

**HUMALOG® - HUMALOG® PEN - HUMALOG® KWIKPEN™
HUMALOG® MIX™ - HUMALOG® MIX™ PEN - HUMALOG® MIX™ KWIKPEN™**

Insuline lispro

FORMES ET PRESENTATIONS

HUMALOG

HUMALOG 100 UI/ml, solution injectable en cartouche

HUMALOG 100 UI/ml, solution injectable en flacon

HUMALOG PEN 100 UI/ml, solution injectable

HUMALOG 100 UI/ml KWIKPEN, solution injectable

HUMALOG MIX

HUMALOG MIX25 100 UI/ml, suspension injectable en cartouche

HUMALOG MIX50 100 UI/ml, suspension injectable en cartouche

HUMALOG MIX25 100 UI/ml PEN, suspension injectable

HUMALOG MIX50 100 UI/ml PEN, suspension injectable

HUMALOG MIX25 100 UI/ml KWIKPEN, suspension injectable

HUMALOG MIX50 100 UI/ml KWIKPEN, suspension injectable

COMPOSITION

Un ml contient 100 UI (équivalent à 3,5 mg) d'insuline lispro (ADN d'origine recombinante produite par *E. coli*).

Chaque flacon contient 10 ml équivalent à 1000 UI d'insuline lispro.

Chaque cartouche contient 3 ml équivalent à 300 UI d'insuline lispro.

Chaque stylo contient 3 ml équivalent à 300 UI d'insuline lispro.

HUMALOG MIX25 contient 25 % d'insuline lispro en solution et 75 % d'insuline lispro protamine en suspension.

HUMALOG MIX50 contient 50 % d'insuline lispro en solution et 50 % d'insuline lispro protamine en suspension.

Pour la liste complète des excipients, voir la rubrique « Excipients ».

INDICATIONS

HUMALOG : Traitement des adultes et enfants atteints de diabète nécessitant un traitement par insuline pour maintenir un équilibre glycémique normal. HUMALOG est également indiqué pour la stabilisation initiale du diabète.

HUMALOG MIX : Traitement des patients atteints de diabète nécessitant un traitement par insuline pour maintenir un équilibre glycémique normal.

POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION

La posologie est déterminée par le médecin, selon les besoins du patient.

HUMALOG et HUMALOG MIX peuvent être administrés peu de temps avant les repas, ou juste après les repas, quand cela est nécessaire.

HUMALOG : Les préparations doivent être administrées par injection sous-cutanée ou par pompe externe sous-cutanée (*voir Instructions concernant la manipulation*) et peuvent, également, bien que ce ne soit pas conseillé, être administrées par injection intramusculaire. Si nécessaire, HUMALOG peut également être administrée par voie intraveineuse, par exemple, en vue de contrôler le taux de glucose dans le sang en cas d'acido-cétose, de maladie aiguë, en période opératoire ou post-opératoire.

HUMALOG MIX : Les préparations doivent être administrées par injection sous-cutanée stricte. En aucun cas HUMALOG MIX ne doit être administré par voie intraveineuse.

L'administration sous-cutanée doit être effectuée dans les bras, les cuisses, les fesses ou l'abdomen. Les points d'injection doivent varier afin de ne pas utiliser le même point d'injection plus d'une fois par mois environ.

Lors de l'injection sous-cutanée d'HUMALOG et d'HUMALOG MIX, s'assurer que l'aiguille n'a pas pénétré dans un vaisseau sanguin. Après injection, ne pas masser le point d'injection. Les patients doivent être éduqués pour utiliser une technique d'injection correcte.

HUMALOG : Après administration sous-cutanée, HUMALOG agit rapidement et possède une durée d'action (2 à 5 heures) plus courte que l'insuline rapide. Cette rapidité d'action permet d'administrer une injection d'HUMALOG (ou dans le cas d'une administration sous-cutanée continue, un bolus d'HUMALOG) très peu de temps avant ou après le repas.

HUMALOG MIX : La rapidité d'action et le pic d'activité précoce propres à HUMALOG lui-même sont observés après administration sous-cutanée d'HUMALOG MIX. Ceci permet d'administrer une injection d'HUMALOG MIX à un moment proche des repas. La durée d'action de la composante insuline lispro protamine en suspension (BASAL) dans HUMALOG MIX est proche de celle d'une insuline basale (isophane).

HUMALOG et HUMALOG MIX : L'évolution dans le temps de l'action de toute insuline peut varier de façon importante d'un sujet à un autre, ou à différents moments chez le même sujet. Comme pour toutes les préparations d'insuline, la durée d'action dépend de la dose, du site d'injection, de la vascularisation, de la température et de l'activité physique.

HUMALOG : Le début d'action, plus rapide comparé à l'insuline humaine rapide, est maintenu indépendamment du site d'injection. HUMALOG peut être utilisé en association avec une insuline humaine de plus longue durée d'action ou les sulfamides hypoglycémiantes, sur les conseils du médecin.

Utilisation d'HUMALOG dans une pompe à injection d'insuline

HUMALOG :

Seules certaines pompes à insuline disposant d'un marquage CE peuvent être utilisées avec l'insuline lispro. Avant toute perfusion d'insuline lispro, consultez les instructions du fabricant afin de vous assurer que la pompe peut être utilisée. Lisez et suivez les instructions qui accompagnent la pompe. Utilisez le réservoir et le cathéter adaptés à la pompe. Changez le matériel d'injection toutes les 48 h. Respectez les règles d'asepsie lors de l'utilisation du nécessaire à injection. En cas d'épisode hypoglycémique, la perfusion doit être arrêtée jusqu'à ce que l'épisode soit résolu. Si vous constatez une hypoglycémie répétée ou importante, signalez-le à votre médecin et envisagez de diminuer ou d'arrêter votre injection d'insuline. Un dysfonctionnement de la pompe ou l'obstruction du matériel d'injection peuvent conduire à une augmentation rapide de la glycémie. Si vous suspectez un arrêt du débit d'insuline, suivez les instructions portées dans la notice de la pompe et si

nécessaire, contactez votre médecin. En cas d'utilisation avec une pompe à insuline, HUMALOG ne doit pas être mélangé avec une autre insuline.

