

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Humalog 100 unités/mL solution injectable en flacon
Humalog 100 unités/mL solution injectable en cartouche
Humalog 100 unités/mL KwikPen solution injectable en stylo pré-rempli
Humalog 100 unités/mL Junior KwikPen solution injectable en stylo pré-rempli
Humalog 100 unités/mL Tempo Pen solution injectable en stylo pré-rempli

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque mL contient 100 unités d'insuline lispro* (équivalent à 3,5 mg).

Flacon

Chaque flacon contient 1000 unités d'insuline lispro dans 10 mL de solution.

Cartouche

Chaque cartouche contient 300 unités d'insuline lispro dans 3 mL de solution.

KwikPen et Tempo Pen

Chaque stylo pré-rempli contient 300 unités d'insuline lispro dans 3 mL de solution.
Chaque stylo pré-rempli délivre de 1 à 60 unités par paliers de 1 unité.

Junior KwikPen

Chaque stylo pré-rempli contient 300 unités d'insuline lispro dans 3 mL de solution.
Chaque stylo Junior KwikPen délivre de 0,5 à 30 unités par paliers de 0,5 unité.

*Produite par *E. Coli* par la technique de l'ADN recombinante.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Solution injectable.

Solution aqueuse, limpide et incolore.

4. INFORMATIONS CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

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.

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

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

Junior KwikPen

Humalog 100 unités/mL Junior KwikPen est adapté aux patients pour qui un ajustement plus précis de la dose d'insuline serait bénéfique.

Humalog peut être administré peu de temps avant les repas. Quand cela est nécessaire, Humalog peut être administré juste après les repas.

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. 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. Le début d'action, plus rapide comparé à l'insuline humaine rapide, est maintenu indépendamment du site d'injection. Comme pour toutes les préparations d'insuline, la durée d'action d'Humalog dépend de la dose, du site d'injection, de la vascularisation, de la température et de l'activité physique.

Humalog peut être utilisé en association avec une insuline de plus longue durée d'action ou les sulfamides hypoglycémiantes, sur les conseils du médecin.

Populations particulières

Insuffisance rénale

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

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 ; cependant, chez les patients ayant une insuffisance hépatique chronique, l'augmentation de l'insulinorésistance peut conduire à une augmentation des besoins en insuline.

Population pédiatrique

Humalog peut être utilisé chez les enfants et les adolescents (voir rubrique 5.1).

Mode d'administration

Voie sous-cutanée

Les préparations d'Humalog doivent être administrées par voie sous-cutanée.

Les stylos KwikPen, Junior KwikPen et Tempo Pen conviennent uniquement pour des injections sous-cutanées. Les cartouches d'Humalog conviennent uniquement pour des injections sous-cutanées avec un stylo Lilly réutilisable ou pour l'administration d'insuline en continu par une pompe compatible avec la perfusion sous-cutanée continue d'insuline (PSCI).

L'administration sous-cutanée doit être effectuée dans les bras, les cuisses, les fesses ou l'abdomen. Il est nécessaire de varier les points d'injection

afin de ne pas utiliser le même point d'injection plus d'une fois par mois environ afin de diminuer le risque de développer une lipodystrophie ou une amyloïdose cutanée (voir rubriques 4.4 et 4.8).

Lors de l'injection sous-cutanée d'Humalog, 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 KwikPen

Humalog KwikPen est disponible en deux concentrations. Humalog 100 unités/mL KwikPen (et Humalog 200 unités/mL KwikPen, voir RCP séparé) délivre de 1 à 60 unités en une seule injection, par paliers de 1 unité. Humalog 100 unités/mL Junior KwikPen délivre de 0,5 à 30 unités en une seule injection, par paliers de 0,5 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.**

Humalog Tempo Pen

Humalog 100 unités/mL Tempo Pen 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. Le stylo Tempo Pen peut être utilisé avec le connecteur optionnel Tempo Smart Button (voir rubrique 6.6).

