

LYUMJEV® 200 unités/mL KWIKPEN®
(insuline lispro)

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Les professionnels de la santé déclarent tout effet indésirable suspecté. Voir rubrique *Effets indésirables* pour les modalités de déclaration des effets indésirables.

FORME ET PRESENTATIONS

LYUMJEV 200 unités/mL KWIKPEN solution injectable en stylo pré-rempli

Solution aqueuse, limpide, incolore.

COMPOSITION

Chaque mL contient 200 unités d'insuline lispro* (équivalent à 6,9 mg).

Chaque stylo pré-rempli contient 600 unités d'insuline lispro dans une solution de 3 mL.

Chaque stylo KWIKPEN délivre de 1 à 60 unités par paliers de 1 unité en une seule injection.

*Produite dans *E. coli* par la technique de l'ADN recombinant.

Excipients : Glycérol, Chlorure de magnésium hexahydraté, Métacrésol, Citrate de sodium dihydraté, Tréprostinil sodique, Oxyde de zinc, Eau pour préparations injectables, Acide chlorhydrique et hydroxyde de sodium (pour l'ajustement du pH).

INDICATIONS

Traitement du diabète chez les adultes.

POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION

Posologie

LYUMJEV est une insuline prandiale pour injection sous-cutanée à administrer entre zéro et deux minutes avant le début du repas, et possiblement jusqu'à 20 minutes après le début du repas (voir rubrique *Pharmacodynamie*).

La dose initiale doit tenir compte du type de diabète, du poids du patient et de sa glycémie.

Lors de la prescription de LYUMJEV, son début d'action précoce doit être pris en compte (voir rubrique *Pharmacodynamie*). L'adaptation continue de la dose de LYUMJEV doit être basée sur les besoins métaboliques du patient, les résultats de la surveillance de la glycémie et l'objectif de contrôle glycémique. Des ajustements de la dose peuvent être nécessaires, lors du passage d'une autre insuline à LYUMJEV, en cas de modifications de l'activité physique, de changements de médicaments concomitants, de modifications des habitudes alimentaires (par exemple quantité et type d'aliments, moment de la prise alimentaire), de modifications de la fonction rénale ou hépatique, ou pendant une maladie aiguë, afin de minimiser le risque d'hypoglycémie ou d'hyperglycémie (voir rubriques *Mises en garde spéciales et précautions d'emploi* et *Interactions médicamenteuses*).

Passage d'une autre insuline prandiale à LYUMJEV

En cas de passage d'une autre insuline prandiale à LYUMJEV, le changement peut être effectué sur la base d'unité à unité. La concentration en insuline des analogues de l'insuline, y compris LYUMJEV, est exprimée en unités. Une (1) unité de LYUMJEV correspond à 1 unité internationale (UI) d'insuline humaine ou à 1 unité d'un autre analogue d'insuline à action rapide.

Doses omises

Les patients qui oublient leur dose au moment du repas doivent surveiller leur glycémie pour décider si une dose d'insuline est nécessaire, et reprendre leur schéma posologique habituel au repas suivant.

Populations particulières

Personnes âgées (≥ 65 ans)

La sécurité et l'efficacité de LYUMJEV chez les patients âgés de 65 à 75 ans ont été établies. Il est recommandé de surveiller attentivement la glycémie et d'ajuster la dose d'insuline de façon individuelle (voir rubriques *Effets indésirables*, *Pharmacodynamie* et *Pharmacocinétique*). L'expérience clinique chez les patients de 75 ans et plus est limitée.

Insuffisance rénale

Les besoins en insuline peuvent diminuer en présence d'une insuffisance rénale. Chez les patients présentant une insuffisance rénale, la surveillance de la glycémie doit être intensifiée et la dose ajustée de façon individuelle.

Insuffisance hépatique

Les besoins en insuline peuvent diminuer chez les patients présentant une insuffisance hépatique du fait d'une diminution de la capacité de la gluconéogenèse et de la diminution de l'élimination de l'insuline. Chez les patients présentant une insuffisance hépatique, la surveillance de la glycémie doit être intensifiée et la dose ajustée de façon individuelle.

Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité de LYUMJEV 200 unités/mL chez les enfants et les adolescents âgés de moins de 18 ans n'ont pas été établies.

Mode d'administration

Les patients doivent avoir été formés à l'utilisation de l'insuline et à la technique d'injection appropriée avant l'instauration du traitement par LYUMJEV. Les patients doivent être informés de :

- Toujours vérifier les étiquettes de l'insuline avant administration.
- Inspecter visuellement LYUMJEV avant emploi et ne pas l'utiliser en présence de particules ou d'une coloration anormale.
- Une rotation des sites d'injection devra toujours être effectuée au sein d'une même région afin de diminuer le risque de développer une lipodystrophie ou une amyloïdose cutanée (voir rubriques *Mises en garde spéciales et précautions d'emploi* et *Effets indésirables*).
- Lors de l'injection, s'assurer que l'aiguille n'a pas pénétré dans un vaisseau sanguin.
- Jeter l'aiguille après chaque injection.
- Jeter les dispositifs si des parties semblent cassées ou endommagées.
- Prévoir un moyen d'administration de rechange ou alternatif en cas de défaillance du système d'administration utilisé.

LYUMJEV doit être administré par voie sous-cutanée dans l'abdomen, le haut du bras, la cuisse ou les fesses (voir rubrique *Pharmacocinétique*).

LYUMJEV doit généralement être administré en association avec une insuline à action intermédiaire ou à longue durée d'action. Un site d'injection différent doit être utilisé en cas d'injection simultanée d'une autre insuline.

Le stylo LYUMJEV 200 unités/mL KWIKPEN convient uniquement pour des injections sous-cutanées.

LYUMJEV 200 unités/mL ne doit pas être administré dans une pompe à perfusion sous-cutanée continue d'insuline (PSCI).

LYUMJEV 200 unités/mL ne doit pas être administré par voie intraveineuse.

