, l'ajustement peut être fait dès la première dose ou au cours des semaines suivantes. Tout changement d'insuline doit être effectué avec précaution et seulement sous surveillance médicale.

Des changements dans le raffinage, la pureté, la teneur, la marque, le type ou le procédé de fabrication (ADN recombiné par rapport à insuline de source animale) peuvent nécessiter une modification de la posologie.

CONTRE-INDICATIONS

HUMULIN (insuline humaine biosynthétique) est contre-indiqué durant les épisodes d'hypoglycémie.

HUMULIN est contre-indiqué chez les patients ayant une hypersensibilité à l'insuline humaine ou à l'un des excipients contenus dans la préparation (à moins que ce ne soit dans le cadre d'un programme de désensibilisation).

HUMULIN N et les MÉLANGES HUMULIN ne doivent pas être administrés par voie intraveineuse ni utilisés dans le traitement du coma diabétique.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Généralités

Mises en garde et précautions importantes

L'hypoglycémie est l'effet indésirable le plus fréquent lors du traitement par l'insuline. Une surveillance de la glycémie doit donc être effectuée chez tous les patients diabétiques qui sont traités par l'insuline. Les réactions hypoglycémiques ou hyperglycémiques non corrigées peuvent entraîner la perte de connaissance, le coma ou même la mort (voir la section SURDOSAGE, Symptômes et traitement).

Tout changement d'insuline pour passer à HUMULIN ou aux MÉLANGES HUMULIN doit se faire avec prudence et uniquement sous surveillance médicale (voir la section POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

Les insulines à courte durée d'action doivent être associées à une insuline à action prolongée ou être administrées à l'aide d'une pompe à insuline afin de maintenir une maîtrise adéquate de la glycémie (voir la section POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

HUMULIN et les MÉLANGES HUMULIN ne doivent être mélangés à aucune autre insuline à moins d'indications claires en ce sens. Dans un tel cas, le mélange doit être fait sous surveillance médicale (voir la section POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

Les MÉLANGES HUMULIN ne doivent en aucun cas être administrés par voie intraveineuse.

Ne pas utiliser HUMULIN N ni les MÉLANGES HUMULIN si la fiole contient des grumeaux, si des particules collent aux parois de la fiole ou si le contenu de la fiole est limpide et demeure limpide après avoir agité la fiole ou l'avoir roulée dans les mains. REMARQUE : Le contenu de la fiole d'HUMULIN R doit quant à lui être limpide et ne doit pas être utilisé s'il est trouble.

Quelques patients qui ont manifesté des réactions hypoglycémiques après être passés à HUMULIN (insuline humaine biosynthétique) ont déclaré que les symptômes prémonitoires étaient moins marqués avec HUMULIN qu'avec l'insuline de source animale.

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

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

Le stress ou une maladie concomitante, particulièrement les infections et les états fébriles, peuvent modifier les besoins en insuline. Dans ces cas, les patients doivent communiquer avec leur médecin et contrôler leur glycémie avec soin (voir la PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR).

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

Le nombre et l'importance des doses quotidiennes, l'heure de l'administration ainsi que le régime alimentaire et l'exercice constituent des problèmes qui nécessitent une surveillance médicale continue. Généralement, le meilleur moment pour injecter l'insuline est avant le déjeuner.

Insuline plus thiazolidinédiones (TZD) : Les TZD, utilisées seules ou en association avec d'autres agents antidiabétiques (y compris l'insuline), peuvent entraîner de l'insuffisance cardiaque et de l'œdème. L'association d'une insuline et d'une TZD n'est pas indiquée dans le traitement du diabète de type 2. Veuillez consulter la section MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS de la monographie de la TZD en question avant d'administrer une TZD en concomitance avec une insuline, y compris les insulines HUMULIN R, HUMULIN N et HUMULIN 30/70.

Changement d'insuline

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

Carcinogenèse et mutagenèse

L'insuline humaine est issue de la technologie de l'ADN recombiné. Aucun événement grave n'a été signalé dans les études de toxicologie subaiguë. L'insuline humaine ne s'est pas révélée mutagène dans le cadre d'une série d'épreuves sur la toxicité génétique menée *in vitro* et *in vivo* (voir la section TOXICOLOGIE).

Système endocrinien et métabolisme

Hypoglycémie

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

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

L'hypoglycémie peur survenir sans égard au type d'insuline utilisé et peut causer les manifestations suivantes : fatigue, sueurs, palpitations, comportement inhabituel, faim, convulsions ou perte de connaissance. Dans les cas extrêmes, la mort peut s'ensuivre même en l'absence de symptômes reconnaissables.

Dans certains cas (p. ex., diabète installé depuis longtemps, neuropathie diabétique, maîtrise accrue du diabète, trouble psychiatrique, âge avancé ou prise de médicaments comme les bêtabloquants), la nature des symptômes prémonitoires d'hypoglycémie (pâleur, sueurs, anxiété, céphalée, tachycardie, faim) peut différer et leur intensité peut être moins marquée.

Les réactions hypoglycémiques survenant après le traitement par HUMULIN sont habituellement légères et faciles à maîtriser.

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

Une surveillance de la glycémie est recommandée pour tous les diabétiques qui prennent HUMULIN ou une autre insuline (voir la section Surveillance et épreuves de laboratoire).

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

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

Hyperglycémie

La prise d'une dose trop faible d'insuline ou l'arrêt du traitement par HUMULIN, surtout chez les patients atteints de diabète de type 1, peut donner lieu à une hyperglycémie. Des épisodes hyperglycémiques non corrigés peuvent ultérieurement provoquer une acidocétose diabétique ou

un coma pouvant mener à la mort. En règle générale, les premiers symptômes de l'hyperglycémie apparaissent de façon graduelle en quelques heures ou quelques jours; ils comprennent : polydipsie, polyurie, nausées, douleur abdominale, vomissements, somnolence, vision trouble, sécheresse et rougeur de la peau, perte d'appétit, perte de poids et haleine à odeur d'acétone (voir la section EFFETS INDÉSIRABLES).

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

Fonctions hépatique, biliaire et pancréatique

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

Système immunitaire

Réactions allergiques locales

La prise d'insuline, y compris HUMULIN, peut entraîner les réactions suivantes au point d'injection : rougeur, enflure, douleur, inflammation ou démangeaisons (voir la section EFFETS INDÉSIRABLES). La reconnaissance rapide et le traitement approprié des complications allergiques de l'insulinothérapie sont des facteurs importants pour une maîtrise sûre et efficace du diabète sucré.

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

Dans de rares cas, l'injection sous-cutanée de préparations d'insuline tel HUMULIN peut entraîner une lipoatrophie (régression du tissu adipeux) ou une lipohypertrophie (augmentation du volume ou épaississement du tissu adipeux). Il faut recommander aux patients de consulter leur médecin s'ils remarquent de telles réactions. La rotation continue des points d'injection à l'intérieur d'une région donnée peut aider à réduire ou à prévenir ces réactions.

Réactions allergiques généralisées

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

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

Production d'anticorps

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

Fonction rénale

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

Études sur la reproduction

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

Renseignements pour les patients

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

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

Populations particulières

Femmes enceintes

HUMULIN peut être administré pendant la grossesse si le traitement est indiqué sur le plan clinique. Une bonne maîtrise de la glycémie est essentielle en cas de diabète de grossesse ainsi que durant toute la grossesse dans le cas des patientes atteintes du diabète de type 1 ou de type 2. Les besoins en insuline diminuent habituellement au cours du premier trimestre et augmentent au cours des deuxième et troisième trimestres.