Lors de l'utilisation du stylo Tempo Pen, du Smart Button et de l'application mobile, comme pour toute injection d'insuline, le patient doit être informé de vérifier sa glycémie lorsqu'il envisage ou prend la décision de faire une autre injection s'il n'est pas sûr de la quantité injectée.

Utilisation d'Humalog dans une pompe à insuline

Pour l'administration sous-cutanée en continu d'Humalog en utilisant une pompe à insuline, vous pouvez remplir le réservoir de la pompe à partir d'un flacon d'Humalog 100 unités/mL. Certaines pompes sont compatibles avec des cartouches qui peuvent être insérées telles quelles dans la pompe.

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 de la pompe afin de vous assurer de la compatibilité avec cette pompe. Utilisez le réservoir et le cathéter adaptés à la pompe. Lors du remplissage du réservoir de la pompe, évitez de l'endommager en utilisant la longueur d'aiguille adaptée au système de remplissage. Le matériel de perfusion (tubulure et canule) doit être remplacé conformément aux instructions données dans la notice d'information jointe au matériel de perfusion. 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, envisagez de diminuer ou d'arrêter l'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. 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

Si nécessaire, Humalog peut également être administré par voie intraveineuse, par exemple, en vue de contrôler la glycémie en cas d'acidocétose, de maladie aiguë, en période opératoire ou post-opératoire.

Humalog 100 unités/mL est disponible en flacons si une injection par voie intraveineuse est nécessaire.

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 unités/mL et 1,0 unités/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.

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

Hypoglycémie.

4.4 Mises en gardes spéciales et précautions d'emploi

Traçabilité

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

Transfert d'un patient à un autre type d'insuline ou à une autre marque

Le transfert d'un patient à un autre type d'insuline ou à une autre marque d'insuline doit se faire sous strict contrôle médical. Le changement de concentration, de marque (fabricant), de type (rapide/soluble, NPH/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. 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.

Flacon

Lors du mélange d'Humalog avec une insuline de durée d'action plus longue, Humalog, de durée d'action plus courte, doit être aspiré dans la seringue en premier, afin d'éviter la contamination du flacon par l'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.

Hypoglycémie et hyperglycémie

Certaines conditions telles qu'un diabète de longue durée, une insulinothérapie intensifiée, une neuropathie diabétique ou un traitement médicamenteux tel que les bêta-bloquants 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 insulinaire 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 acidocétose diabétique dont le pronostic peut être fatal.

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 de la posologie

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. 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.

Association d'Humalog avec la pioglitazone

Des cas d'insuffisance cardiaque ont été observés lorsque l'insuline était associée à la pioglitazone, en particulier chez des patients ayant des facteurs de risque de développement d'insuffisance cardiaque. Cela devra être pris en compte dans le cas où un traitement associant la pioglitazone et Humalog est envisagé. Dans ce cas, l'apparition de signes et symptômes d'insuffisance cardiaque, d'une prise de poids et d'œdèmes devra être surveillée chez ces patients. La pioglitazone doit être arrêtée en cas d'aggravation des symptômes cardiaques.

Prévention des erreurs médicamenteuses

Les patients doivent être informés de toujours vérifier l'étiquette de l'insuline avant chaque injection afin d'éviter des mélanges accidentels entre les deux différentes concentrations d'Humalog KwikPen ainsi qu'avec d'autres insulines.

Les patients doivent vérifier visuellement les unités sélectionnées sur l'indicateur de dose du stylo. Par conséquent, pour pouvoir s'auto-injecter, les patients doivent être capables de lire l'indicateur de dose du stylo. Informer les patients aveugles ou malvoyants de toujours demander de l'aide/assistance à une autre personne ayant une bonne vision et formée à l'utilisation du stylo à insuline.

Tempo Pen

Le stylo Tempo Pen contient un aimant (voir rubrique 6.5) qui peut interférer avec les fonctions d'un dispositif médical électronique implantable, tel qu'un stimulateur cardiaque. Le champ magnétique s'étend à environ 1,5 cm.