LYUMJEV est disponible en deux concentrations : LYUMJEV 200 unités/mL KWIKPEN et LYUMJEV 100 unités/mL KWIKPEN. Voir le RCP séparé pour LYUMJEV 100 unités/mL KWIKPEN. Le stylo KWIKPEN délivre de 1 à 60 unités en une seule injection, par paliers de 1 unité. Le nombre d'unités d'insuline s'affiche dans la fenêtre de lecture du stylo indépendamment de la concentration et aucune conversion de dose ne doit être effectuée en cas de changement de la concentration administrée à un patient ou de changement de stylo avec un palier de dose différent.

Pour les instructions d'utilisation détaillées, consulter le manuel d'utilisation fourni avec la notice.

Afin de prévenir la transmission éventuelle de maladies, chaque stylo doit être utilisé uniquement par un seul patient, même si l'aiguille est changée.

CONTRE-INDICATIONS

Hypoglycémie.

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique *Composition*.

MISES EN GARDE SPECIALES ET PRECAUTIONS D'EMPLOI

Tracabilité

Afin d'améliorer la tracabilité des médicaments biologiques, le nom et le numéro de lot du produit administré doivent être clairement enregistrés.

Hypoglycémie

L'hypoglycémie est l'effet indésirable le plus fréquent de l'insulinothérapie. Le moment d'apparition de l'hypoglycémie reflète généralement le profil de durée d'action de la formulation d'insuline administrée. L'hypoglycémie peut survenir plus rapidement après une injection de LYUMJEV par rapport à une autre insuline prandiale, en raison de son délai d'action plus précoce (voir rubrique *Pharmacodynamie*).

L'hypoglycémie peut survenir soudainement et les symptômes sont susceptibles de différer d'une personne à l'autre et d'évoluer au fil du temps chez une même personne. Une hypoglycémie sévère peut provoquer des convulsions, entraîner une perte de conscience, engager le pronostic vital ou entraîner la mort. Les symptômes annonciateurs de l'hypoglycémie peuvent être moins prononcés chez les patients ayant un diabète de longue date.

Hyperglycémie

L'administration de doses inadéquates ou l'arrêt du traitement sont susceptibles d'entraîner une hyperglycémie et une acidocétose diabétique, dont le pronostic peut potentiellement être fatal.

Les patients doivent apprendre à reconnaître les signes et symptômes de l'acidocétose et demander une assistance immédiate en cas de suspicion d'acidocétose.

Technique d'injection

Les patients doivent avoir pour instruction d'effectuer une rotation continue des sites d'injection afin de réduire le risque de développer une lipodystrophie ou une amyloïdose cutanée. Il existe un risque potentiel d'absorption retardée de l'insuline et d'aggravation du contrôle de la glycémie suite à des injections d'insuline au niveau de sites présentant ces réactions. Il a été rapporté qu'un changement soudain du site d'injection vers une zone non affectée entraîne une hypoglycémie. La surveillance de la glycémie est recommandée après changement du site d'injection, et un ajustement de la dose des médicaments antidiabétiques peut être envisagé.

Besoins en insuline et ajustement des doses

Les changements d'insuline, de concentration d'insuline, de fabricant, de type ou de mode d'administration peuvent avoir une incidence sur le contrôle glycémique et prédisposer à une hypoglycémie ou à une hyperglycémie. Ces changements doivent être effectués avec prudence sous contrôle médical strict et la fréquence de surveillance de la glycémie doit être augmentée. Pour les patients ayant un diabète de type 2, des ajustements de la dose dans le cadre d'un traitement antidiabétique concomitant peuvent être nécessaires (voir rubriques *Posologie et mode d'administration* et *Interactions médicamenteuses*).

Chez les patients présentant une insuffisance rénale ou hépatique, la surveillance de la glycémie doit être intensifiée et la dose ajustée de façon individuelle (voir rubrique *Posologie et mode d'administration*).

Les besoins en insuline peuvent augmenter au cours d'une maladie ou de perturbations émotionnelles.

L'adaptation de la dose peut aussi être nécessaire si le patient augmente son activité physique ou modifie son régime alimentaire habituel. L'exercice physique pratiqué juste après le repas peut augmenter le risque d'hypoglycémie.

Thiazolidinediones (TZD) utilisées en association avec l'insuline

Les TZD peuvent provoquer une rétention hydrique liée à la dose, en particulier lorsqu'elles sont utilisées en association avec l'insuline. La rétention hydrique peut entraîner ou aggraver une insuffisance cardiaque. Les patients traités par insuline en association avec une TZD doivent être surveillés afin de détecter tout signe et symptôme d'insuffisance cardiaque. En cas d'apparition d'une insuffisance cardiaque, il convient d'envisager l'arrêt de la TZD.

Hypersensibilité et réactions allergiques

Des réactions allergiques sévères généralisées, y compris une réaction anaphylactique, mettant en jeu le pronostic vital, peuvent survenir avec les insulines, y compris LYUMJEV. En cas de réactions d'hypersensibilité, LYUMJEV doit être arrêté.

Erreurs médicamenteuses

LYUMJEV ne doit pas être utilisé par des personnes malvoyantes sans l'aide d'une personne formée.

Afin d'éviter des erreurs médicamenteuses entre LYUMJEV et d'autres insulines, les patients doivent toujours vérifier l'étiquette de l'insuline avant chaque injection.

Ne pas transférer l'insuline du stylo LYUMJEV 200 unités/mL dans une seringue. Les graduations sur la seringue d'insuline n'indiqueront pas correctement la dose. Un surdosage peut survenir provoquant une hypoglycémie sévère.

Les patients doivent toujours utiliser une nouvelle aiguille pour chaque injection afin d'éviter les infections et l'obstruction de l'aiguille. Dans le cas où l'aiguille est obstruée/bloquée, elle doit être remplacée par une nouvelle aiguille.

Excipients

Ce médicament contient moins de 1 mmol de sodium par dose (23 mg) c'est-à-dire qu'il est essentiellement « sans sodium ».

INTERACTIONS MEDICAMENTEUSES

Les substances suivantes peuvent réduire le besoin en insuline : les antidiabétiques oraux ou injectables, les salicylés, les sulfamides, certains antidépresseurs (inhibiteurs de la mono-amine oxydase (IMAO), inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine), les inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC), les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II, ou les analogues de la somatostatine.

