

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DÉNOMINATION DU MEDICAMENT

HUMULIN R U-500 KWIKPEN, solution pour injection sous-cutanée

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque millilitre contient 500 unités d'insuline humaine concentrée biosynthétique.

1 stylo prérempli contient 3 ml correspondant à 1 500 unités d'insuline humaine produite dans *Escherichia coli* par la technique de l'ADN recombinant.

HUMULIN R U-500 KWIKPEN permet un réglage par incréments de 5 unités d'insuline et délivre une dose maximum de 300 U par injection.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Solution injectable en stylo prérempli.

HUMULIN R U-500 KWIKPEN est une solution aqueuse stérile, limpide et incolore d'insuline humaine.

4. DONNÉES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

Indications

- Diabète Insulino Dépendant avec insulino résistance sévère
- En cas d'échec à Umuline Rapide 100 U/ml

Limitation d'utilisation

La sécurité et l'efficacité d'HUMULIN R U-500 KWIKPEN utilisée en combinaison avec d'autres insulines n'ont pas été déterminées.

La sécurité et l'efficacité d'HUMULIN R U-500 KWIKPEN administrée par perfusion sous-cutanée continue n'ont pas été déterminées.

4.2. Posologie et mode d'administration

Posologie

La posologie est déterminée par le médecin, selon les besoins du patient, les résultats de la surveillance de la glycémie et l'objectif de contrôle glycémique.

HUMULIN R U-500 KWIKPEN doit être administrée deux ou trois fois par jour et approximativement 30 minutes avant les repas.

Des ajustements de la posologie peuvent être nécessaires en cas de modification de l'activité physique, des habitudes alimentaires (par exemple selon la teneur en macronutriments ou le moment de la prise alimentaire), des changements dans la fonction hépatique ou rénale, des modifications des médicaments prescrits ou en cas de maladie grave, afin de minimiser les risques d'hypoglycémie ou d'hyperglycémie.

Mode d'administration

Voie sous-cutanée.

HUMULIN R U-500 KWIKPEN est destinée à être injectée par voie sous-cutanée. Elle ne doit pas être injectée par voie intraveineuse ou intramusculaire en raison d'un risque de surdosage.

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. Ne pas injecter dans les zones de lipodystrophie ou d'amylose cutanée localisée.

Lors de l'injection d'HUMULIN R U-500 KWIKPEN, 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 éduqués sur l'utilisation appropriée et la technique d'injection avant d'initier HUMULIN R U- 500, afin de réduire les risques d'erreurs d'administration et les erreurs de dosage.

Pour éviter de graves erreurs de dosage, expliquer au patient comment s'administrer correctement la dose prescrite d'HUMULIN R U-500 KWIKPEN, et confirmer que le patient a correctement compris ces instructions et peut correctement s'administrer la dose d'HUMULIN R U-500 KWIKPEN prescrite (voir rubriques 4.4 et 6.6).

Aucune conversion n'est nécessaire, la fenêtre de dose indique le nombre d'unités à injecter.

Ne pas transférer la solution du stylo prérempli dans une seringue pour réaliser l'injection, cela pourrait entraîner un surdosage et une hypoglycémie sévère.

Il est recommandé d'avertir les patients de toujours vérifier l'étiquette de l'insuline avant chaque injection pour s'assurer qu'ils utilisent la bonne insuline.

Vérifier visuellement l'apparence d'HUMULIN R U-500 KWIKPEN. Utiliser la solution que si elle apparaît claire, incolore et sans particules.

NE PAS diluer ou mélanger HUMULIN R U-500 KWIKPEN avec d'autres insulines.

Utilisez le stylo prérempli avec prudence chez les patients présentant une déficience visuelle qui pourraient se fier aux clics audibles du stylo pour paramétrer leur dose.

Populations particulières

Population pédiatrique

L'efficacité et la sécurité d'utilisation d'HUMULIN R U-500 KWIKPEN chez les enfants atteints de diabète et nécessitant plus de 200 unités d'insuline par jour pour améliorer le contrôle glycémique ont été démontrées. L'utilisation d'HUMULIN R U-500 KWIKPEN dans cette indication est justifiée par des données issues d'études menées avec d'autres insulines humaines chez une population pédiatrique atteinte de diabète de type 1 et d'études menées chez des adultes diabétiques. Les précautions d'utilisation d'HUMULIN R U-500 KWIKPEN sont applicables pour l'utilisation chez l'enfant. Comme chez l'adulte, la dose d'HUMULIN R U-500 KWIKPEN doit être individualisée en fonction des besoins métaboliques et des résultats des analyses glycémiques fréquentes.