Il faut conseiller aux patientes diabétiques d'informer leur médecin si elles sont enceintes ou souhaitent le devenir.

Femmes qui allaitent

Chez les patientes diabétiques qui allaitent, il pourrait être nécessaire d'ajuster la dose d'insuline ou le régime alimentaire.

Enfants (< 18 ans)

HUMULIN peut être administré aux enfants et aux adolescents si le traitement est cliniquement indiqué.

Personnes âgées (> 65 ans)

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

Surveillance et épreuves de laboratoire

Autosurveillance de la glycémie

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

EFFETS INDÉSIRABLES

Organisme entier – Réactions allergiques

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

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

Peau et annexes cutanées – Lipodystrophie

Des réactions de lipohypertrophie insulinique ont été observées chez des patients recevant HUMULIN. Cette complication a été attribuée aux effets pharmacologiques locaux de l'injection

sous-cutanée d'insuline. On a également signalé quelques cas de lipoatrophie et de maladie sérique.

Métabolisme – Hypoglycémie, résistance à l'insuline

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

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Interactions médicament-médicament

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

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

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

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

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

Interactions médicament-mode de vie

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

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

Considérations posologiques

Nouveaux patients

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

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

Patients qui changent d'insuline

Administrer la même dose et utiliser le même schéma posologique qu'avec l'insuline de source animale chez les patients qui passent à HUMULIN.

Certains patients passant d'une insuline de source animale à HUMULIN nécessiteront une posologie différente. Dans ce cas, l'ajustement pourrait être fait dès la première dose ou au cours des semaines suivantes.

La maîtrise optimale de la glycémie pourrait exiger des modifications de la dose quotidienne totale, du nombre d'injections par jour ou du moment des injections.

Il pourrait s'avérer opportun de diminuer la dose initiale et de surveiller de près un patient qui reçoit des doses élevées d'insuline animale et qui passe à HUMULIN.

Les patients qui souffrent d'allergie généralisée à l'insuline porcine ou bovine peuvent également manifester une réaction à l'insuline humaine. Chez ces patients, des mesures appropriées (test intradermique et, si nécessaire, désensibilisation) doivent être prises avant l'administration de doses thérapeutiques d'insuline humaine.

Quelques patients qui ont eu des réactions hypoglycémiques après être passés à HUMULIN ont signalé que les signes annonciateurs comme nervosité, sueurs et palpitations étaient moins marqués avec HUMULIN qu'avec l'insuline de source animale.

Les préparations d'HUMULIN semblent posséder un début d'action légèrement plus rapide et une durée d'action légèrement plus courte que les préparations correspondantes d'insulines de source animale.

Dose recommandée et ajustement posologique

La dose doit être déterminée par le médecin selon les besoins de chaque patient.

HUMULIN R est une solution limpide et incolore. Il peut être administré par voie sous-cutanée, intramusculaire ou intraveineuse.

HUMULIN N et les MÉLANGES HUMULIN sont des suspensions. Elles doivent être administrées par voie sous-cutanée seulement.

L'injection sous-cutanée, effectuée de préférence par le patient, doit se faire dans les bras, les cuisses, les fesses ou l'abdomen. On doit faire la rotation des points d'injection, de façon à ne pas utiliser le même point plus de 1 fois par mois environ.

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

Administration

Directives sur le mélange des insulines

La courte durée d'action de l'insuline HUMULIN R demeure inchangée quand on la mélange avec HUMULIN N, indépendamment de l'intervalle de temps entre les mélanges et l'administration, et de la proportion d'insuline régulière dans les mélanges.

Les effets du mélange d'HUMULIN avec des insulines de source animale n'ont pas été étudiés. Il n'est donc pas recommandé de faire ce mélange.

SURDOSAGE

L'hypoglycémie (faible glycémie, aussi nommée « réaction à l'insuline ») peut être causée par une dose excessive d'insuline, l'omission de repas, surplus de travail ou trop d'exercice juste avant un repas. Une infection ou une maladie, surtout si elles sont accompagnées de diarrhée ou de vomissements, ainsi qu'une modification des besoins de l'organisme en insuline pour d'autres raisons peuvent aussi causer l'hypoglycémie.

Symptômes et traitement

L'hypoglycémie peut survenir chez tout patient recevant de l'insuline et elle se manifeste le plus souvent par la faim, la nervosité, les bouffées de chaleur, la transpiration et les palpitations. Les patients pourront également présenter des maux de tête, de la confusion, de la somnolence, de la fatigue, de l'anxiété, une vision trouble, de la diplopie, un engourdissement des lèvres, du nez ou des doigts. Les manifestations cliniques d'hypoglycémie peuvent être masquées par l'administration concomitante de propranolol ou d'autres agents bêtabloquants.

Si le patient est incapable de prendre des glucides solubles ou du jus de fruits par voie orale, on peut traiter l'hypoglycémie par une injection intraveineuse de 10 à 20 g de dextrose ou l'administration de glucagon par voie sous-cutanée ou intramusculaire.

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

MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

L'insuline humaine biosynthétique est une hormone polypeptidique formée d'une chaîne A de 21 acides aminés et d'une chaîne B de 30 acides aminés, liées par deux ponts disulfures. Il a été démontré que, des points de vue chimique, physique, biologique et immunologique, HUMULIN (insuline humaine biosynthétique) équivaut à l'insuline humaine pancréatique qui diffère légèrement de l'insuline porcine ou bovine dans la composition des acides aminés.

Les études indiquent que l'insuline humaine biosynthétique (IHB), fruit de la technologie de l'ADN recombiné, cause vraisemblablement moins de problèmes d'immunogénicité que l'insuline de source animale. L'IHB ne contient aucun des contaminants protéiniques d'origine pancréatique qui existent normalement à l'état de traces dans toutes les insulines d'origine pancréatique. Grâce aux techniques de purification utilisées dans la fabrication de l'IHB, le produit obtenu ne contient pas suffisamment de polypeptides provenant d'*E. coli* pour le rendre antigénique chez des animaux délibérément sensibilisés. Des dosages radio-immunologiques mis au point pour cette étude n'ont révélé aucun anticorps anti-polypeptide d'*E. coli* dans des échantillons de sérum de patients.

Mode d'action

L'administration de doses appropriées d'insuline à des patients souffrant de diabète sucré, en plus d'un régime alimentaire surveillé et de l'exercice, rétablit temporairement leur aptitude à métaboliser les glucoses, les graisses et les protéines, à emmagasiner le glycogène dans le foie et à convertir le glucose en graisse. Lorsque l'insuline est administrée en doses appropriées et à intervalles réguliers à un patient atteint de diabète sucré, la glycémie est maintenue à un niveau raisonnable, l'urine demeure relativement exempte de sucre et de corps cétoniques et l'on prévient l'acidose et le coma diabétiques.

Pharmacodynamique

La régulation du métabolisme glucidique constitue la principale activité de l'insuline humaine. De plus, l'insuline exerce plusieurs effets anaboliques et anti-cataboliques sur de nombreux tissus de l'organisme. Dans les muscles et autres tissus (à l'exception du cerveau), l'insuline permet un transport intracellulaire rapide du glucose et des acides aminés, stimule l'anabolisme et inhibe le catabolisme des protéines. Dans le foie, l'insuline favorise l'absorption et le stockage du glucose sous la forme de glycogène, inhibe la gluconéogenèse et stimule la transformation du glucose excédentaire en lipides.