Les substances suivantes peuvent augmenter le besoin en insuline : les contraceptifs oraux, les corticostéroïdes, les hormones thyroïdiennes, le danazol, les médicaments sympathomimétiques, les diurétiques ou l'hormone de croissance.

L'alcool peut soit potentialiser soit atténuer l'effet hypoglycémiant de LYUMJEV. La consommation d'importante quantité d'éthanol associée à l'insuline peut entraîner une hypoglycémie sévère.

Les bêtabloquants peuvent atténuer les signes et symptômes de l'hypoglycémie.

Les TZD peuvent provoquer une rétention hydrique liée à la dose, en particulier lorsqu'elles sont utilisées en association avec l'insuline, et aggraver une insuffisance cardiaque (voir rubrique *Mises en garde spéciales et précautions d'emploi*).

FERTILITE, GROSSESSE ET ALLAITEMENT

Grossesse

Un nombre élevé de données a été recueilli chez la femme enceinte traitée par insuline lispro (plus de 1 000 grossesses). Aucun effet malformatif ou toxique n'a été mis en évidence chez le fœtus ou le nouveau-né. LYUMJEV peut être utilisé pendant la grossesse si l'état clinique le justifie.

Il est essentiel de maintenir un bon équilibre glycémique chez la patiente traitée par insuline (diabète insulino-dépendant ou gestationnel) pendant toute la grossesse. Les besoins en insuline chutent habituellement au cours du premier trimestre et augmentent au cours des deuxième et troisième trimestres. Après l'accouchement, les besoins en insuline reviennent en général rapidement aux valeurs antérieures à la grossesse. Les patientes ayant un diabète doivent informer leur médecin si elles sont enceintes ou si elles envisagent une grossesse. Une surveillance attentive de la glycémie est primordiale pendant la grossesse chez les patientes ayant un diabète.

Allaitement

LYUMJEV peut être utilisé pendant l'allaitement. Les patientes ayant un diabète et qui allaitent peuvent nécessiter une adaptation de la dose d'insuline, de leur régime ou des deux.

Fertilité

L'insuline lispro n'a pas provoqué d'altération de la fertilité dans les études animales.

EFFETS SUR L'APTITUDE A CONDUIRE DES VEHICULES ET A UTILISER DES MACHINES

Les capacités de concentration et les réflexes peuvent être altérés en cas d'hypoglycémie. Ceci pourrait représenter un risque pour les patients dans des situations où ces facultés sont de première importance comme la conduite automobile ou l'utilisation de machines.

Les patients doivent être informés des précautions à prendre avant de conduire afin d'éviter une hypoglycémie. Cela est particulièrement important pour ceux chez qui les symptômes annonciateurs d'hypoglycémie sont absents ou diminués ou pour ceux qui ont des épisodes fréquents d'hypoglycémie. La capacité à conduire un véhicule devrait être mise en question dans ces circonstances.

EFFETS INDESIRABLES

Résumé du profil de sécurité

L'effet le plus fréquemment rapporté lors du traitement est l'hypoglycémie (très fréquent) (voir rubriques *Posologie et mode d'administration*, *Mises en garde spéciales et précautions d'emploi* et *Surdosage*).

Les effets indésirables rapportés lors des études cliniques sont repris ci-dessous, selon les termes de la classification MedDRA, par classes de systèmes d'organes et dans l'ordre décroissant des fréquences de survenue (très fréquent : $\geq 1/10$; fréquent : $\geq 1/100$, $< 1/10$; peu fréquent : $\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$; rare : $\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$; très rare : $< 1/10\ 000$) et fréquence indéterminée : ne peut être estimée sur la base des données disponibles.

Tableau 1. Effets indésirables

Classes de systèmes d'organes MedDRA	Très fréquent	Fréquent	Peu fréquent	Fréquence indéterminée
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Hypoglycémie			
Affections de la peau et du tissu sous-cutané			Lipodystrophie	Amyloïdose cutanée
			Rash	
			Prurit	
Troubles généraux et anomalies au site d'administration		Réactions au site d'injection	Œdème	
		Réactions allergiques*		

*Voir la rubrique *Effets indésirables* Description d'effets indésirables sélectionnés

Description d'effets indésirables sélectionnés

Hypoglycémie

L'hypoglycémie est l'effet indésirable le plus fréquemment observé chez les patients traités par insuline. L'incidence des cas d'hypoglycémie sévère dans les études cliniques de phase 3 de 26 semaines était de 5,5 % pour les patients ayant un diabète de type 1 et de 0,9 % pour les patients ayant un diabète de type 2 (voir tableaux 2 et 3).

Les symptômes de l'hypoglycémie surviennent habituellement de manière soudaine. Ils peuvent inclure : apathie, confusion, palpitations, sueurs, vomissements et céphalées.

Parmi toutes les études, il n'a été observé aucune différence cliniquement significative sur la fréquence des hypoglycémies entre l'administration de LYUMJEV ou celle du comparateur (autre médicament contenant de l'insuline lispro). Dans les études où LYUMJEV et le comparateur ont été administrés à différents moments par rapport aux repas, aucune différence de fréquence des hypoglycémies, cliniquement pertinente, n'a été observée.

L'hypoglycémie peut survenir plus rapidement après une injection de LYUMJEV par rapport à une autre insuline prandiale, en raison de son délai d'action plus précoce.

Réactions allergiques

Des réactions allergiques sévères, généralisées, mettant en jeu le pronostic vital peuvent survenir avec n'importe quelle insuline, y compris LYUMJEV. Cela inclut l'anaphylaxie, les réactions cutanées généralisées, l'angio-œdème, le bronchospasme, l'hypotension et le choc.

Réactions au site d'injection

Comme avec d'autres insulinothérapies, les patients peuvent présenter un rash, une rougeur, une inflammation, une douleur, des ecchymoses ou des démangeaisons au niveau du site d'injection de LYUMJEV. Ces réactions sont généralement légères et disparaissent habituellement avec la poursuite du traitement.

Immunogénicité

L'administration d'insuline peut provoquer la formation d'anticorps anti-insuline. La présence d'anticorps anti-médicament n'a pas eu d'effet cliniquement significatif sur la pharmacocinétique, l'efficacité ou la tolérance de LYUMJEV.