Administration de l'insuline par voie intraveineuse

HUMALOG :

L'injection d'insuline par voie intraveineuse doit être réalisée selon les pratiques cliniques courantes liées aux injections intraveineuses, par exemple, par le biais d'un bolus ou d'une perfusion. Un contrôle fréquent de la glycémie est nécessaire.

Les préparations pour perfusion, à une concentration comprise entre 0,1 UI/ml et 1,0 UI/ml d'insuline lispro diluée dans du chlorure de sodium à 0,9% ou du dextrose à 5% restent stables 48 heures à température ambiante. Il est recommandé d'amorcer le système avant de commencer la perfusion au patient.

CONTRE- INDICATIONS

- Hypersensibilité à l'insuline lispro ou à l'un de ses composants.
- Hypoglycémie

MISES EN GARDE SPECIALES ET PRECAUTIONS D'EMPLOI

- HUMALOG MIX :

Ne jamais administrer HUMALOG MIX par voie intraveineuse.

- Le transfert d'un patient à un autre type d'insuline ou à une autre marque doit se faire sous strict contrôle médical. Le changement de concentration, de marque (fabricant), de type d'insuline (rapide, isophane, etc), d'espèce (animale, humaine, analogue d'insuline humaine), et/ou de méthode de fabrication (ADN recombinant vs insuline d'origine animale) peut nécessiter une modification de posologie.
- Certaines conditions telles qu'un diabète de longue durée, une insulinothérapie intensifiée, une neuropathie diabétique ou un traitement médicamenteux tel que les bêtabloquants peuvent rendre les signes précurseurs de l'hypoglycémie différents ou moins prononcés.
- Quelques patients ayant présenté des réactions hypoglycémiques après transfert d'une insuline d'origine animale à une insuline humaine ont signalé que les signes précurseurs de l'hypoglycémie étaient moins prononcés ou différents de ceux ressentis lors de leur traitement insulinique antérieur. L'hypoglycémie non corrigée ou les réactions d'hyperglycémie peuvent entraîner une perte de connaissance, un coma ou la mort.
- L'utilisation de posologies mal adaptées ou l'arrêt du traitement, en particulier chez les diabétiques insulino-dépendants, peut entraîner une hyperglycémie et une acido-cétose diabétique, dont le pronostic peut être fatal.
- Les besoins en insuline peuvent diminuer en présence d'une insuffisance rénale.
Les besoins en insuline peuvent diminuer chez les patients présentant une insuffisance hépatique du fait d'une diminution de la capacité de la gluconéogénèse et de la diminution de l'élimination de l'insuline ; cependant, chez les patients ayant une insuffisance hépatique chronique, l'augmentation de l'insulino-résistance peut conduire à une augmentation des besoins en insuline.
- Les besoins en insuline peuvent augmenter au cours d'une maladie ou de perturbations affectives.

- L'adaptation posologique peut 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.

HUMALOG : Pour les insulines d'action rapide, les patients recevant également une insuline basale doivent optimiser les doses des deux insulines pour obtenir un bon contrôle glycémique tout au long de la journée, particulièrement la nuit et à jeun.

Une conséquence de la pharmacodynamie de l'analogue rapide de l'insuline par rapport à l'insuline humaine rapide est que si une hypoglycémie survient, elle peut survenir très peu de temps après l'injection.

- **HUMALOG flacon** : HUMALOG de durée d'action plus courte, doit être aspiré dans la seringue en premier, afin d'éviter la contamination du flacon par une insuline de durée d'action plus longue. Le mélange d'insulines à l'avance ou juste avant l'injection ne doit se faire que sur les conseils du médecin. Cependant, des habitudes constantes doivent être suivies.

- **HUMALOG cartouche** : Si le produit habituellement prescrit est un flacon de 40 UI/ml, ne pas prélever d'insuline avec une seringue de 40 UI/ml à partir d'une cartouche de 100 UI/ml.

- **HUMALOG** : HUMALOG doit être utilisé chez les enfants, de préférence à l'insuline rapide, uniquement lorsque la rapidité d'action d'HUMALOG peut être bénéfique. Par exemple, dans le choix du moment de l'injection par rapport aux repas.

- **HUMALOG MIX** : L'administration d'insuline lispro aux enfants de moins de 12 ans doit être envisagée uniquement dans le cas d'un bénéfice attendu par rapport à l'insuline rapide.

INTERACTIONS MEDICAMENTEUSES

Les besoins en insuline peuvent être augmentés par les médicaments à effet hyperglycémiant, tels que les contraceptifs oraux, les corticostéroïdes ou les traitements substitutifs par hormones thyroïdiennes, le danazol, les bêta-2 sympathomimétiques (tels que ritodrine, salbutamol, terbutaline).

Les besoins en insuline peuvent diminuer en présence de médicaments à effet hypoglycémiant, tels que les hypoglycémiantes oraux, les salicylés (par exemple, l'acide acétylsalicylique), les sulfamides antibactériens, certains antidépresseurs (inhibiteurs de la mono-amine oxydase), certains inhibiteurs de l'enzyme de conversion (captopril, enalapril), les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II, les bêtabloquants, l'octréotide, et/ou l'alcool.

Le mélange d'HUMALOG MIX avec d'autres insulines n'a pas été étudié.

Le médecin doit être consulté en cas de prise simultanée d'autres médicaments avec HUMALOG et HUMALOG MIX.

GROSSESSE ET ALLAITEMENT

Les données sur un grand nombre de grossesses exposées n'indiquent pas d'effet indésirable de l'insuline lispro sur la grossesse ou sur la santé du fœtus/nouveau-né.

Il est essentiel de maintenir un bon équilibre glycémique chez la patiente traitée avec de l'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.

Les patientes diabétiques doivent informer leur médecin si elles sont enceintes ou envisagent une grossesse. Une surveillance attentive de la glycémie et de l'état de santé général, est primordiale pendant la grossesse chez les patientes diabétiques.

Les patientes diabétiques allaitantes peuvent nécessiter une adaptation de la dose d'insuline, de leur régime ou des deux.

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

Les capacités de concentration et les réflexes peuvent être diminués en cas d'hypoglycémie. Ceci représente 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 pour éviter une hypoglycémie, en particulier chez ceux chez qui les symptômes annonciateurs d'hypoglycémie sont absents ou diminués ou chez ceux qui ont de fréquents épisodes d'hypoglycémie. La capacité à conduire un véhicule doit être mise en question dans ces circonstances.