Patients âgés

Les effets de l'âge sur la pharmacocinétique et la pharmacodynamique d'HUMULIN R U-500 KWIKPEN n'ont pas été étudiés. Il faut être prudent lors de l'administration d'HUMULIN R U-500 KWIKPEN chez les patients âgés. Chez ces patients, la dose initiale, les paliers d'augmentation de la dose et la dose d'entretien doivent être déterminés avec prudence pour éviter des hypoglycémies.

Insuffisance rénale

Des contrôles glycémiques fréquents et une diminution de la dose d'insuline peuvent être nécessaires chez les patients insuffisants rénaux.

Insuffisance hépatique

Des contrôles glycémiques fréquents et une diminution de la dose d'insuline peuvent être nécessaires chez les patients insuffisants hépatiques.

4.3. Contre-indications

Ne pas utiliser durant des épisodes d'hypoglycémie.

Ne pas utiliser chez les patients présentant une hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

HUMULIN R U-500 KWIKPEN ne doit jamais être injectée par voie intraveineuse ou par voie intramusculaire.

4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Il est indispensable de contrôler fréquemment la glycémie, la glycosurie, l'hémoglobine glyquée et la cétonurie. Le traitement par insuline humaine peut provoquer la formation d'anticorps.

Afin de prévenir la transmission éventuelle de maladies et d'agents pathogènes transmissibles par le sang, chaque stylo prérempli doit être utilisé uniquement par un seul patient, même si l'aiguille est changée. Les aiguilles ne doivent jamais être partagées.

Adaptation de la posologie

Tout changement d'insuline doit être fait avec précaution et sous surveillance médicale, avec une augmentation de la fréquence des contrôles glycémiques. Des changements de pureté, de concentration, de marque (fabricant), de type (RAPIDE, NPH, insuline pré-mélangée), et/ou de méthode de fabrication peuvent affecter le contrôle glycémique et provoquer une hypoglycémie ou une hyperglycémie, et rendre nécessaire une modification de posologie.

Cette préparation d'insuline contient 500 unités d'insuline dans chaque millilitre. Les patients doivent être informés au sujet de leur dose, mode et fréquence d'administration et il doit leur être rappelé que cette formulation nécessite l'administration d'un volume de solution plus petit que lors de l'utilisation d'une formulation moins concentrée. Une extrême prudence doit être respectée dans la mesure de la dose car un surdosage accidentel peut entraîner une hypoglycémie dont le pronostic peut être fatal. Des conséquences graves peuvent survenir si cette préparation d'insuline n'est pas utilisée sous surveillance médicale stricte. Voir rubrique 4.8 pour plus d'informations sur le risque d'hypoglycémie.

Chaque patient présentant une insulino-résistance traitée par HUMULIN R U-500 KWIKPEN pour le contrôle de son diabète doit être placé sous surveillance médicale rapprochée jusqu'à ce que la dose adaptée soit déterminée. La réponse varie selon les patients. Certains patients peuvent être contrôlés par une dose unique par jour, d'autres nécessiteront 2 ou 3 injections par jour. La plupart des patients montrant une faible sensibilité à l'insuline, des variations mineures de la posologie peuvent être faites sans que cela produise des symptômes indésirables de surdosage insulinique.

HUMULIN R U-500 KWIKPEN n'étant pas équivalente ni interchangeable avec les autres insulines, l'instauration du traitement par HUMULIN R U-500 KWIKPEN peut nécessiter de changer la posologie par rapport aux insulines précédemment utilisées et doit être fait sous surveillance médicale rapprochée.

L'utilisation de posologies mal adaptées ou l'arrêt du traitement, en particulier chez les diabétiques insulino-dépendants, peuvent entraîner une hyperglycémie et une acido-cétose diabétique dont le pronostic peut être fatal.

Un ajustement des traitements anti-diabétiques oraux peut être nécessaire pour les patients atteints de diabète de type 2.

Variation des besoins en insuline

Les besoins en insuline peuvent changer de façon significative en cas de maladies surrénalienne, 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, des habitudes alimentaires (par exemple la teneur en macronutriments ou le moment de la prise alimentaire) ou en cas de changements dans la fonction hépatique ou rénale, de modification des médicaments prescrits ou en cas de maladie grave, afin de minimiser les risques d'hypoglycémie ou d'hyperglycémie).

Les modifications du traitement par insuline doivent se faire sous surveillance médicale étroite et en augmentant la fréquence des contrôles glycémiques.