Affections de la peau et du tissu sous-cutané

Une lipodystrophie et une amyloïdose cutanée peuvent survenir au site d'injection, ce qui peut retarder la résorption locale de l'insuline. Une rotation continue des sites d'injection dans une zone donnée peut aider à diminuer ou à éviter ces réactions (voir rubrique *Mises en garde spéciales et précautions d'emploi*).

Œdème

Des cas d'œdèmes ont été rapportés lors du traitement par insuline, en particulier si un ancien mauvais contrôle métabolique est amélioré par une insulinothérapie intensifiée.

Populations particulières

D'après les résultats des essais cliniques menés avec l'insuline lispro en général, il n'a été noté aucune différence de fréquence, de nature ou de sévérité des réactions indésirables observées chez les patients âgés ainsi que chez les patients présentant une insuffisance rénale ou hépatique avec ce qui a pu être observé plus largement dans le reste de la population. Les informations de sécurité chez les patients très âgés (≥ 75 ans) ou chez les patients présentant une insuffisance hépatique ou rénale modérée à sévère sont limitées (voir rubrique *Pharmacodynamie*).

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de Santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance – Site internet : www.signalement-sante.gouv.fr.

SURDOSAGE

Un surdosage provoque une hypoglycémie pouvant être accompagnée de symptômes incluant une apathie, une confusion, des palpitations, des sueurs, des vomissements et des céphalées.

Une hypoglycémie peut se produire à la suite d'une dose excessive d'insuline lispro par rapport à l'apport alimentaire, à la dépense énergétique ou aux deux. Les épisodes d'hypoglycémie légère se traitent généralement par l'administration orale de glucose. Les épisodes d'hypoglycémie plus sévère avec coma, convulsions ou troubles neurologiques peuvent être traités par l'administration de glucagon ou par injection intraveineuse de glucose concentré. Il peut être nécessaire de maintenir un apport en glucides et une surveillance car une hypoglycémie peut récidiver après un rétablissement clinique apparent. L'ajustement de la dose du médicament, du régime alimentaire ou de l'activité physique pourra être nécessaire.

PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Médicaments utilisés dans le diabète, insulines et analogues pour injection à action rapide, Code ATC : A10AB04.

Mécanisme d'action

L'activité principale de l'insuline lispro est la régulation du métabolisme glucidique. Les insulines, y compris l'insuline lispro, la substance active de LYUMJEV, exercent leur action spécifique en se liant aux récepteurs de l'insuline. L'insuline liée aux récepteurs abaisse la glycémie en stimulant l'absorption périphérique du glucose par les muscles squelettiques et le tissu adipeux et en inhibant la production de glucose hépatique. Les insulines inhibent la lipolyse et la protéolyse, et améliorent la synthèse des protéines.

LYUMJEV est une formulation d'insuline lispro qui contient du citrate et du tréprostinil. Le citrate augmente la perméabilité vasculaire locale et le tréprostinil induit une vasodilatation locale, ce qui permet d'accélérer l'absorption de l'insuline lispro.

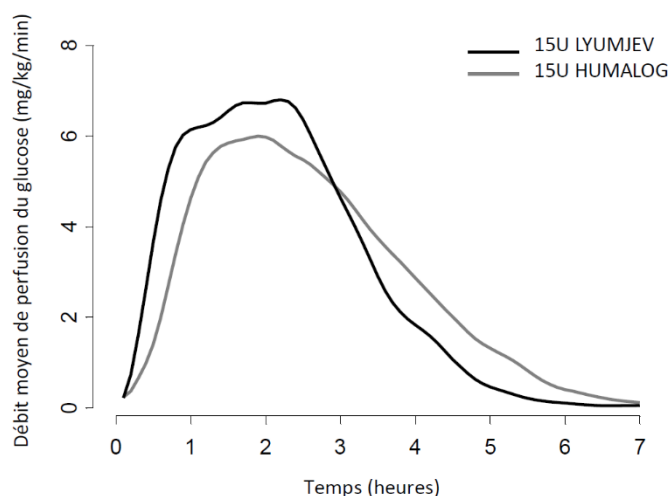
Effets pharmacodynamiques

Action précoce et tardive de l'insuline

Une étude de clamp euglycémique a été menée chez 40 patients ayant un diabète de type 1 et ayant reçu LYUMJEV et HUMALOG par voie sous-cutanée en dose unique de 15 unités. Les résultats sont présentés dans la Figure 1. LYUMJEV s'est avéré aussi puissant qu'HUMALOG pour le même nombre d'unités, mais son effet a été plus précoce et sa durée d'action plus courte.

- Le délai d'action de LYUMJEV a été de 20 minutes après administration de la dose, plus rapide de 11 minutes que celui d'HUMALOG.
- Au cours des 30 premières minutes suivant l'administration de la dose, LYUMJEV a eu un effet hypoglycémiant 3 fois plus élevé comparativement à HUMALOG.
- L'effet hypoglycémiant maximum de LYUMJEV s'est produit entre 1 et 3 heures après l'injection.
- L'action tardive de l'insuline, à partir de 4 heures jusqu'à la fin du clamp euglycémique, a été réduite de 54 % avec LYUMJEV par rapport à celle observée avec HUMALOG.
- La durée d'action de LYUMJEV a été de 5 heures, plus courte de 44 minutes que celle d'HUMALOG.
- Le glucose total perfusé pendant le clamp euglycémique s'est avéré comparable pour LYUMJEV et HUMALOG.

Figure 1. Débit moyen de perfusion du glucose chez des patients ayant un diabète de type 1 après injection sous-cutanée de LYUMJEV ou d'HUMALOG (dose de 15 unités)



De même, une action précoce plus rapide et une action tardive réduite de l'insuline ont été observées avec LYUMJEV chez des patients ayant un diabète de type 2.

L'effet hypoglycémiant total et l'effet hypoglycémiant maximal de LYUMJEV ont augmenté avec la dose, dans l'intervalle thérapeutique. Le délai d'action et l'effet total de l'insuline se sont avérés similaires lorsque LYUMJEV a été administré dans l'abdomen, le haut du bras ou la cuisse.

Abaissement de la glycémie post-prandiale (GPP)

Lors d'un repas test standardisé, LYUMJEV a réduit la GPP sur la période complète post-prandiale de 5 heures (variation par rapport à l'ASC_(0-5 h) avant repas) comparativement à HUMALOG.