EFFETS INDESIRABLES

L'hypoglycémie est l'effet indésirable le plus fréquent lors du traitement insulinique chez le patient diabétique. L'hypoglycémie sévère peut entraîner la perte de connaissance allant, dans des cas extrêmes, jusqu'à la mort.

L'hypoglycémie pouvant résulter à la fois d'un excès d'insuline et d'autres facteurs tels que l'apport alimentaire et la dépense énergétique, aucune fréquence de survenue des hypoglycémies ne peut être présentée.

L'allergie locale est fréquente (1/100 à <1/10). Une rougeur, un œdème et des démangeaisons peuvent survenir au point d'injection. Cette réaction, habituellement, disparaît en quelques jours voire quelques semaines. Dans certains cas, cette réaction peut être liée à des facteurs autres que l'insuline, tels que des produits irritants contenus dans le désinfectant cutané ou une mauvaise technique d'injection.

L'allergie générale, qui est rare (1/10 000 à <1/1 000) mais potentiellement plus grave, correspond à une généralisation de l'allergie à l'insuline. Elle peut entraîner une éruption généralisée sur tout le corps, une dyspnée, une respiration sifflante, une baisse de la pression artérielle, une accélération du pouls et une transpiration. Les cas sévères d'allergie généralisée peuvent menacer le pronostic vital. Une lipodystrophie au site d'injection apparaît peu fréquemment (1/1 000 à < 1/100).

SURDOSAGE

Il n'existe aucune définition spécifique du surdosage insulinique. En effet, la glycémie résulte d'interactions complexes entre les taux d'insuline sérique, la disponibilité du glucose et d'autres processus métaboliques. L'hypoglycémie peut être due à un excès d'activité de l'insuline par rapport à l'apport alimentaire et à la dépense énergétique.

L'hypoglycémie peut être associée à une apathie, une confusion, des palpitations, des céphalées, des sueurs et des vomissements.

Les épisodes d'hypoglycémie légère seront compensés par l'administration orale de glucose, d'autres sucres ou d'autres produits sucrés.

Une hypoglycémie modérément sévère peut être corrigée par l'administration intramusculaire ou sous-cutanée de glucagon, suivie d'une réalimentation avec hydrates de carbone lorsque le patient sera suffisamment rétabli. Les patients qui ne répondent pas au glucagon doivent recevoir une solution de sérum glucosé par voie intraveineuse.

En cas de coma hypoglycémique, le glucagon devra être administré par voie intramusculaire ou sous-cutanée. Cependant, s'il n'y a pas de glucagon disponible ou si le patient n'y répond pas, on injectera une solution de sérum glucosé par voie intraveineuse. Dès que le patient aura repris connaissance, un repas lui sera donné.

La prise prolongée d'hydrates de carbone et une surveillance peuvent être nécessaires car une hypoglycémie peut survenir après un rétablissement clinique apparent.

PHARMACODYNAMIE

HUMALOG :

Classe pharmaco-thérapeutique : analogue rapide de l'insuline humaine. Code ATC : A10AB04.

HUMALOG MIX :

Classe pharmaco-thérapeutique : Suspension prémélangée d'insuline lispro (analogue rapide de l'insuline humaine) et d'insuline lispro protamine en suspension (analogue de l'insuline humaine à action intermédiaire). Code ATC : A10AD04.

L'activité principale de l'insuline lispro est la régulation du métabolisme glucidique.

De plus, les insulines possèdent plusieurs actions anaboliques et anti-cataboliques dans différents tissus. Dans le tissu musculaire, ces effets comprennent une augmentation de la synthèse du glycogène, des acides gras, du glycérol, des protéines et une augmentation de la fixation des acides aminés ainsi qu'une diminution de la glycolyse, de la néoglucogénèse, de la cétoxygénèse, de la lipolyse, du catabolisme protéique et de l'élimination des acides aminés.

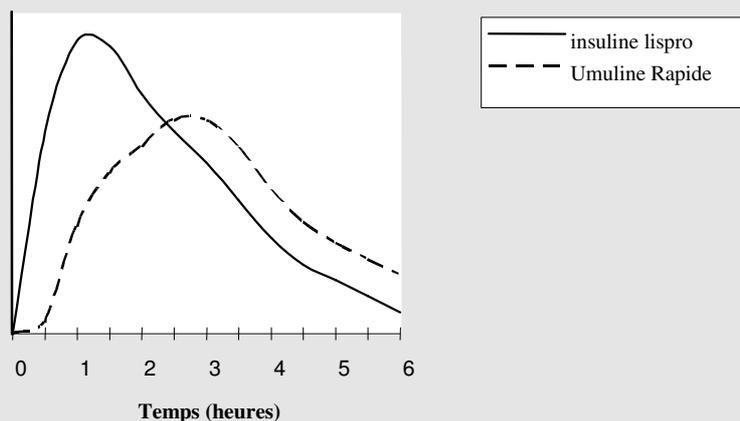
HUMALOG et HUMALOG MIX : l'insuline lispro possède un délai d'action rapide (environ 15 minutes) permettant ainsi son administration peu de temps avant les repas (dans les 15 minutes précédant le repas) par rapport à l'insuline rapide (administration 30 à 45 minutes avant les repas).

HUMALOG : L'insuline lispro agit rapidement et possède une durée d'action plus courte (2 à 5 heures) que l'insuline rapide.

Les études cliniques chez les patients diabétiques de type 1 et de type 2 ont montré une hyperglycémie postprandiale diminuée avec l'insuline lispro comparé à l'insuline humaine rapide.

Comme pour toutes les préparations d'insuline, l'évolution dans le temps de l'action de l'insuline lispro peut varier d'un sujet à l'autre ou d'une fois sur l'autre chez un même sujet et dépend de la dose, du site d'injection, de la vascularisation, de la température et de l'activité physique. Le schéma suivant montre le profil d'activité type, après injection sous-cutanée.

Activité hypoglycémiant



La représentation, ci-dessus, reflète en fonction du temps la quantité relative de glucose nécessaire pour maintenir la glycémie du sujet proche de la valeur à jeun et est un indicateur de l'effet de ces insulines sur le métabolisme du glucose en fonction du temps.