Excipients

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

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

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, inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine), certains inhibiteurs de l'enzyme de conversion (captopril, énalapril), les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II, les bêtabloquants, l'octréotide ou l'alcool.

Le médecin doit être consulté en cas de prise simultanée d'autres médicaments avec Humalog (voir rubrique 4.4).

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

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.

Allaitement

Les patientes diabétiques allaitantes 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 (voir rubrique 5.3).

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à 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. Cela est particulièrement important pour ceux chez qui les symptômes annonciateurs d'hypoglycémie sont absents ou diminués ou pour ceux qui ont de fréquents épisodes d'hypoglycémie. La capacité à conduire un véhicule doit être mise en question dans ces circonstances.

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

L'hypoglycémie est l'effet indésirable le plus fréquent lors du traitement par insuline 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.

Liste tabulée des effets indésirables

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 : $\geq 1/1000$, $< 1/100$; rare : $\geq 1/10\ 000$, $< 1/1000$; très rare : $< 1/10\ 000$) ; fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés suivant un ordre décroissant de gravité.

Classes de systèmes d'organes MedDRA	Très fréquent	Fréquent	Peu fréquent	Rare	Très rare	Fréquence indéterminée
Affections du système immunitaire						
Allergie locale		X				
Allergie générale				X		
Affections de la peau et du tissu sous-cutané						
Lipodystrophie			X			
Amyloïdose cutanée						X

Description d'effets indésirables sélectionnés

Allergie locale

L'allergie locale est fréquente. 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.

Allergie générale

L'allergie générale, qui est rare 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 ou une transpiration. Les cas sévères d'allergie généralisée peuvent menacer le pronostic vital.

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 4.4).

Oedèmes

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

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 :

Belgique :

Agence fédérale des médicaments et des produits de santé, www.afmps.be, Division Vigilance: Site internet: www.notifieruneffetindesirable.be, e-mail: adr@fagg-afmps.be.

Luxembourg :

Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy ou Division de la pharmacie et des médicaments de la Direction de la santé. Site internet : www.guichet.lu/pharmacovigilance.

4.9 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.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

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

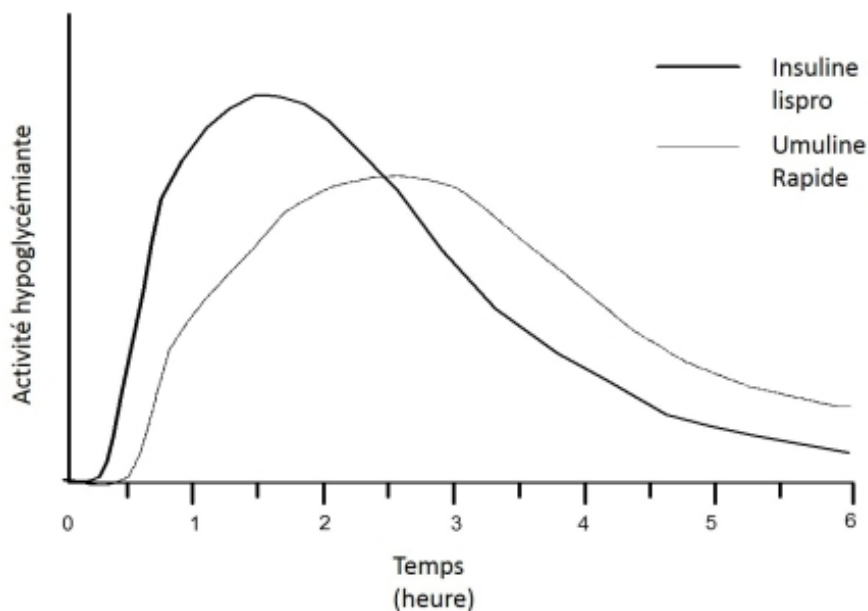
L'activité principale de l'insuline lispro est la régulation du métabolisme glucidique.

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 néoglucogenèse, de la cétogenèse, de la lipolyse, du catabolisme protéique et de l'élimination des acides aminés.