- Chez des patients ayant un diabète de type 1, LYUMJEV a réduit de 32 % la GPP sur la période post-prandiale de 5 heures lorsqu'il est administré au début du repas et de 18 % lorsqu'il est administré 20 minutes après le début du repas, comparativement à HUMALOG.

- Chez des patients ayant un diabète de type 2, LYUMJEV a réduit de 26 % la GPP sur la période post-prandiale de 5 heures lorsqu'il est administré au début du repas et de 24 % lorsqu'il est administré 20 minutes après le début du repas, comparativement à HUMALOG.

Comparaison entre LYUMJEV 200 unités/mL et LYUMJEV 100 unités/mL

L'effet hypoglycémiant maximal et l'effet hypoglycémiant total se sont avérés comparables pour LYUMJEV 200 unités/mL et LYUMJEV 100 unités/mL. Aucune conversion de dose n'est requise en cas de changement de la concentration administrée à un patient.

Efficacité et sécurité cliniques

L'efficacité de LYUMJEV a été évaluée dans 2 essais randomisés contrôlés contre témoin actif chez les adultes.

Diabète de type 1 – Adultes

PRONTO-DT1 est un essai dit « treat-to-target » de 26 semaines, qui a évalué l'efficacité de LYUMJEV chez 1 222 patients traités par multi-injections quotidiennes. Les patients ont été randomisés pour recevoir LYUMJEV prandial en aveugle, HUMALOG prandial en aveugle ou LYUMJEV post-prandial en ouvert, tous en association avec de l'insuline glargine ou de l'insuline dégludec. LYUMJEV prandial ou HUMALOG prandial ont été injectés de 0 à 2 minutes avant le repas et LYUMJEV post-prandial a été injecté 20 minutes après le début du repas. Les résultats d'efficacité sont présentés dans le Tableau 2 et la Figure 2.

37,4 % des patients traités par LYUMJEV prandial, 33,6 % des patients traités par HUMALOG prandial et 25,6 % des patients traités par LYUMJEV post-prandial ont obtenu un taux d'HbA_{1c} cible < 7 %.

Les doses d'insuline basale, bolus et totale étaient similaires dans chaque bras de l'étude à 26 semaines.

Après la période de 26 semaines, les deux groupes de traitement en aveugle ont poursuivi leur traitement jusqu'à 52 semaines. Il n'a pas été observé de différence statistiquement significative entre les traitements pour le taux d'HbA_{1c} à 52 semaines.

Tableau 2. Résultats de l'essai clinique de 26 semaines en multi-injections (basal-bolus) chez des patients ayant un diabète de type 1

	LYUMJEV prandial + insuline basale	HUMALOG prandial + insuline basale	LYUMJEV post-prandial + insuline basale
Nombre de sujets randomisés (N)	451	442	329
HbA_{1c} (%)			
Inclusion → semaine 26	7,34 → 7,21	7,33 → 7,29	7,36 → 7,42
Variation par rapport à l'inclusion	-0,13	-0,05	0,08
Différence entre les traitements	-0,08 [-0,16 ; -0,00] ^C		0,13 [0,04 ; 0,22] ^D
HbA_{1c} (mmol/mol)			
Inclusion → semaine 26	56,7 → 55,3	56,7 → 56,1	56,9 → 57,6
Variation par rapport à l'inclusion	-1,4	-0,6	0,8
Différence entre les traitements	-0,8 [-1,7 ; 0,00] ^C		1,4 [0,5 ; 2,4] ^D
Excursion glycémique post-prandiale à 1 heure (mg/dL)^A			
Inclusion → semaine 26	77,3 → 46,4	71,5 → 74,3	76,3 → 87,5
Variation par rapport à l'inclusion	-28,6	-0,7	12,5
Différence entre les traitements	-27,9 [-35,3 ; -20,6] ^{C,E}		13,2 [5,0 ; 21,4] ^D
Excursion glycémique post-prandiale à 1 heure (mmol/L)^A			
Inclusion → semaine 26	4,29 → 2,57	3,97 → 4,13	4,24 → 4,86
Variation par rapport à l'inclusion	-1,59	-0,04	0,70
Différence entre les traitements	-1,55 [-1,96 ; -1,14] ^{C,E}		0,73 [0,28 ; 1,19] ^D
Excursion glycémique post-prandiale à 2 heures (mg/dL)^A			
Inclusion → semaine 26	112,7 → 72,7	101,6 → 103,9	108,0 → 97,2
Variation par rapport à l'inclusion	-34,7	-3,5	-10,2
Différence entre les traitements	-31,2 [-41,1 ; -21,2] ^{C,E}		-6,7 [-17,6 ; 4,3] ^D
Excursion glycémique post-prandiale à 2 heures (mmol/L)^A			
Inclusion → semaine 26	6,26 → 4,04	5,64 → 5,77	5,99 → 5,40
Variation par rapport à l'inclusion	-1,93	-0,20	-0,56
Différence entre les traitements	-1,73 [-2,28 ; -1,18] ^{C,E}		-0,37 [-0,98 ; -0,24] ^D
Poids corporel (Kg)			
Inclusion → semaine 26	77,3 → 77,9	77,3 → 78,2	77,6 → 78,1
Variation par rapport à l'inclusion	0,6	0,8	0,7
Différence entre les traitements	-0,2 [-0,6 ; 0,1] ^A		-0,1 [-0,5 ; 0,3] ^D
Hypoglycémie sévère^B (% de patients)	5,5 %	5,7 %	4,6 %

La semaine 26 et la variation par rapport aux valeurs à l'inclusion reposent sur les moyennes des moindres carrés (moyennes ajustées).

L'intervalle de confiance à 95 % est indiqué entre crochets « [] ».

^A Repas test standardisé.