Des études cliniques ont été conduites chez les enfants (61 patients âgés de 2 à 11 ans) et chez les enfants et adolescents (481 patients âgés de 9 à 19 ans), comparant l'insuline lispro à l'insuline humaine rapide.

Le profil pharmacodynamique de l'insuline lispro chez les enfants est similaire à celui observé chez les adultes.

Administré par pompe à perfusion sous-cutanée, le traitement par insuline lispro a permis d'obtenir des taux d'hémoglobine glycosylée plus bas comparé à l'insuline rapide. Dans une étude en double aveugle, cross-over, la réduction des taux d'hémoglobine glycosylée après 12 semaines de traitement était de 0,37 % pour l'insuline lispro et de 0,03 % pour l'insuline rapide ($p = 0,004$).

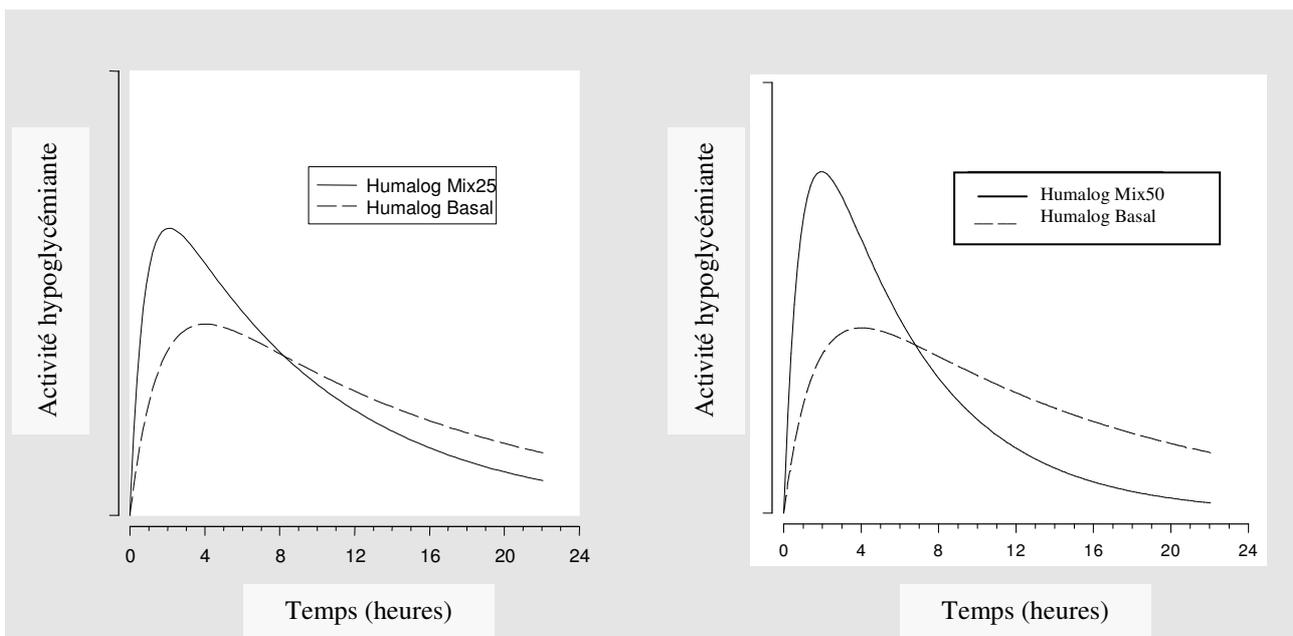
Chez les patients diabétiques de type 2 traités avec des doses maximales de sulfamides hypoglycémiant, les études ont montré que l'association avec l'insuline lispro réduisait significativement les taux d'hémoglobine glycosylée comparativement aux sulfamides hypoglycémiant utilisés seuls. La diminution de l'HbA1c devrait aussi être attendue avec les autres insulines comme par exemple l'insuline rapide humaine ou l'insuline isophane.

Les études cliniques chez les patients diabétiques de type 1 et de type 2 ont montré un nombre réduit d'épisodes d'hypoglycémie nocturne avec l'insuline lispro comparé à l'insuline humaine rapide. Dans quelques études, la réduction de l'hypoglycémie nocturne était aussi associée avec une augmentation du nombre d'épisodes hypoglycémiques durant la journée.

HUMALOG MIX :

La rapidité d'action et le pic d'activité précoce de l'insuline lispro sont observés après administration sous-cutanée d'HUMALOG MIX. HUMALOG BASAL a un profil d'activité très proche de celui d'une insuline basale (isophane) sur une durée de 15 heures environ.

Les figures ci-dessous illustrent la pharmacodynamie d'HUMALOG MIX25, MIX50 et de l'insuline basale.



Les représentations, ci-dessus, reflètent en fonction du temps la quantité relative de glucose nécessaire pour maintenir la glycémie du sujet proche de la valeur à jeun et est un indicateur de l'effet de ces insulines sur le métabolisme du glucose en fonction du temps.

HUMALOG et HUMALOG MIX : La réponse glucodynamique à l'insuline lispro n'est pas affectée par une altération de la fonction rénale ou hépatique. Les différences pharmacodynamiques entre l'insuline lispro et l'insuline rapide humaine, mesurées durant une épreuve de clamp, sont maintenues pour de larges variations de la fonction rénale.

En terme molaire, l'insuline lispro est aussi efficace que l'insuline humaine rapide mais son action est plus rapide et de plus courte durée.

HUMALOG MIX 25 :

Les études cliniques chez les patients diabétiques de type 1 et de type 2 ont montré une hyperglycémie postprandiale diminuée avec HUMALOG Mix25 comparé à l'insuline humaine pré-mélangée 30/70. Dans une étude clinique, il y a eu une faible (0,38 mmol/l) augmentation de la glycémie durant la nuit (3 heures).

Dans deux études cliniques d'une durée de 8 mois en ouvert et en crossover, des patients diabétiques de type 2 qui n'avaient jamais été traités par de l'insuline ou qui étaient déjà traités par de l'insuline en une ou deux injections, ont reçu soit un traitement par HUMALOG Mix25 pendant 4 mois (2 fois par jour en association avec de la metformine) soit un traitement par insuline glargine pendant 4 mois (1 fois par jour en association avec de la metformine) selon une séquence randomisée. Des informations détaillées sont disponibles dans le tableau ci-dessous.