Pharmacocinétique

L'entrée en action, l'activité maximale et la durée de l'effet diffèrent selon les préparations d'insuline. Les variations individuelles des profils de réponse glycémique dépendent de facteurs comme la dose, le point d'injection et l'activité physique (pour toutes les préparations d'insuline humaine). L'ajout de protamine à l'insuline, en présence de zinc, produit un complexe stable ayant une action moins intense et de plus longue durée, en raison de la lenteur de sa dissolution

HUMULIN R, insuline humaine biosynthétique (source ADNr) injectable RÉGULIÈRE, est une insuline à courte durée d'action (6-8 heures).

HUMULIN N, insuline humaine biosynthétique (source ADNr) isophane NPH, est une insuline à action intermédiaire possédant un début d'action plus lent que l'insuline régulière et une durée d'action plus longue (allant jusqu'à 24 heures).

Les MÉLANGES HUMULIN, insuline injectable et insuline isophane humaines biosynthétiques (source ADNr) 30/70, sont des insulines à action intermédiaire possédant un début d'action plus rapide que l'insuline NPH seule et une durée d'action allant jusqu'à 24 heures.

HUMULIN N peut être mélangé avec HUMULIN R pour répondre aux besoins métaboliques individuels du patient qui ont été déterminés par le médecin.

CONSERVATION ET STABILITÉ

Avant la première utilisation, l'insuline doit être conservée au froid (2-8 °C), de préférence au réfrigérateur, mais non au congélateur. Ne pas congeler ni exposer directement aux rayons du soleil. La date de péremption est indiquée sur l'étiquette.

Les cartouches, fioles et stylos pré-remplis en cours d'utilisation doivent être conservés à la température ambiante, puis jetés après 28 jours.

INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION

Consulter la PARTIE III : RENSEIGNMENTS POUR LE CONSOMMATEUR afin de connaître la technique d'injection lors de l'utilisation de fiole d'insuline et d'obtenir le mode d'emploi des cartouches et des stylos. Consulter également le guide de l'utilisateur du stylo HUMULIN KwikPen.

FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

HUMULIN (insuline humaine biosynthétique) est offert dans les présentations suivantes :

HUMULIN R, insuline humaine biosynthétique (source ADNr) injectable RÉGULIÈRE

- Fiole HI-210, 10 mL, 100 unités/mL.
- Fiole HI-213, 3 mL, 100 unités/mL.
- Cartouche HI-219, 3,0 mL, 100 unités/mL, 5 cartouches/boîte.

HUMULIN N, insuline humaine biosynthétique (source ADNr) isophane NPH

- Fiole HI-310, 10 mL, 100 unités/mL.
- Fiole HI-313, 3 mL, 100 unités/mL.
- Cartouche HI-319, 3,0 mL, 100 unités/mL, 5 cartouches/boîte.

HUMULIN N Pen, insuline humaine biosynthétique (source ADNr) isophane NPH

- Cartouche et stylo pré-rempli HP-8730, 3,0 mL, 100 unités/mL, 5 stylos/boîte.

HUMULIN N KwikPen^{MC}, insuline humaine biosynthétique (source ADNr) isophane NPH

- Cartouche et stylo pré-rempli HP-8805, 3,0 mL, 100 unités/mL, 5 stylos/boîte.

HUMULIN 30/70, 30 % d'insuline humaine biosynthétique injectable et 70 % d'insuline humaine biosynthétique (source ADNr) isophane

- Fiole HI-710, 10 mL, 100 unités/mL.
- Cartouche HI-719, 3,0 mL, 100 unités/mL, 5 cartouches/boîte.

Les cartouches d'HUMULIN sont conçues pour être utilisées avec les dispositifs d'administration de Lilly.

Les formats et présentations ne sont pas nécessairement tous commercialisés.

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

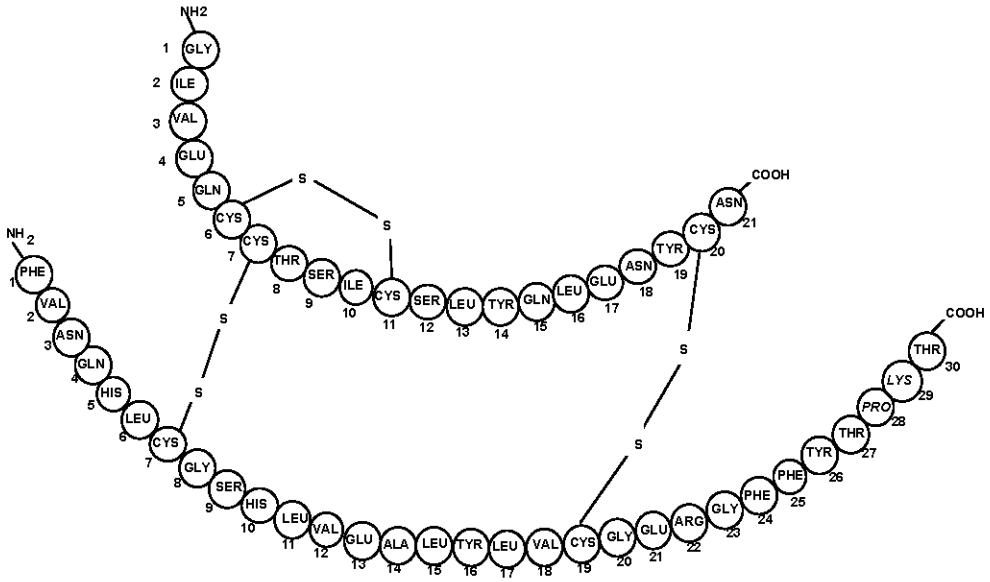
Substance pharmaceutique

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

Formule moléculaire : $C_{257}H_{383}N_{65}O_{77}S_{6}$

Poids moléculaire : 5 807,72

Formule développée :



ESSAIS CLINIQUES

Études chez de nouveaux patients

Cent vingt-neuf patients soumis à l'insulinothérapie pour la première fois ont été traités pendant 1 an. L'instauration de l'insuline humaine biosynthétique (IHB) a amélioré de façon dramatique, quoique prévisible, le contrôle métabolique. On a mesuré l'insuline liée aux anticorps et comparé les résultats à ceux obtenus chez un groupe bien apparié de témoins historiques traités avec des insulines animales. L'IHB était moins immunogène que l'insuline bovine-porcine (IBP) ou l'insuline porcine purifiée (IPP). (Il est possible que l'IHB soit immunogène chez l'humain pour les raisons suivantes : 1) l'administration de cette insuline est sous-cutanée et 2) il y a formation d'agrégats d'insuline.)

Études chez des patients qui changent d'insuline

Lors d'une étude croisée à deux voies, en double insu, on a transféré des patients de l'insuline bovine à l'IPP ou à l'IHB, pour revenir ensuite au traitement original. Les patients traités par l'IHB avaient des taux de glucose sanguin à jeun légèrement plus élevés. De plus, la dose d'IHB du matin pouvait être administrée à un moment plus rapproché du déjeuner qu'on ne pouvait le faire avec les insulines de source animale.

Dans le cadre d'une autre étude en double insu, des patients sont passés à l'IHB, alors que d'autres ont continué de recevoir le traitement par l'IPP ou l'IBP. Chez les patients ayant passé de l'IBP ou l'IPP à l'IHB, les taux de glucose sanguin à jeun ou après les repas étaient légèrement plus élevés que dans les groupes témoins qui continuaient le traitement par les insulines animales instauré avant l'étude. Une réduction nette de la liaison des anticorps anti-insuline dans le sérum a été observée chez les patients passant de l'IBP à l'IHB. Six mois après le passage de l'IPP à l'IHB, l'insuline liée était nettement moindre chez ces patients; après 24 mois, le taux d'insuline liée était essentiellement le même pour les 2 groupes.

