

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Humuline NPH Cartridge 100 UI/ml suspension injectable en cartouche

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

1 ml contient 100 UI d'insuline humaine (produite dans *E. coli* par la technique de l'ADN recombinant).

Une cartouche d'Humuline NPH contient 3 ml équivalent à 300 UI d'insuline isophane.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Suspension injectable en cartouche.

Humuline NPH est une suspension stérile formée d'un précipité blanc cristallisé, d'insuline humaine isophane dans un tampon phosphate isotonique.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Traitement des patients atteints de diabète insulino-dépendant ou insulino-nécessitant, pour maintenir un équilibre glycémique normal.

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

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

Population pédiatrique

Aucune donnée n'est disponible.

Mode d'administration

Humuline NPH en cartouche convient uniquement pour les injections sous-cutanées avec un stylo réutilisable.

L'administration sous-cutanée doit être effectuée dans le haut des 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 afin de diminuer le risque de développer une lipodystrophie ou une amyloïdose cutanée (voir rubriques 4.4 et 4.8).

Lors de l'injection de toute préparation d'insuline Humuline, s'assurer que l'aiguille n'a pas pénétré dans un vaisseau sanguin. Après l'injection, ne pas masser le point d'injection. Les patients doivent être formés pour utiliser une technique d'injection correcte.

Chaque boîte contient une notice d'information contenant des instructions pour pratiquer l'injection d'insuline.

4.3 Contre-indications

Hypoglycémie.

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1, sauf dans le cadre d'un programme de désensibilisation.

Les préparations d'Humuline ne peuvent en aucun cas être administrées par voie intraveineuse, à l'exception d'Humuline Regular (soluble).

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

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 (soluble, isophane, mixte), d'espèce (animale, humaine, analogue de l'insuline humaine) et/ou de méthode de fabrication (ADN recombinant versus insuline d'origine animale) peut nécessiter une modification de posologie.

Certains patients recevant de l'insuline humaine peuvent nécessiter un changement de posologie par rapport à leurs insulines d'origine animale. Si une adaptation posologique est nécessaire, elle peut être faite lors de la première administration ou au cours des premières semaines ou des premiers mois.

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. Les patients dont la glycémie s'est améliorée de façon importante, par exemple grâce à l'insulinothérapie intensifiée, peuvent voir disparaître certains ou tous les symptômes précurseurs de l'hypoglycémie et doivent donc en être informés. La modification ou la diminution des symptômes précurseurs de l'hypoglycémie peut également survenir chez les patients présentant un diabète de longue durée, une neuropathie diabétique ou prenant des médicaments tels que les bêta-bloquants. 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 pouvant aller jusqu'à la mort.

Le traitement par insuline humaine peut provoquer la formation d'anticorps, mais leurs titres sont inférieurs à ceux sous insuline animale purifiée.

Les besoins en insuline peuvent changer de façon significative en cas de maladies des glandes surrénales, hypophysaire ou thyroïdienne et d'insuffisance rénale ou hépatique.

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

L'adaptation posologique peut être nécessaire si le patient modifie l'intensité de son activité physique ou modifie son régime alimentaire habituel.

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.

Association d'insuline humaine 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 d'insuffisance cardiaque. Ceci devrait être pris en compte dans le cas où un traitement associant la pioglitazone et l'insuline humaine est envisagé. Si cette association est faite, 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.

Instructions pour l'utilisation et la manipulation

Afin de prévenir la transmission éventuelle de maladies, chaque cartouche doit être utilisée uniquement par un seul patient, même si l'aiguille fixée sur le dispositif d'administration est remplacée.

Stylos à utiliser avec les cartouches d'Humuline NPH

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

Traçabilité

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

Excipients

Ce médicament contient moins d'1 mmol (23 mg) de sodium par dose, et peut donc être considéré comme « sans sodium ».

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

Il est connu qu'un certain nombre de médicaments interagissent avec le métabolisme du glucose ; c'est pourquoi le médecin doit être consulté en cas de prise simultanée d'autres médicaments avec de l'insuline humaine (voir rubrique 4.4). Le médecin doit donc considérer toute possibilité d'interaction et doit toujours demander à ses patients s'ils prennent d'autres médicaments.