	Patients n'ayant jamais été traités par de l'insuline n = 78	Patients déjà traités par de l'insuline n = 97
Dose quotidienne moyenne d'insuline à la fin de l'étude	0,63 U/kg	0,42 U/kg
Réduction de l'Hémoglobine A1c ¹	1,30 % (moyenne à l'inclusion = 8,7 %)	1,00 % (moyenne à l'inclusion = 8,5 %)
Réduction de la moyenne combinant les glycémies post-prandiales du matin et du soir ¹	3,46 mM	2,48 mM
Réduction de la glycémie à jeun moyenne ¹	0,55 mM	0,65 mM
Incidence des hypoglycémies à la fin de l'étude	25 %	25 %
Prise de poids ²	2,33 kg	0,96 kg

¹ entre l'inclusion et la fin du traitement par HUMALOG Mix25

² chez les patients randomisés dans le bras HUMALOG Mix25 pendant la première période de crossover

PHARMACOCINETIQUE

HUMALOG et HUMALOG MIX : la pharmacocinétique de l'insuline lispro révèle une absorption rapide et un pic sanguin atteint 30 à 70 minutes après l'administration sous-cutanée.

HUMALOG MIX : la pharmacocinétique de l'insuline lispro protamine en suspension concorde avec celle d'une insuline à action intermédiaire, telle que l'insuline isophane. La pharmacocinétique d'HUMALOG MIX est représentative des propriétés pharmacocinétiques de ses deux composantes.

HUMALOG et HUMALOG MIX : pour déterminer la signification clinique de ces cinétiques, il est plus approprié d'examiner les courbes de l'activité des insulines sur l'utilisation du glucose par l'organisme (voir paragraphe sur la pharmacodynamie).

L'insuline lispro conserve une absorption plus rapide comparée à l'insuline rapide humaine chez les patients ayant une insuffisance rénale. Chez les patients présentant un diabète de type 2, les différences pharmacocinétiques entre l'insuline lispro et l'insuline rapide humaine sont en général maintenues pour de larges variations de la fonction rénale et se sont révélées être indépendantes de la fonction rénale. L'insuline lispro garde une absorption et une élimination plus rapide comparée à l'insuline rapide humaine chez les patients ayant une insuffisance hépatique.

DONNEES DE SECURITE PRECLINIQUES :

Dans les tests *in vitro* comprenant la fixation sur les récepteurs de l'insuline et les effets sur les cellules en phase de croissance, l'insuline lispro s'est comportée de façon très semblable à l'insuline humaine. Des études montrent que la dissociation de la liaison de l'insuline lispro au récepteur à l'insuline est équivalente à celle de l'insuline humaine.

Les études de toxicologie aiguë, à un mois et à 12 mois n'ont pas permis de mettre en évidence d'effets toxiques significatifs.

L'insuline lispro n'a pas provoqué d'altération de la fertilité, d'embryotoxicité ou de tératogénéité dans les études réalisées chez l'animal.

DONNEES PHARMACEUTIQUES :

Excipients :

HUMALOG : métacrésol (3,15 mg/ml), glycérol, phosphate disodique heptahydraté, oxyde de zinc, eau pour préparations injectables. Acide chlorhydrique et hydroxyde de sodium peuvent être utilisés pour l'ajustement du pH à 7,0 - 7,8.

HUMALOG MIX25 : sulfate de protamine, métacrésol (1,76 mg/ml), phénol (0,80 mg/ml), glycérol, phosphate disodique heptahydraté, oxyde de zinc, eau pour préparations injectables. Acide chlorhydrique et hydroxyde de sodium peuvent être utilisés pour l'ajustement du pH à 7,0 - 7,8.

HUMALOG MIX50 : sulfate de protamine, métacrésol (2,20 mg/ml), phénol (1,00 mg/ml), glycérol, phosphate disodique heptahydraté, oxyde de zinc, eau pour préparations injectables. Acide chlorhydrique et hydroxyde de sodium peuvent être utilisés pour l'ajustement du pH à 7,0 - 7,8.

Incompatibilités :

HUMALOG : Les préparations d'HUMALOG ne doivent pas être mélangées avec des insulines produites par d'autres fabricants ou avec des préparations d'insuline d'origine animale.

HUMALOG en flacon : Ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments à l'exception de ceux mentionnés dans le paragraphe Précautions particulières d'élimination et de manipulation.

HUMALOG MIX : Le mélange d'HUMALOG MIX avec d'autres insulines n'a pas été étudié. En l'absence d'études de compatibilité, ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments.

Durée de conservation :

2 ans.

Après la première utilisation du flacon, du stylo ou après insertion de la cartouche dans un stylo, la solution ou la suspension doivent être conservées à une température inférieure à 30°C et utilisées dans les 28 jours.

Précautions particulières de conservation :

Conserver au réfrigérateur (entre 2°C et 8°C). Ne pas congeler. Ne pas exposer à une chaleur excessive ou au soleil.

Nature et contenu de l'emballage extérieur :

HUMALOG en flacon :

La solution est contenue dans des flacons en verre de type I, fermés par des bouchons en butyle ou halobutyle, et sertis par une capsule en aluminium. Les bouchons peuvent être traités par une émulsion de diméthicone ou de silicone.

1 boîte de 1 flacon.

HUMALOG & HUMALOG MIX en cartouche :

La solution ou la suspension est contenue dans des cartouches en verre de type I, fermées par des bouchons en butyle ou halobutyle et des têtes de piston, et serties par une capsule en aluminium. Le piston de la cartouche et/ou la cartouche en verre auront pu être traités par une émulsion de diméthicone ou de silicone.

1 boîte de 5 cartouches.

HUMALOG PEN, HUMALOG MIX PEN, HUMALOG KWIKPEN & HUMALOG MIX KWIKPEN

La solution ou la suspension est contenue dans des cartouches en verre de type I, fermées par des bouchons et des joints de piston en butyle ou halobutyle ; les bouchons étant serties par une capsule en aluminium. Le piston de la cartouche et/ou la cartouche en verre auront pu être traités par une émulsion de diméthicone ou de silicone. Les cartouches de 3 ml sont scellées dans un stylo injecteur jetable qui peut être un « KwikPen » ou un « Pen ». Les aiguilles ne sont pas fournies.