On a analysé d'un point de vue statistique les réponses immunitaires d'un sous-groupe de 142 patients parmi 427 qui sont passés à une autre insuline. Ces patients s'étaient vu assigner au hasard un traitement par l'IHB, l'IPP ou l'IBP. Tenant compte du type de diabète, cette étude a confirmé que l'IHB était l'insuline la moins immunogène.

Utilisation de l'IHB chez des patients présentant des complications liées à l'insulinothérapie

Dans des cas isolés où des patients présentaient des problèmes d'allergie ou de résistance à l'insuline, le succès de l'utilisation de l'IHB était limité.

On a signalé quelques cas où des patients présentant des complications liées à l'insulinothérapie (principalement une lipoatrophie, une allergie et une résistance à l'insuline) ont été traités par l'IHB.

De façon générale, les études cliniques indiquent que l'IHB est une insuline sûre et efficace chez les patients recevant l'insuline pour la première fois et chez ceux qui passent de l'insuline animale à l'IHB. La durée d'action de l'IHB semble toutefois être plus courte que celle de

l'insuline animale. Les données provenant de ces études sont insuffisantes pour établir si l'IHB est supérieure à l'IPP pour prévenir ou traiter les complications de l'insulinothérapie. Cependant, on a démontré qu'HUMULIN (insuline humaine biosynthétique) était moins immunogène que l'IBP ou l'insuline porcine purifiée.

PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

Pharmacologie préclinique

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

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

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

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

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

Pharmacologie clinique

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

Un mélange d'insuline NPH (70 parties) et d'insuline régulière (30 parties) a produit le même effet que des doses équivalentes des 2 préparations administrées séparément. Les mélanges d'insulines IHB régulière et NPH ont entraîné un léger excès de protamine dans l'IHB NPH, qui en se liant à l'insuline régulière, retarde légèrement l'obtention de concentrations sériques maximales. Les effets de l'IHB sur des substrats et des paramètres autres que le glucose et l'insuline ont été étudiés. La plupart des chercheurs ont signalé que la suppression d'insuline endogène indiquée par les taux sériques de C-peptide était équivalente pour l'IHB et l'IPP.

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

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

TOXICOLOGIE

Comme l'insuline de porc, l'IHB sera surtout injectée par voie sous-cutanée chez les humains et, par conséquent, la majorité des études animales ont été menées en utilisant cette voie d'administration. Cependant, lors d'études de toxicité aiguë chez les singes et d'étude de toxicité subaiguë chez les chiens, l'insuline a été administrée par voie intraveineuse. Les résultats des études de toxicité aiguë sont présentés au tableau 1 et ceux des études de toxicité subaiguë au tableau 2. Voici le résumé de ces études :

- Le choix des niveaux de doses d'insuline humaine pour les études avec doses uniques ou multiples chez les animaux était limité par l'activité hypoglycémiante puissante de ce produit. Les effets pharmacologiques de l'insuline étant bien connus vu le nombre d'années d'utilisation de ce produit dans le traitement des diabétiques, les études de toxicité visaient à évaluer les effets indésirables causés par la contamination possible de l'insuline par des polypeptides provenant d'*E. coli*.
- La dose sous-cutanée létale minimale d'IHB chez les rats et souris était supérieure à 10 unités/kg. Cette dose était nettement supérieure à la dose initiale utilisée dans l'essai clinique chez les humains et beaucoup plus élevée que la dose thérapeutique quotidienne moyenne d'insuline (0,6 unité/kg/jour).
- Les chiens qui ont reçu une dose sous-cutanée unique de 2 unités/kg ou une dose intraveineuse de 0,1 unité/kg d'insuline humaine ont manifesté des signes d'hypoglycémie et des effets pharmacologiques connexes, mais aucun effet toxique significatif.
- Aucun effet toxique associé au produit n'a été observé chez les rats recevant des injections sous-cutanées quotidiennes de 2,4 unités/kg d'IHB pendant un mois. Parallèlement, des chiens beagles recevant des injections sous-cutanées quotidiennes de 2 unités/kg ou des injections intraveineuses de 0,1 unité/kg d'insuline humaine pendant 1 mois ont présenté une

hypoglycémie marquée, mais aucun effet indésirable n'a été observé quant aux paramètres hématologiques ou sérologiques, et il n'y a eu aucun changement pathologique. On n'a noté aucune lésion ni irritation des tissus au point d'injection chez les rats ou les chiens.

- L'IHB a donné des résultats négatifs lors des épreuves de mutagenèse (test d'Ames modifié, test des hépatocytes chez les rats et test de mutagénicité chez des hamsters chinois).

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

Tableau 1. Toxicité aiguë

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

Tableau 2. Toxicité subaiguë

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

RÉFÉRENCES

1. Altman J, Pehuet M, Slama G, *et al.* Three cases of allergic reaction to human insulin. *Lancet* 1983;(Aug 27):524.

2. Bachmann W, Sieger C, Lacher F, *et al.* Binding of biosynthetic human insulin to erythrocytes of normal and insulin-dependent diabetic subjects: Comparison with pork and human pancreatic insulin. *Diabetes Care* 1981;4(2):215-219.

3. Bachmann W, Hasche H, Mehnert H. Intradermal desensitization with human insulin (recombinant DNA) in a patient with severe allergic skin reaction due to insulin. *Diabetes Care* 1982;5(suppl. 2):165-167.

4. Baker R, Ross W, Schmidtke J, *et al.* Preliminary studies on the immunogenicity and amount of escherichia coli polypeptides in biosynthetic human insulin produced by recombinant DNA Technology. *Lancet* 1981;2:1139-1141.

5. Bauman W, Yalow R. Immunologic Potency of recombinated A and B-chains of synthetic human and pancreatic pork insulins. *Diabetes* 1981;30:265-266.

6. Beischer W, Maier V, Jonatha E, *et al.* Immunologic properties of biosynthetic human insulin in vitro. *Diabetes Care* 1981;4(2):202-204.

7. Bell G, Pictet R, Rutter W, *et al.* Sequence of the human insulin gene. *Nature* 1980; 284:26-32.

8. Berke L, Owen J, Atkinson R. Allergies to human insulin, *Diabetes Care* 1984; 7(4):402-403.

9. Beyer J, Weber T, Schultz G, *et al*. Comparison of biosynthetic human insulin and pork insulin during rest, food ingestion, and physical work in insulin-dependent diabetic subjects using a glucose controlled insulin infusion system. *Diabetes Care* 1981;4(2):189-192.

10. Bottermann P, Gyaram H, Wahl K, *et al.* Pharmacokinetics of biosynthetic human insulin and characteristics of its effect. *Diabetes Care* 1981;4(2):168-169.

11. Canadian Diabetes Association 2008 Clinical Practice Guidelines for the Prevention and Management of Diabetes in Canada. *Canadian J Diabetes* 2008;32 (suppl. 1):S1-S201.

12. Carpentier J, Halban P, Renold A, *et al.* Internalization of 125I-insulin by IM-9 cultured human lymphocytes: A comparison between A-14-monoiodo-pork and biosynthetic human insulin. *Diabetes Care* 1981;4(2):220-222.

13. Carveth-Johnson A, Mylvaganam K, Child D. Generalised allergic reaction with synthetic human insulin. *Lancet* 1982;(Dec 4):1287.

14. Chance R, Enzmann F, Galloway J, *et al.* Introduction to symposium on biosynthetic human insulin, Athens, Greece (Sep 1980) and Wiesbaden, Germany (Dec 1980). Skyler J, and Raptis S, Editors. *Diabetes Care* 1981;4(2):139.