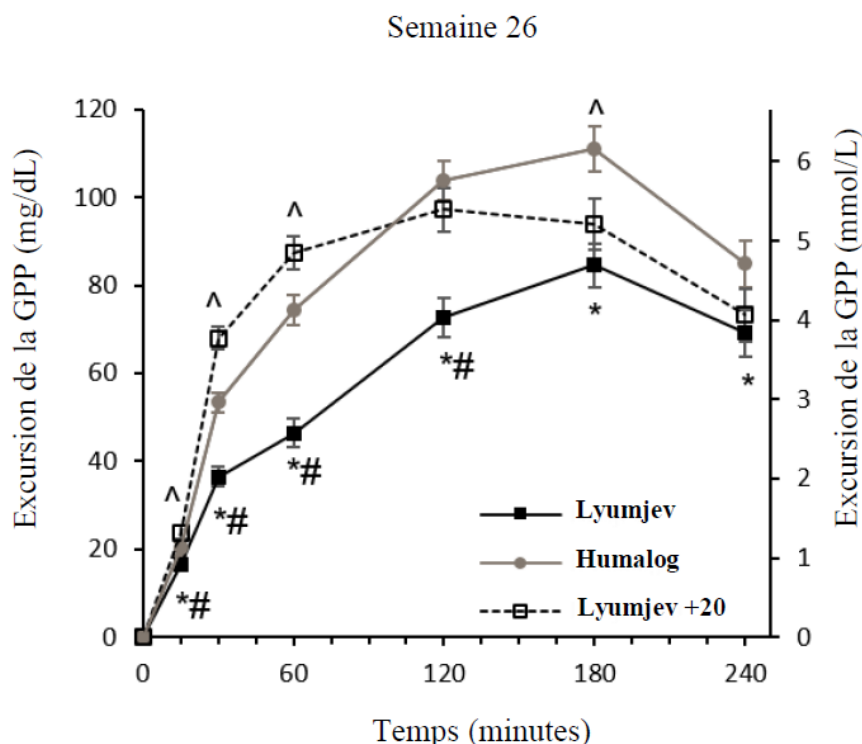
^B L'hypoglycémie sévère désigne un épisode nécessitant le recours à une tierce personne en raison d'une déficience neurologique du patient.

^C La différence concerne LYUMJEV prandial – HUMALOG prandial.

^D La différence concerne LYUMJEV post-prandial – HUMALOG prandial.

^E Statistiquement significatif en faveur de LYUMJEV prandial.

Figure 2. Évolution dans le temps de l'excursion glycémique pendant le repas test standardisé à la semaine 26 chez des patients ayant un diabète de type 1



GPP = Glycémie post-prandiale

LYUMJEV et HUMALOG administrés au moment des repas

LYUMJEV + 20 = Injection de LYUMJEV 20 minutes après le début du repas

*p < 0,05 pour une comparaison par paires de LYUMJEV versus HUMALOG

^p < 0,05 pour une comparaison par paires de LYUMJEV + 20 versus HUMALOG

#p < 0,05 pour une comparaison par paires de LYUMJEV + 20 versus LYUMJEV

Mesure de la glycémie en continu (CGM) dans le diabète de type 1 – Adultes

Un sous-ensemble de patients (N = 269) a participé à une évaluation des profils glycémiques ambulatoires sur 24 heures capturés par CGM en aveugle. À l'évaluation de la semaine 26, les patients traités par LYUMJEV prandial ont présenté une amélioration statistiquement significative du contrôle de la GPP pendant l'évaluation CGM des excursions glycémiques ou des aires sous la courbe (ASC) incrémentielles 0 - 2 heures, 0 - 3 heures, et 0 - 4 heures après les repas comparativement aux patients traités par HUMALOG. Sur le plan statistique, les patients traités par LYUMJEV prandial ont rapporté une durée significativement plus longue du temps passé dans la cible (6 h à minuit) avec 603 minutes dans la cible (3,9 à 10 mmol/L, 71 – 180 mg/dL), et 396 minutes dans la cible (3,9 à 7,8 mmol/L, 71 à 140 mg/dL), soit respectivement 44 et 41 minutes de plus que les patients sous HUMALOG.

Diabète de type 2 – Adultes

PRONTO-DT2 est un essai dit « treat-to-target » de 26 semaines, qui a évalué l'efficacité de LYUMJEV chez 673 patients randomisés pour recevoir soit LYUMJEV prandial en aveugle, soit

HUMALOG prandial en aveugle, tous deux en association avec une insuline basale (insuline glargine ou insuline dégludec) dans le cadre d'un schéma basal-bolus. Les injections de LYUMJEV prandial ou d'HUMALOG prandial ont eu lieu de 0 à 2 minutes avant le repas.
Les résultats d'efficacité sont présentés dans le Tableau 3 et la Figure 3.

58,2 % des patients traités par LYUMJEV prandial et 52,5 % des patients traités par HUMALOG prandial ont obtenu un taux d'HbA_{1c} cible < 7 %.

Les doses d'insuline basale, bolus et totale étaient similaires dans chaque bras de l'étude à la fin de l'essai.

Tableau 3. Résultats de l'essai clinique de 26 semaines en multi-injections (basal-bolus) chez des patients ayant un diabète de type 2

	LYUMJEV prandial + insuline basale	HUMALOG prandial + insuline basale
Nombre de sujets randomisés (N)	336	337
HbA_{1c} (%)		
Inclusion → semaine 26	7,28 → 6,92	7,31 → 6,86
Variation par rapport à l'inclusion	-0,38	-0,43
Différence entre les traitements	0,06 [-0,05 ; 0,16]	
HbA_{1c} (mmol/mol)		
Inclusion → semaine 26	56,0 → 52,1	56,4 → 51,5
Variation par rapport à l'inclusion	-4,1	-4,7
Différence entre les traitements	0,6 [-0,6 ; 1,8]	
Excursion glycémique post-prandiale à 1 heure (mg/dL)^A		
Inclusion → semaine 26	76,6 → 63,1	77,1 → 74,9
Variation par rapport à l'inclusion	-13,8	-2,0
Différence entre les traitements	-11,8 [-18,1 ; -5,5] ^C	
Excursion glycémique post-prandiale à 1 heure (mmol/L)^A		
Inclusion → semaine 26	4,25 → 3,50	4,28 → 4,16
Variation par rapport à l'inclusion	-0,77	-0,11
Différence entre les traitements	-0,66 [-1,01 ; -0,30] ^C	
Excursion glycémique post-prandiale à 2 heures (mg/dL)^A		
Inclusion → semaine 26	99,3 → 80,4	99,6 → 97,8
Variation par rapport à l'inclusion	-19,0	-1,6
Différence entre les traitements	-17,4 [-25,3 ; -9,5] ^C	
Excursion glycémique post-prandiale à 2 heures (mmol/L)^A		
Inclusion → semaine 26	5,51 → 4,47	5,53 → 5,43
Variation par rapport à l'inclusion	-1,06	-0,09
Différence entre les traitements	-0,96 [-1,41 ; -0,52] ^C	
Poids corporel (Kg)		
Inclusion → semaine 26	89,8 → 91,3	90,0 → 91,6
Variation par rapport à l'inclusion	1,4	1,7
Différence entre les traitements	-0,2 [-0,7 ; 0,3]	
Hypoglycémie sévère (% de patients)^B	0,9 %	1,8 %