Les besoins en insuline peuvent être augmentés par les substances à effet hyperglycémiant, telles que les glucocorticoïdes, les hormones thyroïdiennes, l'hormone de croissance, le danazol ou les bêta₂-sympathicomimétiques (tels que ritodrine, salbutamol, terbutaline), thiazides.

Les besoins en insuline peuvent être diminués en présence de substances à effet hypoglycémiant, telles que les hypoglycémiantes oraux (ADO), les salicylés (par exemple l'acide acétylsalicylique), certains antidépresseurs (les inhibiteurs de la monoamine oxydase), certains inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IECA) (captopril, enalapril), les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II, les bêtabloquants non sélectifs et l'alcool.

Les analogues de somatostatine (l'octréotide, le lanréotide) peuvent augmenter et diminuer les besoins en insuline.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

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 durée de 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.

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 pour éviter une hypoglycémie avant de conduire, en particulier chez ceux chez qui les symptômes précurseurs d'hypoglycémie sont absents ou diminués, ou chez ceux qui ont de fréquents épisodes d'hypoglycémie. La capacité à conduire un véhicule doit être réévaluée dans ces circonstances.

4.8 Effets indésirables

L'hypoglycémie est l'effet indésirable le plus fréquent lors du traitement insulinaire chez le patient diabétique. L'hypoglycémie sévère peut entraîner la perte de connaissance allant, dans des cas extrêmes, jusqu'à la mort. Aucune fréquence spécifique d'hypoglycémie n'est donnée étant donné que l'hypoglycémie résulte à la fois de la dose d'insuline et d'autres facteurs tels le régime alimentaire et l'intensité de l'activité physique du patient.

Une allergie locale est un symptôme fréquent ($\geq 1/100$ à $< 1/10$). Une rougeur, un œdème et des démangeaisons peuvent se manifester au point d'injection. Cette réaction disparaît habituellement en quelques jours, voire quelques semaines. Dans certains cas, ces réactions peuvent être liées 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 systémique, qui est très rare ($< 1/10.000$) mais potentiellement plus grave, correspond à une allergie généralisée 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 des sueurs. Les cas sévères d'allergie généralisée peuvent menacer le pronostic vital. Dans les rares cas d'allergie sévère à Humuline, un traitement doit être instauré immédiatement. Un changement d'insuline ou une désensibilisation peut être nécessaire.

Une lipodystrophie au site d'injection est un symptôme peu fréquent ($\geq 1/1.000$ à $< 1/100$).

Affections de la peau et du tissu sous-cutané : Fréquence «indéterminée» : Amyloïdose cutanée.

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).

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

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 insulinaire. 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'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 ou d'autres produits sucrés.

Une hypoglycémie modérément sévère peut être corrigée par l'administration intramusculaire ou sous-cutanée de glucagon, suivie d'une prise orale d'hydrates de carbone lorsque le patient sera suffisamment rétabli. Les patients qui ne répondent pas au glucagon peuvent 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 pas de glucagon disponible ou si le patient n'y répond pas, on injectera du sérum glucosé par voie intraveineuse. Dès que le patient aura repris connaissance, un repas lui sera donné.

Un apport prolongé d'hydrates de carbone ainsi qu'un monitoring peuvent s'avérer nécessaires car l'hypoglycémie peut survenir après une guérison clinique apparente.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Insulines et analogues pour injection, à action intermédiaire, code ATC : A10A C01.

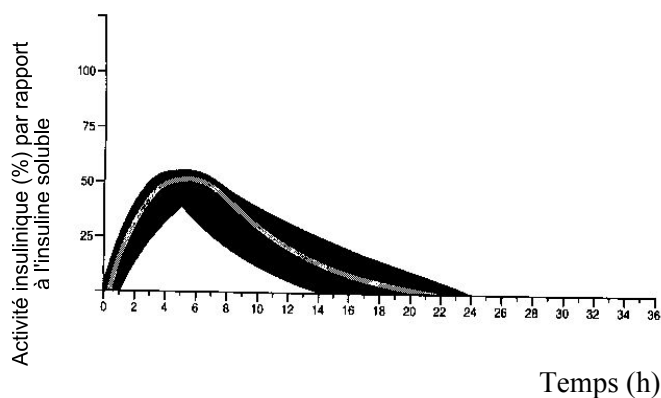
Humuline NPH est une préparation d'insuline d'action intermédiaire.