15. Chance R, Kroeff E, Hoffman J, *et al.* Chemical, physical, and biologic properties of biosynthetic human insulin. *Diabetes Care* 1981;4(2):147-154.

16. Check W. Bacterially produced human insulin given therapeutically. *JAMA* 1981; 245:322-323.

17. Clark A, Wiles P, Leiper J, *et al.* A double-blind crossover trial comparing human insulin (recombinant DNA) with animal insulins in the treatment of previously insulin-treated diabetic patients. *Diabetes Care* 1982;5(suppl. 2):129-134.

18. DeLeeuw I, Delvigne C, Bekaert J. Insulin allergy treated with human insulin (recombinant DNA). *Diabetes Care* 1982;5(suppl. 2):168-170.

19. De Meyts P, Halban P, Hepp K. In vitro studies on biosynthetic human insulin: an overview. *Diabetes Care* 1981;4(2):144-146.

20. Federlin K, Laube H, Velcovsky H. Biologic and immunologic in vivo and in vitro studies with biosynthetic human insulin. *Diabetes Care* 1981;4(2):170-174.

21. Fehlmann M, Le Marchand-Brustel Y, Dolais-Kitabgi J, *et al.* Biologic activity and receptor binding properties of biosynthetic human insulin in isolated rat hepatocytes and mouse soleus muscle in vitro. *Diabetes Care* 1981;4(2):223-227.

22. Fineberg S, Galloway J, Fineberg N, *et al*. Immunologic improvement resulting from the transfer of animal insulin-treated diabetic subjects to human insulin (recombinant DNA). *Diabetes Care* 1982;5(suppl. 2):107-113.

23. Fineberg S, Galloway J, Fineberg N, *et al.* Immunogenicity of recombinant DNA human insulin. *Diabetologia* 1983;25:465-469.

24. Fussgaenger R, Ditschuneit H, Martini H, *et al.* Potency of biosynthetic human insulin determined in vitro. *Diabetes Care* 1981;4(2):228-234.

25. Gait M. Synthetic genes for human insulin. *Nature* 1979;277(8):429-431.

26. Galloway J. Insulin treatment for the early 80’s: facts and questions about old and new insulins and their usage. *Diabetes Care* 1980;3(5):615-622.

27. Galloway J, Marsden J. Clinical trials with biosynthetic human insulin. *Diabetes Care* 1981;4(2):260-261.

28. Galloway J, Peck F, Fineberg S, *et al.* The US "new patient" and "transfer" studies. *Diabetes Care* 1982;5(suppl. 2):135.

29. Galloway J, Root M, Bergstrom R, *et al.* Clinical pharmacologic studies with human insulin (recombinant DNA). *Diabetes Care* 1982;5(suppl. 2):13-22.

30. Galloway J, Spradlin C, Root M, *et al.* Plasma glucose response of normal fasting subjects to neutral regular and NPH biosynthetic human and purified pork insulins. *Diabetes Care* 1981;4(2):183-188.

31. Galloway J. Highlights of clinical experiences with recombinant human insulin (r DNA) and human proinsulin (r DNA). *Netherland J Med* 1985;28(suppl. 1):37-42.

32. Gammeltoft S. Receptor binding of biosynthetic human insulin on isolated pig hepatocytes. *Diabetes Care* 1981;4(2):235-237.

33. Garcia-Ortega P, Knobel H, Mirada A. Sensitization to human insulin. *British Med J* 1984;288:1271.

34. Gerich J. Appraisal of the role of biosynthetic human insulin in the future treatment of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 1981;4(2):262-264.

35. Goeddel D, Kleid D, Bolivar F, *et al.* Expression in Escherichia coli of chemically synthesized genes for human insulin. *Proc National Acad Sciences* 1979;76:106-110.

36. Halban P, Berger M, Gjinovci A, *et al.* Biologic activity and pharmacokinetics of biosynthetic human insulin in the rat. *Diabetes Care* 1981;4(2):238-243.

37. Herings R, deBoer A, Stricker B, *et al.* Hypoglycemia associated with use of inhibitors of angiotensin converting enzyme. *Lancet 1995;345:1195-98.*

38. Home P, Alberti K. Human insulin. *Clinics Endocrin & Metabol* 1982;11:543-583.

39. Howey D, Fineberg S, Nolen P, *et al.* The therapeutic efficacy of human insulin (recombinant DNA) in patients with insulin-dependent diabetes mellitus: a comparative study with purified porcine insulin. *Diabetes Care* 1982;5(suppl. 2):73-77.

40. Johnson I. Authenticity and purity of human insulin (recombinant DNA). *Diabetes Care* 1982;5(suppl. E2):4-12.

41. Keefer L, Piron M, De Meyts P. Human insulin prepared by DNA recombinant techniques and native human insulin interact identically with insulin receptors. *Proc National Acad Sciences* 1981;78:1391-1395.

42. Keefer L, Piron M, De Meyts P. Receptor binding properties and biologic activity in vitro of biosynthetic human insulin. *Diabetes Care* 1981;4(2):209-214.

43. Keen H, Glynne A, Pickup J, *et al.* Human insulin produced by recombinant DNA technology: safety and hypoglycaemic potency in healthy men. *Lancet* II 1980; 8191:398-401.

44. Kumar D, Alexander C, Zeidler A, *et al.* Immunoreactivity of human insulin of recombinant DNA origin. *Diabetes* 1983;32:516-519.

45. Kurtz W, Pravenec M. Antidiabetic mechanisms of angiotensin-converting-enzyme inhibitors and angiotensin II receptor antagonists: beyond the renin-angiotensin system. *J Hypertension* 2004;22(12):2253-2261.

46. Landgraf R, Kammerer S, Bock T, *et al.* Crossover study with human insulin (recombinant DNA) in type 1 diabetic subjects. *Diabetes Care* 1982;5(suppl. 2):39-42.

47. Maneschi F, Fineberg S, Kohner E. Successful treatment of immune-mediated insulin resistance by human insulin (recombinant DNA). *Diabetes Care* 1982;5(suppl. E2): 175-179.

48. Massi-Benedetti M, Burrin J, Capaldo B, et al. Comparative study of activity of biosynthetic human insulin and pork insulin using glucose clamp technique in normal subjects. *Diabetes Care* 1981;4(2):163-167.

49. Olefsky J. Insulin binding, biologic activity, and metabolism of biosynthetic human insulin. *Diabetes Care* 1981;4(2):244-247.

50. Pedersen-Bjergaard U, Agerholm-Larsen B, Pramming S, *et al.* Activity of angiotensin-converting enzyme and risk of severe hypoglycaemia in type 1 diabetes mellitus. *Lancet* 2001;357:1248-1253.

51. Raptis S, Karaiskos C, Enzmann F, *et al.* Biologic activities of biosynthetic human insulin in healthy volunteers and insulin-dependent diabetic patients monitored by the artificial endocrine pancreas. *Diabetes Care* 1981;4(2):155-162.

52. Renner R, Vocke K, Hepp K. Search for the most practical Regular/NPH mixtures for type 1 diabetic patients. *Diabetes Care* 1982;5(suppl. 2):53-56.

53. Sailer D, Ludwig T, Kolb S. Comparison of the activity profiles of two fixed combinations of Regular/NPH human insulin (recombinant DNA) of Different compositions with a fixed Regular/NPH porcine insulin combination (PPI) in insulin-dependent diabetic individuals. *Diabetes Care* 1982;5(suppl. 2):57-59.

54. Schernthaner G. Affinity of IgG-insulin antibodies to human (recombinant DNA) insulin and porcine insulin in insulin-treated diabetic individuals with and without insulin resistance. *Diabetes Care* 1982;5(suppl. 2):114-118.