La semaine 26 et la variation par rapport aux valeurs à l'inclusion reposent sur les moyennes des moindres carrés (moyennes ajustées).

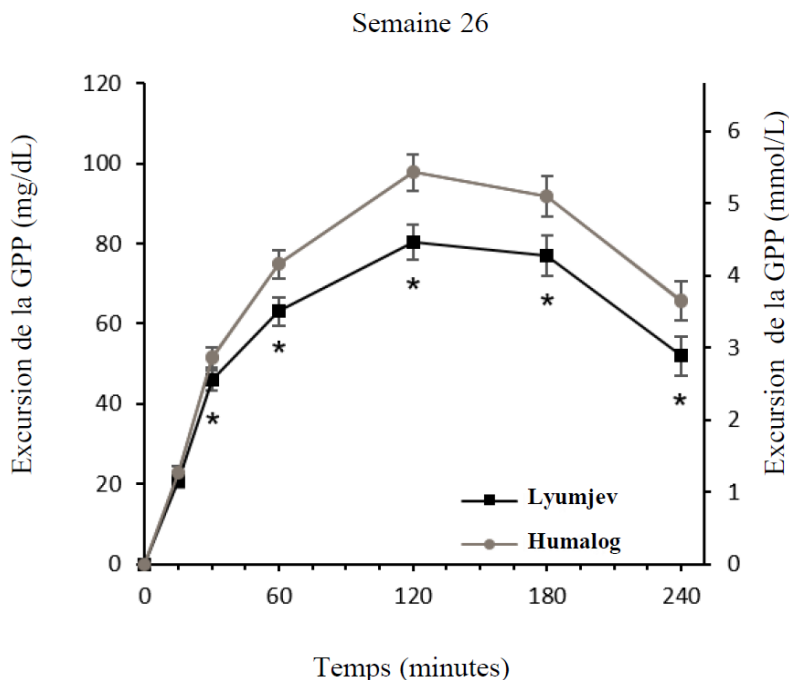
L'intervalle de confiance à 95 % est indiqué entre crochets « [] ». La différence concerne LYUMJEV prandial – HUMALOG prandial.

^A Repas test standardisé

^B L'hypoglycémie sévère désigne un épisode nécessitant le recours à une tierce personne en raison d'une déficience neurologique du patient.

^C Statistiquement significatif en faveur de LYUMJEV prandial.

Figure 3. Évolution dans le temps de l'excursion glycémique pendant le repas test standardisé à la semaine 26 chez des patients ayant un diabète de type 2



GPP = Glycémie post-prandiale

LYUMJEV et HUMALOG administrés au moment des repas

Les données sont des moyennes des moindres carrés (erreur type), *p < 0,05

Populations particulières

Sujets âgés

Dans les deux études cliniques de 26 semaines (PRONTO-T1D et PRONTO-T2D), 187 des 1 116 patients (17 %) traités par LYUMJEV, ayant un diabète de type 1 ou un diabète de type 2, étaient âgés de 65 ans et plus, et 18 des 1 116 patients (2 %) étaient âgés de 75 ans et plus. Aucune différence globale quant à la tolérance ou à l'efficacité n'a été observée entre ces patients âgés et des patients plus jeunes.

PHARMACOCINETIQUE

Absorption

L'absorption d'insuline lispro a été accélérée et la durée d'exposition a été plus courte chez les sujets en bonne santé et les patients ayant un diabète après l'injection de LYUMJEV comparativement à HUMALOG. Chez les patients ayant un diabète de type 1 :

- L'insuline lispro est apparue dans la circulation environ 1 minute après l'injection de LYUMJEV, soit cinq minutes plus tôt qu'avec HUMALOG.
- Le temps nécessaire pour atteindre 50 % de la concentration d'insuline maximale a été raccourci de 14 minutes avec LYUMJEV par rapport à HUMALOG.

- Après l'injection de LYUMJEV, l'insuline lispro dans la circulation était sept fois plus importante par rapport à HUMALOG durant les 15 premières minutes et trois fois plus importante par rapport à HUMALOG durant les 30 premières minutes.
- Après l'administration de LYUMJEV, la concentration maximale d'insuline lispro a été atteinte en 57 minutes.
- Il a été observé 3 heures après l'injection de LYUMJEV une diminution de 41 % de l'insuline lispro dans la circulation, par rapport à HUMALOG.
- La durée d'exposition à l'insuline lispro pour LYUMJEV était raccourcie de 60 minutes par rapport à HUMALOG.
- L'exposition totale à l'insuline lispro (ratio et IC à 95 % de 1,03 (0,973 ; 1,09) et la concentration maximale (ratio et IC à 95 % de 1,06 (0,97 ; 1,16) étaient comparables entre LYUMJEV et HUMALOG.

Chez les patients de type 1, la variabilité au jour le jour [CV %] de LYUMJEV était de 13 % pour l'exposition totale à l'insuline lispro (ASC, 0 - 10h) et 23 % pour la concentration maximale d'insuline lispro (C_{max}). La biodisponibilité absolue de l'insuline lispro après administration sous-cutanée de LYUMJEV dans l'abdomen, le haut du bras et la cuisse était d'environ 65 %. L'absorption accélérée de l'insuline lispro est maintenue quel que soit le site d'injection (abdomen, haut du bras et cuisse). Aucune donnée d'exposition après injection dans les fesses n'est disponible.