Hypoglycémie, hyperglycémie et décès dus à des erreurs de dosage

Des erreurs médicamenteuses impliquant HUMULIN R U-500 KWIKPEN ont été rapportées. Elles ont conduit à la survenue d'hyperglycémies, d'hypoglycémies et de décès. La plupart de ces erreurs étaient dues à des erreurs de délivrance, de prescription ou d'administration. Il convient d'être vigilant à chacune de ces étapes pour prévenir ces erreurs.

Hypoglycémie

L'hypoglycémie est l'effet indésirable le plus fréquent associé aux insulines, y compris HUMULIN R U-500.

Comme avec d'autres préparations d'insuline humaine, l'administration d'HUMULIN R U-500 KWIKPEN peut entraîner des réactions hypoglycémiques. Il s'agit de l'un des effets indésirables les plus fréquents lors du traitement insulinique chez le patient diabétique.

Aucune fréquence spécifique des hypoglycémies ne peut être donnée car l'hypoglycémie résulte à la fois de la dose d'insuline et d'autres facteurs, tels que l'alimentation (par exemple la teneur en macronutriments ou le moment de la prise alimentaire), l'activité physique du patient ou des modifications des traitements concomitants (voir rubrique 4.5).

Des hypoglycémies tardives peuvent apparaître 18 à 24 heures après une injection d'HUMULIN R U-500 KWIKPEN. Par conséquent, les patients doivent être soigneusement surveillés, et un traitement rapide de l'hypoglycémie devra être entrepris par administration de glucose par voie orale ou voie intraveineuse ou par injection de glucagon selon la sévérité de l'épisode hypoglycémique.

Les patients et leurs aidants doivent être en mesure de reconnaître et de prendre en charge un épisode d'hypoglycémie. L'autocontrôle de la glycémie est essentiel dans la gestion et la prévention de l'hypoglycémie. Chez les patients présentant un risque élevé d'hypoglycémie et ceux dont la perception des symptômes de l'hypoglycémie est réduite, il est recommandé d'augmenter la fréquence des contrôles glycémiques.

Une hypoglycémie légère ou modérée peut être maîtrisée en consommant des aliments ou boissons sucrés. Les patients doivent toujours avoir sur eux une source de sucre rapide, tels que des bonbons ou des comprimés de glucose.

L'hypoglycémie lors de l'utilisation d'HUMULIN R U-500 KWIKPEN peut être prolongée et sévère et peut entraîner la perte de connaissance allant dans des cas extrêmes jusqu'au décès.

L'hypoglycémie peut survenir soudainement et les symptômes peuvent différer d'un patient à un autre. Elle peut être associée à une apathie, une confusion, des palpitations, des céphalées, des sueurs et des vomissements.

Les capacités de concentration et le temps de réaction peuvent être altérées, ce qui peut mettre le patient et les autres personnes en danger dans des situations à risque où ces capacités sont

importantes (par exemple en conduisant ou en utilisant des machines).

Les symptômes d'alerte précoces de l'hypoglycémie peuvent être différents ou moins prononcés dans certaines conditions, comme un diabète de longue durée, une neuropathie diabétique, la prise de traitements tels que les bêta-bloquants (voir rubrique 4.5), un changement d'insuline, une intensification du traitement du diabète ou chez des patients présentant des hypoglycémies récurrentes.

Le moment où survient l'hypoglycémie reflète généralement le profil d'action dans le temps de la formulation d'insuline administrée. Comme pour toutes les préparations d'insuline, la durée de l'effet hypoglycémiant d'HUMULIN R U-500 KWIKPEN peut varier d'un individu à l'autre ou à différents moments chez un même individu et dépend de nombreux facteurs, notamment la zone d'injection ainsi que l'irrigation sanguine du site d'injection et la température.

Les patients atteints d'insuffisance rénale ou hépatique peuvent présenter un risque accru d'hypoglycémie.

Hyperglycémie

Une hyperglycémie a été rapportée après des injections répétées d'insuline dans des zones atteintes de lipodystrophie ou d'amylose cutanée localisée, et un changement soudain du site d'injection (vers une zone non affectée) a été associé à une hypoglycémie.

Réactions d'hypersensibilité

Une allergie grave et généralisée, menaçant le pronostic vital, y compris un choc anaphylactique, peut survenir avec les insulines, dont HUMULIN R U-500 KWIKPEN. En cas d'apparition d'une réaction d'hypersensibilité, arrêter le traitement par HUMULIN R U-500 KWIKPEN, traiter le patient selon les habitudes de soins et le surveiller jusqu'à ce que les symptômes et les signes disparaissent (voir rubrique 4.8).