55. Schernthaner G, Ludwig H, Jarisch R, *et al.* Immediate-type allergy against insulin itself: clinical and immunologic studies on diabetic patient with insulin intolerance. *Diabetes Care* 1981;4(2):196-201.

56. Schluter K, Kerp L. Receptor binding studies and clinical effects of human insulin (recombinant DNA): studies in patients with newly diagnosed type 1 diabetes, type 2 diabetes, insulin resistance (type A and type B), insulin antibodies, insulin allergy, and "brittle" diabetes. *Diabetes Care* 1982;5(suppl. 2):152-160.

57. Skyler J. Human insulin of recombinant DNA origin: clinical potential. *Diabetes Care* 1982;5(suppl. E2):181-186.

58. Skyler J. Pfeiffer E, Raptis S, *et al.* Biosynthetic human insulin: progress and prospects. *Diabetes Care* 1981;4(2):140-143.

59. Small P, Lerman S. Human insulin allergy. *Annals Allergy* 1984;53(1):39-41.

60. Spijker A, Poortman J, Thijssen J, *et al.* Decrease of circulating insulin antibodies in two patients treated with continuous subcutaneous infusion of human insulin (recombinant DNA). *Diabetes Care* 1982;5(suppl. 2):171-174.

61. Waldhausl W, Kastner G, Komjati M, *et al.* Studies on the biologic actions of biosynthetic human insulin in vitro and in diabetic man. *Diabetes Care* 1981;4(2):205-208.

62. Weinges K, Ehrhardt M, Enzmann F. Comparison of biosynthetic human insulin and pork insulin in the Gerritzen test. *Diabetes Care* 1981;4(2):180-182.

63. Weinges K, Ehrhardt M, Nell G, *et al.* Pharmacodynamics of human insulin (recombinant DNA) - Regular, NPH, and mixtures - obtained by the Gerritzen method in healthy volunteers. *Diabetes Care* 1982;5(suppl. 2):67-70.

64. Wieringa T, Van Putten J, Van Dijk-Besling, M, *et al.* Receptor binding and effect of biosynthetic human insulin on 2-deoxyglucose transport. *Diabetes Care* 1981; 4(2):254-256.

65. Wiles P, Guy R, Watkins S, *et al.* Allergy to purified bovine, porcine, and human insulins. *British Med J* 1983;287:531.

PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR

HUMULIN®

(insuline humaine biosynthétique)

FIOLES, CARTOUCHES ET STYLOS PRÉ-REMPLIS

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

AU SUJET DE CE MÉDICAMENT

HUMULIN est synthétisé par recombinaison de l'ADN. Les mélanges HUMULIN sont des mélanges fixes d'HUMULIN R (injectable) et d'HUMULIN N (insuline humaine biosynthétique isophane [NPH]). Ce sont des insulines à action intermédiaire qui possèdent un début d'action plus rapide que l'insuline NPH seule. La durée d'action de ces insulines peut aller jusqu'à 24 heures après l'injection.

Raisons d'utiliser ce médicament

Votre médecin vous a appris que vous souffriez de diabète et que des injections d'insuline étaient nécessaires au traitement de cette maladie. L'insuline est une hormone sécrétée par le pancréas, une glande volumineuse située près de l'estomac. Cette hormone est nécessaire à l'assimilation des aliments par l'organisme, en particulier des sucres. En présence de diabète, le pancréas ne sécrète pas une quantité suffisante d'insuline pour répondre aux besoins de l'organisme. Malgré cette maladie, vous pouvez jouir d'une vie bien remplie, saine et utile grâce à un régime alimentaire quotidien équilibré, à l'activité physique régulière et à l'injection d'insuline selon les directives exactes de votre médecin.

Effets de ce médicament

Pour maîtriser votre diabète, votre médecin a prescrit des injections d'insuline qui maintiendront le taux de sucre dans votre sang à un niveau presque normal et empêcheront autant que possible le sucre de se retrouver dans l'urine. Chaque cas de diabète est différent. Votre médecin vous a indiqué le type et la quantité d'insuline à utiliser, ainsi que le moment et la fréquence des injections. Ce calendrier d'administration est personnalisé selon votre cas. Une collaboration étroite et constante avec votre médecin est nécessaire pour assurer la maîtrise de votre diabète.

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

Toute maladie dont vous pouvez souffrir, surtout si elle est accompagnée de nausées et de vomissements, peut donner lieu à une modification de vos besoins en insuline. Vous devez vérifier le taux de glucose dans votre sang ou urine et avertir immédiatement votre médecin.

Ayez toujours une réserve d'insuline. Le port du bracelet et la carte pour diabétique vous assureront un traitement adéquat en cas de complications lors de vos déplacements.

Circonstances où il est déconseillé d'utiliser ce médicament

N'utilisez les mélanges HUMULIN que si votre médecin vous a prescrit un mélange précis d'insuline RÉGULIÈRE et d'insuline NPH. Vous ne devez pas tenter de changer les proportions d'insuline de ces mélanges en y ajoutant de l'insuline NPH ou RÉGULIÈRE. Si votre médecin vous prescrit un mélange HUMULIN N et HUMULIN R dans des proportions différentes, vous devez mélanger les insulines dans les proportions recommandées en suivant ses instructions ou acheter le mélange prescrit s'il est offert sur le marché.

Ingrédients médicinaux

- HUMULIN R contient de l'insuline humaine biosynthétique.
- HUMULIN N contient de l'insuline humaine biosynthétique isophane.
- HUMULIN 30/70 contient 30 % d'HUMULIN R et 70 % d'HUMULIN N.

Ingrédients non médicinaux

Glycérol, *m*-crésol, eau pour injection, acide chlorhydrique et hydroxyde de sodium. HUMULIN N et HUMULIN 30/70 contiennent également du phénol, de l'oxyde de zinc, du sulfate de protamine et du phosphate disodique.

Formes posologiques

IMPORTANT : VEUILLEZ LIRE ATTENTIVEMENT

HUMULIN, insuline humaine biosynthétique (source ADNr), est offert en différentes préparations.

Ces produits peuvent être identifiés par une lettre ou un nombre de grande dimension qui apparaît sur la boîte et l'étiquette de la cartouche, de la fiole (bouteille) ou du stylo pré-rempli à la suite du nom HUMULIN : HUMULIN R (régulière), HUMULIN N (NPH) et HUMULIN 30/70 (30 % d'insuline régulière et 70 % d'insuline NPH).

Ces types d'insuline diffèrent principalement par le début et la durée de leur action. Le médecin vous a prescrit le type d'insuline qu'il croit être le mieux adapté à vos besoins. **N'utilisez pas un autre type d'insuline à moins que votre médecin ne le recommande.**

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

1. Le nom HUMULIN apparaît sur la boîte et l'étiquette de la cartouche, de la fiole ou du stylo pré-rempli et est suivi des lettres et noms appropriés liés à la préparation d'insuline : R (régulière), N (NPH), 30/70 (30 % d'insuline régulière et 70 % d'insuline NPH).

2. La boîte et l'étiquette de la cartouche, de la fiole ou du stylo pré-rempli indiquent bien le type d'insuline convenant à vos besoins.

3. L'insuline humaine est de source ADNr.

4. La teneur en insuline est de 100 unités (U-100).

5. La date de péremption sur l'emballage représente une échéance raisonnable.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Mises en garde et précautions importantes

L'insuline humaine de Lilly diffère des insulines de source animale parce qu'elle est identique par sa structure à l'insuline produite par le pancréas et qu'elle est synthétisée par un procédé de fabrication unique.