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). 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 comparée 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 à différents moments 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.



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 hypoglycémisants, les études ont montré que l'association avec l'insuline lispro réduisait significativement les taux d'hémoglobine glycosylée comparativement aux sulfamides hypoglycémisants 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 comparée 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.

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.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

La pharmacocinétique de l'insuline lispro révèle une absorption rapide et un pic sanguin atteint 30 à 70 minutes après l'administration sous-cutanée. Pour déterminer la signification clinique de cette cinétique, il est plus approprié d'examiner les courbes de l'activité des insulines sur l'utilisation du glucose par l'organisme (présentées à la rubrique 5.1).

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 rapides comparées à l'insuline rapide humaine chez les patients ayant une insuffisance hépatique.

5.3 Données de sécurité préclinique

Dans les tests *in vitro*, y compris 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 tératogénicité dans les études réalisées chez l'animal.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Métacrésol
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.

6.2 Incompatibilités

Flacon

Ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments à l'exception de ceux mentionnés dans la rubrique 6.6.

Cartouche, KwikPen, Junior KwikPen et Tempo Pen

Ces médicaments ne doivent être mélangés avec aucune autre insuline ou avec aucun autre médicament.

6.3 Durée de conservation

Avant utilisation

3 ans.

Après première utilisation / après insertion de la cartouche

28 jours.

6.4 Précautions particulières de conservation

Ne pas congeler. Ne pas exposer à une chaleur excessive ou au soleil.

Avant utilisation

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

Après première utilisation / après insertion de la cartouche

Flacon

A conserver au réfrigérateur (entre 2 °C et 8 °C) ou à une température inférieure à 30 °C.

Cartouche

A conserver à une température inférieure à 30 °C. Ne pas réfrigérer. Le stylo avec la cartouche à l'intérieur ne doit pas être conservé avec l'aiguille vissée dessus.

KwikPen, Junior KwikPen et Tempo Pen

A conserver à une température inférieure à 30 °C. Ne pas réfrigérer. Le stylo pré-rempli ne doit pas être conservé avec l'aiguille vissée dessus.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Flacon

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

Flacon de 10 mL : Boîte de 1 ou 2 ou emballage multiple de 5 (5 boîtes de 1). Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

Cartouche

La solution est contenue dans des cartouches en verre de type I, fermées par des bouchons en butyle ou halobutyle et des têtes de piston, et sécurisées par un opercule 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.

Cartouche de 3 mL : Boîte de 5 ou 10. Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

KwikPen

La solution est contenue dans des cartouches en verre de type I, fermées par un bouchon et un joint de piston en butyle ou halobutyle, le bouchon étant sécurisé par un opercule 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, appelé « KwikPen ». Les aiguilles ne sont pas fournies.

Stylo KwikPen de 3 mL : Boîte de 5 ou emballage multiple de 10 (2 boîtes de 5). Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

Junior KwikPen

Cartouches en verre de type I, scellées par un bouchon en halobutyle sécurisé par un opercule en aluminium et un joint de piston en bromobutyle. Le piston de la cartouche a pu être traité par une émulsion de diméthicone ou de silicone. Les cartouches de 3 mL sont scellées dans un stylo injecteur jetable, appelé « Junior KwikPen ». Les aiguilles ne sont pas fournies.

Stylo Junior KwikPen de 3 mL : Boîte de 1 stylo pré-rempli, 5 stylos pré-remplis ou emballage multiple de 10 (2 boîtes de 5) stylos pré-remplis. Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

Tempo Pen

Cartouches en verre de type I, scellées par un bouchon en halobutyle sécurisé par un opercule en aluminium et un joint de piston en bromobutyle. Le piston de la cartouche a pu être traité par une émulsion de diméthicone ou de silicone. Les cartouches de 3 mL sont scellées dans un stylo injecteur jetable, appelé « Tempo Pen ». Le stylo Tempo Pen contient un aimant (voir rubrique 4.4). Les aiguilles ne sont pas fournies.