La concentration maximale et le temps nécessaire pour atteindre la concentration maximale étaient comparables pour les injections dans l'abdomen et le haut du bras. Le temps nécessaire pour atteindre la concentration maximale était plus long et la concentration maximale était inférieure avec une injection dans la cuisse.

L'exposition totale à l'insuline lispro et la concentration maximale d'insuline lispro ont augmenté proportionnellement à l'augmentation des doses sous-cutanées de LYUMJEV dans la plage de doses de 7 U à 30 U.

Comparaison entre LYUMJEV 200 unités/mL et LYUMJEV 100 unités/mL

Les résultats d'une étude chez des sujets sains ont démontré que LYUMJEV 200 unités/mL est bioéquivalent à LYUMJEV 100 unités/mL après l'administration d'une dose unique de 15 unités d'après l'aire sous la courbe de la concentration sérique d'insuline lispro en fonction du temps_(0-infini) et la concentration maximale d'insuline lispro. L'absorption accélérée d'insuline lispro après administration de LYUMJEV 200 unités/mL s'est avérée similaire à celle observée avec LYUMJEV 100 unités/mL. Aucune conversion de dose n'est requise en cas de changement de la concentration administrée à un patient.

Distribution

La moyenne géométrique (coefficient de variation en % [CV %]) du volume de distribution (Vd) de l'insuline lispro était de 34 L (30 %) après l'administration intraveineuse de LYUMJEV en bolus d'une dose de 15 unités chez des sujets sains.

Élimination

La moyenne géométrique (CV %) de la clairance de l'insuline lispro était de 32 L/heure (22 %) et la demi-vie médiane de l'insuline lispro était de 44 minutes après l'administration intraveineuse de LYUMJEV en bolus d'une dose de 15 unités chez des sujets sains.

Populations particulières

Chez les sujets adultes, l'âge, le sexe et la race n'ont pas eu d'incidence sur la pharmacocinétique et la pharmacodynamie de LYUMJEV.

Population pédiatrique

Les différences pharmacocinétiques entre LYUMJEV et HUMALOG observées chez les enfants et les adolescents ont été globalement similaires à celles observées chez les adultes. Après une injection sous-cutanée chez des enfants (8-11 ans) et des adolescents (12-17 ans), LYUMJEV a montré une absorption accélérée avec une exposition précoce à l'insuline lispro plus élevée tout en maintenant une exposition totale, une concentration maximale et un temps nécessaire pour atteindre la concentration maximale identiques à ceux d'HUMALOG.

Patients présentant une insuffisance rénale et hépatique

Les insuffisances rénale et hépatique ne sont pas connues pour avoir un impact sur la pharmacocinétique de l'insuline lispro.

DONNEES DE SECURITE PRECLINIQUE

Les données non cliniques issues des études conventionnelles de pharmacologie de sécurité, toxicologie en administration répétée, génotoxicité, cancérogenèse, et toxicité sur la reproduction et le développement, n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme après exposition à l'insuline lispro.

INCOMPATIBILITES

Ce médicament ne doit être mélangé avec aucune autre insuline ou avec aucun autre médicament.

DUREE ET PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION

Avant utilisation

A conserver au réfrigérateur (entre 2 °C et 8 °C).

Ne pas congeler.

A conserver dans l'emballage d'origine à l'abri de la lumière.

Après la première utilisation

28 jours.

Ne pas mettre au réfrigérateur.

A conserver à une température ne dépassant pas 30 °C.

Ne pas congeler.

Conserver le capuchon sur le stylo pour le protéger de la lumière.

NATURE ET CONTENU DE L'EMBALLAGE EXTERIEUR

LYUMJEV 200 unités/mL KWIKPEN solution injectable en stylo pré-rempli (Boîte de 5 stylos KWIKPEN de 3 mL).

Cartouches en verre de type I, scellées par des bouchons sécurisés par des opercules en aluminium et des pistons en halobutyle.

Les cartouches de 3 mL sont scellées dans un stylo injecteur jetable KWIKPEN.

Le médicament est conditionné dans une boîte blanche avec des bandes de couleur bleu foncé, des bandes à carreaux bleu foncé et bleu clair, et une image du stylo. Sur la boîte et l'étiquette, le dosage de l'insuline est surligné dans une fenêtre sur fond jaune. Il y a une étiquette d'avertissement en jaune sur le porte-cartouche « A utiliser uniquement dans ce stylo, sinon un surdosage grave peut survenir ». Le KWIKPEN est de couleur taupe, le bouton d'injection est de couleur taupe avec des arêtes surélevées sur le côté.

PRECAUTIONS PARTICULIERES D'ELIMINATION ET MANIPULATION

LYUMJEV doit être limpide et incolore. Il ne doit pas être utilisé s'il est trouble, coloré ou s'il contient des particules ou des agrégats en suspension.

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

Toujours utiliser une aiguille neuve pour chaque injection. Les aiguilles ne doivent pas être réutilisées. Les aiguilles ne sont pas fournies.

Tout produit non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément aux réglementations locales en vigueur.

CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

LISTE II

INFORMATIONS ADMINISTRATIVES / PRISE EN CHARGE

EU/1/20/1422/014 : **LYUMJEV 200 unités/mL KWIKPEN, 3 mL de solution injectable dans un stylo injecteur pré-rempli jetable** – Boîte de 5 – CIP 34009 302 040 2 3 – UCD 3400890001076 – Prix : 68,21 €

Remb. Séc. Soc. à 65%. Collect.

Date de dernière révision : 18 novembre 2022.

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu/>.

LILLY FRANCE

24 boulevard Vital Bouhot
CS 50004
92521 NEUILLY-SUR-SEINE CEDEX
Tél. : 01.55.49.34.34

Information Médicale et Pharmacovigilance :

N° vert : 0.800.00.36.36 ou Tél. : 01.55.49.32.51

Courriel : informationmedicale@lilly.com

Site web : www.lillymedical.fr

Société par Actions Simplifiée au capital de 375 713 701 € - 609 849 153 R.C.S. Nanterre.

LYUMJEV 200 unités/mL KWIKPEN, solution injectable en stylo pré-rempli_ML_version1-décembre2022.