1 boîte de 5 stylos.

Précautions particulières d'élimination et de manipulation :

Tout produit non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

Instructions pour l'utilisation et la manipulation

HUMALOG en flacon :

Le flacon doit être utilisé avec une seringue appropriée (graduée à 100 unités).

HUMALOG & HUMALOG MIX en cartouche :

Les cartouches d'HUMALOG et d'HUMALOG MIX sont à utiliser avec un stylo injecteur marqué CE, ainsi que recommandé dans la documentation fournie par le fabricant du stylo injecteur.

a) Préparation d'une dose

HUMALOG en flacon

Examiner la solution d'HUMALOG. Elle doit être limpide et incolore. Ne pas utiliser la solution d'HUMALOG si elle apparaît trouble, épaissie ou légèrement colorée, ou si elle présente des particules visibles.

HUMALOG

1. Se laver les mains.
2. S'il s'agit d'un flacon neuf, retirer la capsule de protection en plastique, mais **ne pas** retirer le bouchon.
3. Si le schéma thérapeutique nécessite l'injection simultanée d'insuline basale et d'HUMALOG, les deux produits peuvent être mélangés dans la même seringue. S'il s'agit de mélanger deux insulines, reportez-vous aux instructions pour le mélange ci-dessous et à la rubrique incompatibilités
4. Aspirer dans la seringue un volume d'air égal à celui de la dose prescrite d'HUMALOG. Essuyer l'extrémité supérieure du flacon avec un coton imbibé d'alcool. Insérer l'aiguille dans le bouchon en caoutchouc du flacon d'HUMALOG et injecter l'air dans le flacon.
5. Retourner le flacon et la seringue. Tenir le flacon et la seringue fermement dans une main.
6. En s'assurant que la pointe de l'aiguille se trouve dans la solution d'HUMALOG, aspirer la dose correcte dans la seringue.

7. Avant de retirer l'aiguille du flacon, vérifier que la seringue ne contient pas de bulles d'air qui pourraient réduire la quantité d'HUMALOG. En cas de présence de bulles, tenir la seringue droite et tapoter sur les côtés jusqu'à ce que les bulles d'air remontent. Les chasser à l'aide du piston et aspirer la dose correcte.
8. Retirer l'aiguille du flacon et poser la seringue à plat en s'assurant que rien n'entre en contact avec l'aiguille.

Préparation d'un mélange d'HUMALOG et d'une insuline humaine à action plus prolongée (cf. incompatibilités)

1. HUMALOG ne doit être mélangé avec des insulines humaines à action plus prolongée que sur les conseils d'un médecin.
2. Aspirer dans la seringue un volume d'air égal au volume à injecter d'insuline à action plus prolongée. Insérer l'aiguille dans le flacon d'insuline à action prolongée et injecter l'air. Retirer l'aiguille.
3. Puis, injectez de l'air de la même façon dans le flacon d'HUMALOG mais **ne retirez pas** l'aiguille.
4. Retourner le flacon et la seringue.
5. En s'assurant que la pointe de l'aiguille se trouve dans la solution d'HUMALOG, aspirer la dose correcte d'HUMALOG dans la seringue.
6. Avant de retirer l'aiguille du flacon, vérifier que la seringue ne contient pas de bulle d'air qui pourrait réduire la quantité d'HUMALOG. En cas de présence de bulles, tenir la seringue droite et tapoter sur les côtés jusqu'à ce que les bulles d'air remontent. Les chasser à l'aide du piston et aspirer la dose correcte.
7. Retirer l'aiguille du flacon d'HUMALOG et l'insérer dans le flacon d'insuline à action plus prolongée. Retourner le flacon et la seringue. Tenir le flacon et la seringue fermement dans une main et agiter doucement. S'assurer que la pointe de l'aiguille plonge dans la solution d'insuline puis, retirer la dose d'insuline à action plus prolongée.
8. Retirer l'aiguille du flacon et poser la seringue à plat en s'assurant que rien n'entre en contact avec l'aiguille.

HUMALOG en cartouche :

Examiner la solution d'HUMALOG. Elle doit être limpide et incolore. Ne pas utiliser la solution d'HUMALOG si elle apparaît trouble, épaissie ou légèrement colorée, ou si elle présente des particules visibles.

La description qui suit est d'ordre général. Les instructions particulières du fabricant pour chaque stylo injecteur doivent être suivies pour charger la cartouche, fixer l'aiguille et pratiquer l'injection d'insuline.

HUMALOG MIX en cartouche :

Faites rouler les cartouches d'HUMALOG MIX 10 fois entre la paume des mains et renversez les à 180° 10 fois, juste avant leur utilisation, afin de remettre l'insuline en suspension, jusqu'à ce qu'elle prenne un aspect uniformément trouble ou laiteux. Si cet aspect n'est pas obtenu, répéter la procédure ci-dessus, jusqu'à ce que le contenu de la cartouche soit bien mélangé. Les cartouches contiennent une petite bille de remise en suspension pour faciliter le mélange. Ne pas agiter vigoureusement, car la formation d'une mousse pourrait gêner la mesure exacte de la dose.

Examiner les cartouches régulièrement et ne pas les utiliser si la suspension présente des grumeaux visibles ou si des particules blanches restent collées au fond de la cartouche ou sur les parois, lui donnant un aspect givré.

Les cartouches d'HUMALOG Mix ne sont pas conçues pour la réalisation d'un mélange avec d'autres insulines. Les cartouches vides ne peuvent être réutilisées.
La description qui suit est d'ordre général. Les instructions particulières du fabricant pour chaque stylo injecteur doivent être suivies pour charger la cartouche, fixer l'aiguille et pratiquer l'injection d'insuline.

HUMALOG PEN et MIX PEN

1. Examiner :

- **la solution d'HUMALOG PEN** : elle doit être limpide et incolore. Ne pas utiliser la solution d'HUMALOG si elle apparaît trouble, épaissie ou légèrement colorée, ou si elle présente des particules visibles.