Stylo Tempo Pen de 3 mL : Boîte de 5 stylos pré-remplis ou emballage multiple de 10 (2 boîtes de 5) stylos pré-remplis. Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

Instructions pour l'utilisation et la manipulation

Afin de prévenir la transmission éventuelle de maladies, chaque cartouche ou stylo pré-rempli doit être utilisé uniquement par un seul patient, même si l'aiguille fixée sur le dispositif d'administration est changée. Les patients utilisant des flacons ne doivent jamais partager les aiguilles ou les seringues. Le patient doit jeter l'aiguille après chaque injection.

La solution d'Humalog doit être limpide et incolore. Humalog ne doit pas être utilisée si elle apparaît trouble, épaissie ou légèrement colorée, ou si elle présente des particules visibles.

Ne pas mélanger de l'insuline en flacon avec de l'insuline en cartouche. Voir rubrique 6.2.

Préparation d'une dose

Flacon

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

i) 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 (II) et à la rubrique 6.2.
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. 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. Si des bulles sont présentes, 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.

ii) Préparation d'un mélange d'Humalog et d'une insuline humaine à action plus prolongée (voir rubrique 6.2)

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 injecter de l'air de la même façon dans le flacon d'Humalog mais **ne pas** retirer 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 bulles d'air qui pourraient réduire la quantité d'Humalog. Si des bulles sont présentes, 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.

Cartouche

Les cartouches d'Humalog doivent être utilisées avec un stylo d'insuline réutilisable Lilly et ne doivent pas être utilisées avec tout autre stylo réutilisable car la précision du dosage n'a pas été établie avec les autres stylos.

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.

KwikPen, Junior KwikPen et Tempo Pen

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

Les stylos ne doivent pas être utilisés si des parties semblent cassées ou endommagées.

Injection d'une dose

La description qui suit est d'ordre général. Lors de l'utilisation d'un stylo pré-rempli ou d'un stylo réutilisable, se reporter aux instructions détaillées pour la préparation du stylo et l'injection de la dose.

1. Se laver les mains.
2. Choisir un site d'injection.
3. Nettoyer la peau selon les instructions.
4. Stabiliser la peau en étirant ou en pinçant une zone de peau assez large. Piquer et injecter selon les instructions.
5. Retirer l'aiguille et appliquer une pression doucement sur le point d'injection pendant quelques secondes. Ne pas frotter la peau.
6. Jeter la seringue et l'aiguille selon les consignes de sécurité. Pour un dispositif d'injection, dévisser l'aiguille à l'aide de son capuchon externe et la jeter de manière sécurisée.
7. Il est nécessaire de varier les points d'injection afin que le même point ne soit pas utilisé approximativement plus d'une fois par mois.

Humalog Tempo Pen

Le stylo Tempo Pen est conçu pour fonctionner avec le Tempo Smart Button. Le Tempo Smart Button est un connecteur optionnel qui peut être fixé au bouton d'injection du stylo Tempo Pen et qui permet la transmission des informations de dose d'Humalog depuis le stylo Tempo Pen vers une application mobile compatible. Le stylo Tempo Pen injecte de l'insuline que le Tempo Smart Button soit fixé ou non. Pour transmettre des données à l'application mobile, suivre les instructions fournies avec le Tempo Smart Button et celles de l'application mobile.

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

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Eli Lilly Nederland B.V., Papendorpseweg 83, 3528 BJ Utrecht, Pays-Bas.

8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/96/007/002
EU/1/96/007/004
EU/1/96/007/020
EU/1/96/007/021
EU/1/96/007/023
EU/1/96/007/031
EU/1/96/007/032
EU/1/96/007/043
EU/1/96/007/044
EU/1/96/007/045
EU/1/96/007/046
EU/1/96/007/047

9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION / DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation : 30 avril 1996
Date du dernier renouvellement : 30 avril 2006

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

03 septembre 2020.

STATUT LEGAL DE DELIVRANCE Médicament soumis à prescription médicale.

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