Hypokaliémie

Les insulines, dont HUMULIN R U-500 KWIKPEN, provoquent un déplacement du potassium de l'espace extracellulaire vers l'espace intracellulaire, et peuvent induire une hypokaliémie. Une hypokaliémie non traitée peut provoquer des paralysies respiratoires, une arythmie ventriculaire, et peut être fatale. Utiliser HUMULIN R U-500 KWIKPEN avec précaution chez les patients à risque d'hypokaliémie (par exemple les patients prenant des médicaments abaissant le taux de potassium, les patients prenant des médicaments sensibles aux concentrations sériques de potassium).

Rétention d'eau et insuffisance cardiaque en cas d'utilisation concomitante avec des agonistes PPAR-gamma

Les thiazolidinédiones (TZD), qui sont des agonistes des récepteurs gamma-activés par les proliférateurs de peroxyosomes (PPAR γ), peuvent provoquer une rétention d'eau liée à la dose, lorsqu'ils sont utilisés de façon concomitante avec une insuline. La rétention d'eau peut provoquer ou exacerber une insuffisance cardiaque. Les signes et symptômes d'une insuffisance cardiaque doivent être recherchés chez les patients traités par insuline, dont HUMULIN R U-500 KWIKPEN, et par un agoniste PPAR γ . Dans le cas où une insuffisance cardiaque apparaît, le patient doit être pris en charge selon les habitudes de soins, et un arrêt ou une diminution de la posologie de l'agoniste PPAR γ doit être envisagée.

Erreurs de dosage

Erreurs de délivrance

Informez les patients de toujours inspecter le stylo prérempli d'insuline pour confirmer que l'insuline

dispensée est conforme à la prescription du médecin. Les visuels du stylo prérempli et de la boîte d'HUMULIN R U-500 KWIKPEN sont présentés ci-après.



Erreurs de prescription

La dose prescrite d'HUMULIN R U-500 KWIKPEN doit toujours être exprimée en unités d'insuline.

Erreurs d'administration

Informez les patients de toujours vérifier l'étiquette du stylo d'insuline avant chaque injection.

Informez le patient de prévenir les professionnels de santé de l'hôpital de la dose d'HUMULIN R U-500 prescrite au cas où il serait hospitalisé.

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 disponibles n'ont pas établi de lien entre l'utilisation d'insuline humaine durant la grossesse et des anomalies congénitales majeures, des fausses couches ou des conséquences néfastes pour la mère ou l'enfant. Ces données proviennent d'études présentant des limites méthodologiques, notamment l'absence d'étude en aveugle, des méthodes ou une randomisation peu claires, et des groupes de patients de faible effectif.

Aucune étude sur la reproduction et la fertilité n'a été menée chez les animaux.

Le risque de malformations congénitales majeures est estimé entre 6 et 10% chez les femmes souffrant de diabète pré-gestationnel avec un taux de HbA1c > 7%, et peut atteindre de 20 à 25% chez les femmes avec un taux de HbA1c > 10%. Le risque de fausses couches n'est pas connu.

Il est essentiel de maintenir un bon équilibre glycémique chez la patiente traitée par l'insuline (diabète insulino-dépendant ou gestationnel) durant la grossesse. Les besoins en insuline diminuent habituellement au cours du premier trimestre, augmentent au cours des deuxième et troisième trimestres, puis diminuent rapidement après l'accouchement.

Les patientes diabétiques doivent informer leur médecin si elles sont enceintes ou si elles envisagent une grossesse.

Il existe des risques pour la mère et le fœtus lorsque le diabète est mal contrôlé durant la grossesse. Une surveillance attentive de la glycémie ainsi que de l'état de santé général est primordiale pendant la grossesse chez les patientes diabétiques. Un diabète mal contrôlé durant la grossesse augmente le risque pour la mère d'apparition d'acidocétose diabétique, de prééclampsie, d'avortements spontanés, d'accouchement prématuré et de complications lors de l'accouchement. Un diabète mal contrôlé augmente également le risque de malformations congénitales majeures, de mortinaissance et de morbidité liée à la macrosomie.

Allaitement

HUMULIN R U-500 KWIKPEN doit être administrée avec prudence chez les femmes qui allaitent. Les patientes diabétiques qui allaitent peuvent nécessiter une adaptation de la dose d'insuline, de leur régime alimentaire ou des deux.