- **la suspension d'HUMALOG MIX PEN** : Faire rouler le stylo 10 fois entre les paumes des mains et le renverser à 180° 10 fois, juste avant son utilisation, afin de remettre l'insuline en suspension, jusqu'à ce qu'elle prenne un aspect uniformément trouble ou laiteux. Si tel n'est pas le cas, répéter la procédure ci-dessus jusqu'à ce que le contenu soit bien mélangé. Les cartouches contiennent une petite bille de remise en suspension pour faciliter le mélange. Ne pas agiter vigoureusement, car la formation d'une mousse pourrait gêner la mesure exacte de la dose.

Examiner les cartouches régulièrement et ne pas les utiliser si la suspension présente des grumeaux visibles ou si des particules blanches restent collées au fond de la cartouche ou sur les parois, lui donnant un aspect givré.

2. Mise en place de l'aiguille

Essuyer le joint en caoutchouc avec de l'alcool. Retirer la languette en papier du capuchon de l'aiguille. Visser à fond dans le sens des aiguilles d'une montre l'aiguille munie de son capuchon sur le stylo. Tenir le stylo, l'aiguille dirigée vers le haut et ôter le capuchon extérieur et le cache de l'aiguille.

3. Réglage du stylo Pen (vérification du débit d'insuline)

- (a) La flèche doit apparaître dans la fenêtre de lecture. Si la flèche n'est pas affichée, tourner la bague de dosage dans le sens des aiguilles d'une montre jusqu'à l'affichage de la flèche et jusqu'à ce que vous détectiez un cran d'arrêt, ou que l'alignement soit visible à l'œil.
- (b) Tirer la bague de dosage (dans le sens de la flèche) jusqu'à ce que le chiffre "0" apparaisse dans la fenêtre de lecture. Une dose ne peut être réglée tant que la bague de dosage n'est pas tirée.
- (c) Tourner la bague de dosage dans le sens des aiguilles d'une montre jusqu'à l'affichage du chiffre "2".
- (d) Tenir le stylo verticalement, l'aiguille dirigée vers le haut, et donner de petites tapes sur le côté du stylo pour que toutes les bulles présentes remontent à la surface. Presser le bouton d'injection jusqu'à ce qu'un déclic audible se produise. Une petite goutte d'insuline doit se former à l'extrémité de l'aiguille. Si la goutte d'insuline n'apparaît pas, répéter les étapes ci-dessus.
- (e) Régler toujours le stylo (vérification du débit d'insuline) avant chaque injection. Une erreur de réglage du stylo peut se traduire par une dose inexacte.

4. Réglage de la dose

- (a) Tourner la bague de dosage dans le sens des aiguilles d'une montre jusqu'à ce que la flèche apparaisse dans la fenêtre de lecture et jusqu'à ce que vous détectiez un cran d'arrêt.
- (b) Tirer la bague de dosage (dans le sens de la flèche) jusqu'à ce que le chiffre "0" apparaisse dans la fenêtre de lecture. Une dose ne peut être réglée tant que la bague de dosage n'est pas tirée.
- (c) Tourner la bague de dosage dans le sens des aiguilles d'une montre jusqu'à ce que la dose désirée apparaisse dans la fenêtre de lecture. Si vous avez sélectionné une dose trop élevée, tournez la bague de dosage vers l'arrière (dans le sens contraire des aiguilles d'une montre) jusqu'à ce que la dose correcte soit affichée. Une dose supérieure au nombre d'unités restant dans la cartouche ne peut être sélectionnée.

b) Injection d'une dose

HUMALOG flacon

1. Choisir un site d'injection.
2. Nettoyer la peau selon les instructions.
3. Stabiliser la peau en étirant ou en pinçant une zone de peau assez large. Piquer et injecter selon les instructions.
4. Retirer l'aiguille et appliquer une pression doucement sur le point d'injection pendant quelques secondes. Ne pas frotter la peau.
5. Jeter la seringue et l'aiguille selon les consignes de sécurité.
6. Varier les points d'injection afin que le même point ne soit pas utilisé plus d'une fois par mois environ.

HUMALOG cartouche / HUMALOG MIX cartouche :

1. Se laver les mains.
2. Choisir un site d'injection.
3. Nettoyer la peau selon les instructions.
4. Retirer le capuchon de l'aiguille.
5. Stabiliser la peau en étirant ou en pinçant une zone de peau assez large. Piquer selon les instructions.
6. Appuyer sur le bouton.
7. Retirer l'aiguille et appliquer une pression doucement sur le point d'injection pendant quelques secondes. Ne pas frotter la peau.
8. A l'aide du capuchon extérieur de l'aiguille, dévisser l'aiguille et la jeter selon les consignes de sécurité.
9. Varier les points d'injection afin que le même point ne soit pas utilisé plus d'une fois par mois environ.

HUMALOG PEN / HUMALOG MIX PEN :

1. Se laver les mains.
2. Choisir un site d'injection.
3. Nettoyer la peau selon les instructions.
4. Retirer le capuchon de l'aiguille.
5. Stabiliser la peau en étirant ou en pinçant une zone de peau assez large. Piquer selon les instructions.
6. Appuyer sur le bouton d'injection avec le pouce jusqu'à ce que se produise un déclic audible ; attendre 5 secondes.

7. Retirer l'aiguille et appliquer une pression doucement sur le point d'injection pendant quelques secondes. Ne pas frotter la peau.
8. Une fois l'injection terminée, utiliser le capuchon de l'aiguille pour la dévisser. Retirer l'aiguille du stylo. Cette opération permet de maintenir la stérilité et empêche les fuites. Elle empêche également tout retour d'air et le colmatage de l'aiguille. Ne pas réutiliser l'aiguille. Jeter l'aiguille dans un récipient approprié. Aiguilles et stylos ne doivent pas être partagés. Le stylo pré-rempli peut être utilisé jusqu'à ce qu'il soit vide. Débarrassez-vous de votre stylo proprement ou recyclez-le.
9. Replacer le capuchon sur le stylo.
10. Varier les points d'injection afin que le même point ne soit pas utilisé plus d'une fois par mois environ.
11. Le bouton d'injection doit être poussé à fond avant de ré-utiliser le stylo.

c) Mélange d'insulines

HUMALOG : Ne pas mélanger de l'insuline en flacon avec de l'insuline en cartouche (cf incompatibilités).