Tout changement d'insuline doit être effectué avec précaution et seulement sous surveillance médicale. Des changements dans le raffinage, la pureté, la teneur, la marque (fabricant), le type (régulière, NPH, etc.), la source (porcine, bovine-porcine, humaine) ou le procédé de fabrication (ADN recombiné par rapport à l'insuline de source animale) peuvent donner lieu à une modification de la dose.

Certains patients recevant HUMULIN® nécessiteront une dose différente de celle de l'insuline de source animale. Dans ce cas, l'ajustement pourra se faire dès la première dose ou au cours des semaines suivantes.

- Ne modifiez jamais le type d'insuline qui vous a été prescrit sans directives précises de votre médecin. La modification du type, de la teneur, de la source ou de la marque de commerce de l'insuline peut nuire à la maîtrise de votre maladie.

- Votre médecin vous indiquera quelle mesure prendre si vous omettez une dose d'insuline ou un repas à cause d'une maladie. Il est recommandé de toujours avoir à portée de la main une réserve d'insuline et une aiguille. Si vous omettez un repas, utilisez comme substitut du sucre, un bonbon sucré, un jus de fruits ou une boisson sucrée, selon les directives de votre médecin. Si un manque d'insuline semble inévitable, on peut réduire temporairement la dose d'insuline, diminuer aux deux tiers la quantité habituelle d'aliments et augmenter généreusement les liquides à valeur nutritive minime ou nulle, tels l'eau, le café, le thé, les bouillons ou les soupes claires.

- Toute maladie dont vous pouvez souffrir, surtout si elle est accompagnée de nausées et de vomissements, peut donner lieu à une modification de vos besoins en insuline. Vous devez faire une analyse de votre sang ou urine et avertir immédiatement votre médecin.

- Si vous vous apercevez d'un changement quelconque ou si votre état ou votre traitement

d'insuline vous inquiètent, consultez votre médecin.

- Consultez votre médecin pour ajuster l'horaire de vos injections si vous voyagez au-delà de 2 fuseaux horaires.
- Le port du bracelet et la carte pour diabétique vous assureront un traitement adéquat en cas de complications lors de vos déplacements.
- Pour mener une vie bien remplie et saine, apprenez à maîtriser votre diabète.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Des interactions sont possibles entre HUMULIN et d'autres médicaments. Informez votre médecin si vous prenez d'autres médicaments, qu'ils soient sur ordonnance ou en vente libre.

UTILISATION APPROPRIÉE DE CE MÉDICAMENT

TECHNIQUE D'INJECTION – FIOLES

Seringue appropriée

Les doses d'insuline sont calculées en unités. L'insuline U-100 contient 100 unités par mL. Il est important d'utiliser une seringue fabriquée pour l'administration d'insuline U-100. L'utilisation d'une seringue de calibre différent peut fausser la dose et entraîner de graves problèmes, comme un taux de sucre dans le sang trop faible ou trop élevé.

Utilisation de la seringue

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

Les seringues et aiguilles jetables ne doivent être utilisées qu'une fois et jetées après usage. **IL NE FAUT PAS UTILISER LA SERINGUE NI L'AIGUILLE D'UNE AUTRE PERSONNE.** Si on utilise des seringues et des aiguilles réutilisables, elles doivent être stérilisées avant chaque injection. **Suivez les instructions fournies avec la seringue.**

Préparation de la dose

1. Lavez-vous les mains.
2. Mélangez la préparation d'insuline en agitant la fiole avec soin ou en la roulant entre vos mains plusieurs fois.
3. Examinez l'insuline. À l'exception d'HUMULIN R, toutes les autres insulines HUMULIN doivent avoir un aspect opaque ou laiteux. N'utilisez pas l'insuline si vous remarquez quelque chose d'inhabituel dans son apparence.
4. Si vous utilisez une nouvelle fiole, retirez le capuchon de protection en plastique, mais n'enlevez pas le bouchon. Nettoyez le dessus de la fiole avec un tampon imbibé d'alcool.
5. Aspirez dans la seringue un volume d'air égal au volume de la dose d'insuline à injecter. Transpercez le bouchon de caoutchouc de la fiole avec l'aiguille et injectez l'air de la seringue dans la fiole.
6. Inversez la fiole et la seringue. Tenez la fiole et la seringue fermement dans une seule main.
7. Assurez-vous que la pointe de l'aiguille est immergée dans la préparation d'insuline. Aspirez dans la seringue la dose d'insuline nécessaire.
8. Avant de retirer l'aiguille de la fiole, vérifiez si la seringue contient des bulles d'air qui réduisent la dose d'insuline. S'il y en a, tenez la seringue en position verticale et tapotez-la jusqu'à ce que les bulles remontent à la surface. Appuyez sur le piston pour les expulser et aspirez la dose d'insuline nécessaire.
9. Retirez l'aiguille de la fiole et déposez la seringue à plat de manière à ce que l'aiguille **ne touche à rien**.

Injection de la dose d'insuline

Nettoyez le point d'injection avec un tampon imbibé d'alcool. D'une main, tendez la peau ou prenez une bonne pincée de chair entre le pouce et l'index. Insérez l'aiguille en suivant les directives de votre médecin. Enfoncez le piston jusqu'au fond. Retirez ensuite l'aiguille et exercez une légère pression sur le point d'injection pendant quelques secondes. Ne frottez pas le point d'injection. Laissez au moins 1,5 cm (0,5 po) entre chaque point d'injection pour éviter toute lésion des tissus.

TECHNIQUE D'INJECTION – CARTOUCHES ET STYLOS PRÉ-REMPLIS

Les cartouches d'HUMULIN sont conçues pour être utilisées avec les dispositifs d'administration de Lilly.

Les cartouches et les stylos pré-remplis d'HUMULIN ne sont pas conçus pour y mélanger d'autres insulines. Les cartouches et les stylos pré-remplis d'HUMULIN NE DOIVENT PAS être rechargés ni utilisés pour les injections avec une seringue. Cependant, il est recommandé d'avoir à portée de la main une seringue ou un stylo pré-rempli qui seront utilisés une seule fois. La cartouche ou le stylo pré-rempli ne doivent pas être réutilisés.

Pour savoir comment utiliser le stylo pré-rempli jetable contenant de l'insuline humaine, voir le manuel d'utilisation qui se trouve dans l'emballage.

Préparation de la dose

1. Lavez-vous les mains.
2. Examinez toujours la cartouche d'HUMULIN avant de vous en servir. Roulez la cartouche ou le stylo pré-rempli entre les paumes de vos mains 10 fois, puis inversez la cartouche ou le stylo de 180° 10 fois afin de remettre l'insuline en suspension. Assurez-vous que la suspension est uniforme; répétez l'étape précédente au besoin. Après avoir été remis en suspension, HUMULIN devrait avoir un aspect opaque ou laiteux (sauf HUMULIN R qui est une solution limpide). N'UTILISEZ PAS l'insuline si des particules blanches collent au fond ou sur les parois de la cartouche ou si elle contient des grumeaux.
3. Suivez attentivement les instructions du fabricant pour mettre la cartouche dans le stylo réutilisable.
4. Désinfectez la membrane en caoutchouc de la capsule métallique de la cartouche ou du stylo pré-rempli avec un tampon imbibé d'alcool et vissez l'aiguille.
5. Remettez HUMULIN en suspension en roulant la cartouche et le stylo entre les paumes de vos mains 10 fois, puis en les inversant de 180° 10 fois. Répétez cette étape avant chaque injection même juste après avoir mis la cartouche dans le stylo.
6. Amorcez le stylo selon les instructions du fabricant. Si des bulles d'air se forment, tenez le stylo en position verticale, l'aiguille dirigée vers le haut, et tapotez le côté du stylo jusqu'à ce que les bulles remontent à la surface. Gardez le stylo dans cette position et expulsez l'air de la cartouche en tournant le sélecteur de dose afin d'obtenir 2 unités, puis appuyez sur le bouton-poussoir. Répétez cette étape jusqu'à ce qu'une goutte d'insuline apparaisse au bout de l'aiguille. Il est possible que de petites bulles d'air restent dans le stylo. Bien que ces bulles soient sans danger, une bulle d'air de grand volume fausse la dose d'insuline administrée.
7. Sélectionnez la dose selon les directives de votre médecin. La graduation sur le côté permet de voir la quantité d'insuline qui reste dans la cartouche. Chaque marque correspond à environ 20 unités pour les stylos pré-remplis ou les cartouches de 3,0 mL.