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

De plus, les insulines possèdent plusieurs actions anaboliques et anticataboliques 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 glycogénolyse, de la néoglucogénèse, de la cétogénèse, de la lipolyse, du catabolisme protéique et de l'élimination des acides aminés.

Le profil d'activité-type (courbe d'utilisation du glucose) après injection sous-cutanée est représenté sur la courbe ci-dessous par la ligne épaisse. Les variations en durée et/ou intensité d'activité de l'insuline chez les patients sont représentées par la zone sombre. La variabilité individuelle dépendra de facteurs tels que la dose, le site d'injection, la température et l'activité physique du patient.

HUMULINE NPH



5.2 Propriétés pharmacocinétiques

La pharmacocinétique de l'insuline ne constitue pas un reflet de l'action métabolique de cette hormone. Il est donc plus approprié d'examiner les courbes correspondant à l'utilisation du glucose (cf. ci-dessus) afin de déterminer l'activité de l'insuline.

5.3 Données de sécurité préclinique

Humuline est une insuline humaine produite à partir d'un ADN d'origine recombinante. Aucun effet secondaire grave n'a été observé lors des études toxicologiques menées à court et à moyen terme, et aucun potentiel mutagène n'a été mis en évidence dans une série de tests de toxicité génétique réalisés *in vitro* et *in vivo*.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Métacrésol
glycérol
phénol
sulfate de protamine
phosphate de sodium dibasique $7H_2O$
oxyde de zinc
eau pour préparations injectables.

Peuvent être utilisés pour ajuster le pH : acide chlorhydrique et/ou hydroxyde de sodium.

6.2 Incompatibilités

Les préparations d'Humuline ne peuvent pas être mélangées avec des insulines humaines produites par d'autres fabricants ni avec des insulines d'origine animale.

6.3 Durée de conservation

Cartouche non utilisée

3 ans.

Après insertion de la cartouche

28 jours.

6.4 Précautions particulières de conservation

Cartouche non utilisée

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

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

Après insertion de la cartouche

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

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

3 ml de suspension dans une cartouche (verre de type I) et sertie par un bouchon (caoutchouc) avec d'un côté une tête de piston et de l'autre une capsule ronde.

Boîte de 5 ou 10.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

Ne pas réutiliser les aiguilles. N'utiliser les aiguilles qu'une fois. Eliminer l'aiguille de manière responsable. Les jeter de manière à ne pas provoquer d'accident. Les aiguilles et les stylos ne doivent pas être partagés. Les cartouches peuvent être utilisées jusqu'à ce qu'elles soient vides, puis doivent être convenablement jetées. Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

Instructions pour l'utilisation et la manipulation

Afin de prévenir la transmission éventuelle de maladies, chaque cartouche doit être utilisée uniquement par un seul patient, même si l'aiguille fixée sur le dispositif d'administration est remplacée.

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

a) Préparation d'une dose

Immédiatement avant utilisation, faire rouler 10 fois entre la paume des mains les cartouches contenant Humuline NPH, et les renverser 10 fois à 180° afin de remettre l'insuline en suspension, jusqu'à ce que la solution 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 en verre 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 floculations ou si des particules blanches restent collées au fond ou sur les parois de la cartouche, lui donnant un aspect givré.

Les cartouches ne sont pas conçues pour la réalisation d'un mélange avec d'autres insulines. Les cartouches vides ne peuvent être réutilisées.

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.

b) Injection d'une dose

Injecter la dose correcte d'insuline en suivant les instructions de votre médecin ou de votre infirmier(ère).

Les points d'injection doivent varier afin de ne pas utiliser le même point d'injection plus d'une fois par mois environ.

Chaque boîte contient une notice d'information pour le patient avec des instructions pour pratiquer l'injection d'insuline.

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

ELI LILLY BENELUX S.A.
Rue du Marquis 1
1000 Bruxelles
Belgique

8. NUMERO D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

Humuline NPH Cartridge 100 UI/ml suspension injectable en cartouche:

Belgique :

BE464577

Luxembourg :

Numéro d'autorisation de mise sur le marché : 2007119591

Numéro national 5 cartouches : 0202491

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

Date de première autorisation : 10/2014.

Date de dernier renouvellement : 03/2019.

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

10/2024

Date d'approbation : 11/2024