HUMALOG KWIKPEN & HUMALOG MIX KWIKPEN :

Instructions pour l'utilisation et la manipulation

HUMALOG KWIKPEN : examinez la solution d'HUMALOG. Elle doit être limpide et incolore. Ne pas utiliser la solution d'HUMALOG si elle apparaît trouble, épaissie ou légèrement colorée, ou si elle présente des particules visibles.

HUMALOG MIX KWIKPEN : faire rouler le stylo KwikPen 10 fois entre les paumes des mains et le retourner 10 fois à 180°, juste avant son utilisation, afin de remettre l'insuline en suspension, jusqu'à ce qu'elle prenne un aspect uniformément trouble ou laiteux. Si tel n'est pas le cas, répéter la procédure ci-dessus, jusqu'à ce que le contenu soit bien mélangé. Les cartouches contiennent une petite bille de remise en suspension pour faciliter le mélange. Ne pas agiter vigoureusement, car la formation d'une mousse pourrait gêner la mesure exacte de la dose.

Examinez les cartouches régulièrement et ne pas les utiliser si la suspension présente des grumeaux visibles ou si des particules blanches restent collées au fond de la cartouche ou sur les parois, lui donnant un aspect givré.

HUMALOG KWIKPEN & HUMALOG MIX KWIKPEN :

Manipulation du stylo pré-rempli

Avant d'utiliser le stylo KwikPen, lire attentivement le manuel d'utilisation inclu dans la notice d'information de l'utilisateur. Le stylo KwikPen doit être utilisé selon les recommandations du manuel d'utilisation.

CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

LISTE II

HUMALOG 100 UI/ml, solution injectable en flacon de 10 ml :

NUMERO AU REGISTRE COMMUNAUTAIRE DES MEDICAMENTS : EU/1/96/007/002

Médicament autorisé n° 34009**34142680**. Boîte de 1. Prix : 21,65 €. Remb. Séc.Soc. à 65%. Collect.

HUMALOG 100 UI/ml, solution injectable en cartouches de 3 ml pour un stylo de 3 ml :

NUMERO AU REGISTRE COMMUNAUTAIRE DES MEDICAMENTS : EU/1/96/007/004

Médicament autorisé n° 34009**34373930**. Boîte de 5. Prix : 39,74 €. Remb. Séc.Soc. à 65%. Collect.

HUMALOG PEN 100 UI/ml, 3 ml de solution dans un stylo injecteur pré-rempli jetable :

NUMERO AU REGISTRE COMMUNAUTAIRE DES MEDICAMENTS : EU/1/96/007/015

Médicament autorisé n° 34009**34430572** : Boîte de 5. Prix : 43,18 € – Remb. Séc. Soc. à 65% - Collect.

HUMALOG 100 UI/ml KWIKPEN, 3 ml de solution dans un stylo injecteur pré-rempli jetable :

NUMERO AU REGISTRE COMMUNAUTAIRE DES MEDICAMENTS : EU/1/96/007/031

Médicament autorisé n° 34009**38510980** : Boîte de 5. Prix : 43,18 € – Remb. Séc. Soc. à 65% - Collect.

HUMALOG MIX25 100 UI/ml, suspension injectable en cartouches de 3 ml pour un stylo de 3 ml :

NUMERO AU REGISTRE COMMUNAUTAIRE DES MEDICAMENTS : EU/1/96/007/008

Médicament autorisé n° 34009**34944512**. Boîte de 5. Prix : 41,40 €. Remb. Séc.Soc. à 65%. Collect.

HUMALOG MIX25 PEN 100 UI/ml, 3 ml de suspension dans un stylo injecteur pré-rempli jetable :

NUMERO AU REGISTRE COMMUNAUTAIRE DES MEDICAMENTS : EU/1/96/007/016

Médicament autorisé n° 34009**34947353**. Boîte de 5. Prix : 43,18 €. Remb. Séc.Soc. à 65%. Collect.

HUMALOG MIX25 100 UI/ml KWIKPEN, 3 ml de suspension dans un stylo injecteur pré-rempli jetable :

NUMERO AU REGISTRE COMMUNAUTAIRE DES MEDICAMENTS : EU/1/96/007/033

Médicament autorisé n° 34009**38511062**. Boîte de 5. Prix : 43,18 €. Remb. Séc.Soc. à 65%. Collect.

HUMALOG MIX50 100 UI/ml, suspension injectable en cartouches de 3 ml pour un stylo de 3 ml :

NUMERO AU REGISTRE COMMUNAUTAIRE DES MEDICAMENTS : EU/1/96/007/006

Médicament autorisé n° 34009**34944680**. Boîte de 5. Prix : 41,40 €. Remb. Séc.Soc. à 65%. Collect.

HUMALOG MIX50 PEN 100 UI/ml, 3 ml de suspension dans un stylo injecteur pré-rempli jetable :

NUMERO AU REGISTRE COMMUNAUTAIRE DES MEDICAMENTS : EU/1/96/007/017

Médicament autorisé n° 34009**34947414**. Boîte de 5. Prix : 43,18 €. Remb. Séc.Soc. à 65%. Collect.

HUMALOG MIX50 100 UI/ml KWIKPEN, 3 ml de suspension dans un stylo injecteur pré-rempli jetable :

NUMERO AU REGISTRE COMMUNAUTAIRE DES MEDICAMENTS : EU/1/96/007/035

Médicament autorisé n° 34009**38511123**. Boîte de 5. Prix : 43,18 €. Remb. Séc.Soc. à 65%. Collect.

TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

Eli Lilly Nederland BV, Grootslag 1-5, 3991 RA, Houten, Pays-Bas.

Représentant local :
LILLY FRANCE S.A.S.
13, rue Pagès
92158 Suresnes Cedex

Date de dernière révision : Septembre 2008

Information Médicale et Pharmacovigilance :
Tél. : 01 55 49 32 51 ou n° vert : 0 800 00 36 36
Fax : 01 55 49 33 07

Lilly France - Société par Actions Simplifiée au capital de 358 511 701 € - 609 849 153 R.C.S.
Nanterre - HUMALOG_Gamme_version1-janvier2009.