Injection de la dose

1. Nettoyez le point d'injection avec un tampon imbibé d'alcool. Faites la rotation des points et laissez au moins 1,5 cm (0,5 po) entre chaque point d'injection pour éviter toute lésion des tissus.
2. D'une main, pincez la chair entre le pouce et l'index.
3. Introduisez l'aiguille selon les directives de votre médecin ou de votre infirmière.
4. Suivez les instructions du fabricant du stylo pour injecter l'insuline.
5. Retirez l'aiguille et exercez une légère pression sur le point d'injection pendant quelques secondes. **Ne pas frotter.**
6. Immédiatement après l'injection, enlevez l'aiguille du stylo afin de préserver la stérilité et d'éviter l'écoulement d'insuline, l'entrée d'air ou l'obstruction de l'aiguille.

Dose habituelle

La posologie sera déterminée par votre médecin selon vos besoins particuliers en insuline. HUMULIN (fioles, cartouches, stylos pré-remplis) est destiné à une administration par voie sous-cutanée seulement. Il ne faut pas injecter ce médicament dans une veine.

Utilisation pendant la grossesse

Il est essentiel de surveiller le taux de sucre dans votre sang (glycémie) pour s'assurer de la santé du bébé à la naissance. Il faut chercher à atteindre une glycémie normale avant la conception et pendant la grossesse. Étant donné l'importance de la maîtrise du diabète et le fait que la grossesse peut aggraver cette maladie, les patientes qui envisagent de devenir enceintes ou qui le sont doivent consulter un expert médical.

Il est possible que les patientes diabétiques qui allaitent doivent modifier leur dose d'insuline ou leur régime alimentaire.

Surdosage

Hypoglycémie (réaction à l'insuline)
Une réaction à l'insuline (quantité insuffisante de sucre dans le sang, nommée hypoglycémie) peut être causée par :

1. une dose excessive d'insuline;
2. des repas omis ou retardés;
3. un surplus de travail ou trop d'exercice juste avant le repas;
4. une infection ou une maladie (surtout si elle est accompagnée de diarrhée ou de vomissements);
5. une modification des besoins de l'organisme en insuline.

Implications alimentaires

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

Symptômes et traitement

Habituellement, les premiers symptômes d'une réaction à l'insuline se manifestent de façon soudaine et peuvent comprendre de vagues symptômes de fatigue, de nervosité ou de « tremblements », de palpitations, de nausées et de sueurs froides. Il est d'importance capitale que vous compreniez que ces symptômes requièrent des soins immédiats.

Quelques patients qui ont eu des réactions hypoglycémiques après être passés à HUMULIN ont signalé que les symptômes annonciateurs étaient moins marqués avec HUMULIN qu'avec l'insuline de source animale. Il est possible que certaines personnes ne reconnaissent pas les signes d'une baisse de leur taux de sucre sanguin.

L'ingestion de sucre ou de produits additionnés de sucre apporte souvent un soulagement et prévient l'apparition de symptômes plus graves. Les édulcorants artificiels ne conviennent pas au traitement de l'hypoglycémie.

En cas de délire ou de confusion mentale, de perte de mémoire ou d'hallucinations, du sirop de maïs dilué ou du jus d'orange sucré devrait être administré au patient diabétique par voie orale. En cas de réactions graves, le médecin pourra injecter par voie intraveineuse de 15 à 20 g de dextrose (d-glucose) dans une solution stérile. En cas de réaction hypoglycémique, qu'elle soit légère ou grave, vous devez avertir votre médecin sans tarder, afin qu'il puisse prescrire tout changement souhaitable lié au régime alimentaire ou à la posologie.

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

EFFETS INDÉSIRABLES ET PROCÉDURES À SUIVRE

Hypoglycémie (réaction à l'insuline)

L'hypoglycémie (quantité insuffisante de glucose dans le sang) est l'un des effets indésirables les plus fréquents chez les utilisateurs d'insuline (voir la section UTILISATION APPROPRIÉE DE CE MÉDICAMENT, Surdosage).

Acidose et coma diabétiques

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

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

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

Allergie à l'insuline

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

L'allergie généralisée, moins fréquente, mais pouvant entraîner des conséquences plus graves, peut se traduire par des éruptions cutanées sur tout le corps, un souffle court, une respiration sifflante, une chute de la pression artérielle, un pouls rapide ou une transpiration excessive. Les cas graves d'allergie généralisée peuvent menacer la vie. Si vous croyez avoir une telle réaction à l'insuline, avertissez sans tarder un médecin.

Votre médecin pourrait recommander que vous vous prêtiez à un test cutané, c'est-à-dire l'injection de petites doses d'insulines différentes dans la peau afin de choisir l'insuline qui vous convient le mieux. Les patients qui ont présenté une grave réaction allergique généralisée à l'insuline doivent se soumettre à un test cutané avant de recevoir toute nouvelle préparation d'insuline.

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

COMMENT CONSERVER LE MÉDICAMENT

Les fioles, les cartouches et les stylos pré-remplis d'insuline HUMULIN non utilisés doivent être conservés au réfrigérateur (2-8 °C). NE PAS CONGELER. La fiole, la cartouche ou le stylo pré-rempli d'insuline que vous utilisez ne requiert pas de réfrigération, mais doit être gardé à une température inférieure à 25 °C. Ne pas exposer directement à la chaleur ou aux rayons du soleil ni congeler. Les fioles, les cartouches et les stylos pré-remplis non gardés au réfrigérateur ou ceux qui sont utilisés doivent être jetés après 28 jours même s'ils contiennent encore de l'insuline.

Examen de la fiole (bouteille), de la cartouche ou du stylo

N'UTILISEZ PAS la fiole ou la cartouche d'HUMULIN si, après avoir remis l'insuline en suspension, elle contient des grumeaux ou si des particules blanches collent au fond ou sur les parois de la fiole et lui donnent un aspect givré. (Remettre l'insuline en suspension en suivant les indications à l'étape 2 sous le paragraphe *Préparation de la dose*). Retournez à la pharmacie toute fiole ou cartouche renfermant des grumeaux ou ayant un aspect givré et demandez qu'on la remplace.

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

NE PAS UTILISER APRÈS LA DATE DE PÉREMPTION.

DÉCLARATION DES EFFETS INDÉSIRABLES SOUPÇONNÉS

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

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

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

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

POUR DE PLUS AMPLES RENSEIGNEMENTS

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

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

Ce dépliant a été préparé par Eli Lilly Canada Inc., Toronto (Ontario) M1N 2E8.

HUMULIN est distribué par Eli Lilly Canada Inc.

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

Dernière révision : 4 avril 2011