Les données publiées dans la littérature suggèrent que les produits à base d'insuline humaine exogène, y compris HUMULIN R U-500 KWIKPEN, sont transférés dans le lait maternel. Aucun effet indésirable n'a été signalé chez les nourrissons allaités dans la littérature. Il n'existe aucune donnée sur les effets des produits à base d'insuline humaine exogène, y compris HUMULIN R U-500 KWIKPEN, sur la production de lait. Les avantages du lait maternel pour le développement et la santé doivent être pris en compte, ainsi que les besoins cliniques de la mère en HUMULIN R U-500 KWIKPEN et les effets indésirables potentiels de HUMULIN R U-500 KWIKPEN ou de la maladie sous-jacente de la mère sur l'enfant allaité.

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 le patient 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 ceux chez qui les symptômes précurseurs d'hypoglycémie sont absents ou diminués ou ceux qui ont de fréquents épisodes d'hypoglycémie. La capacité à conduire un véhicule doit être réévaluée dans ces circonstances.

4.8. Effets indésirables

Les effets indésirables suivants sont également abordés rubrique 4.4 Mises en garde et précautions d'emploi :

- Hypoglycémie
- Hypersensibilité
- Hypokaliémie

Les autres effets indésirables cités ci-dessous ont été identifiés lors de l'utilisation post-autorisation d'HUMULIN R U-500. Ces réactions étant rapportées de façon volontaire par une population de taille incertaine, il n'est pas toujours possible d'estimer de façon fiable leur fréquence d'apparition ou d'établir une relation de cause à effet avec le traitement.

Hypoglycémie

L'hypoglycémie est l'effet indésirable le plus fréquent associé aux insulines, y compris HUMULIN R U-500.

Comme avec d'autres préparations d'insuline humaine, l'administration d'HUMULIN R U-500 KWIKPEN peut entraîner des réactions hypoglycémiques. Il s'agit de l'un des effets indésirables les plus fréquents lors du traitement insulinique chez le patient diabétique.

Aucune fréquence spécifique des hypoglycémies ne peut être donnée car l'hypoglycémie résulte à la fois de la dose d'insuline et d'autres facteurs, tels que l'alimentation (par exemple la teneur en macronutriments ou le moment de la prise alimentaire), l'activité physique du patient ou des modifications des traitements concomitants (voir rubrique 4.5).

Des hypoglycémies tardives peuvent apparaître 18 à 24 heures après une injection d'HUMULIN R U-500 KWIKPEN. Par conséquent, les patients doivent être soigneusement surveillés, et un traitement rapide de l'hypoglycémie devra être entrepris par administration de glucose par voie orale ou voie intraveineuse ou par injection de glucagon selon la sévérité de l'épisode hypoglycémique.

Les patients et leurs aidants doivent être en mesure de reconnaître et de prendre en charge un épisode d'hypoglycémie. L'autocontrôle de la glycémie est essentiel dans la gestion et la prévention de l'hypoglycémie. Chez les patients présentant un risque élevé d'hypoglycémie et ceux dont la perception des symptômes de l'hypoglycémie est réduite, il est recommandé d'augmenter la fréquence des contrôles glycémiques.

Une hypoglycémie légère ou modérée peut être maîtrisée en consommant des aliments ou boissons sucrés. Les patients doivent toujours avoir sur eux une source de sucre rapide, tels que des bonbons ou des comprimés de glucose.

L'hypoglycémie lors de l'utilisation d'HUMULIN R U-500 KWIKPEN peut être prolongée et sévère et peut entraîner la perte de connaissance allant dans des cas extrêmes jusqu'au décès.

L'hypoglycémie peut survenir soudainement et les symptômes peuvent différer d'un patient à un autre. Elle peut être associée à une apathie, une confusion, des palpitations, des céphalées, des sueurs et des vomissements.

Les capacités de concentration et le temps de réaction peuvent être altérés, ce qui peut mettre le patient et les autres personnes en danger dans des situations à risque où ces capacités sont importantes (par exemple en conduisant ou en utilisant des machines).

Les symptômes d'alerte précoces de l'hypoglycémie peuvent être différents ou moins prononcés dans certaines conditions, comme un diabète de longue durée, une neuropathie diabétique, la prise de traitements tels que les bêta-bloquants (voir rubrique 4.5), un changement d'insuline, une intensification du traitement du diabète ou chez des patients présentant des hypoglycémies récurrentes.

Le moment où survient l'hypoglycémie reflète généralement le profil d'action dans le temps de la formulation d'insuline administrée. Comme pour toutes les préparations d'insuline, la durée de l'effet

hypoglycémiant d'HUMULIN R U-500 KWIKPEN peut varier d'un individu à l'autre ou à différents moments chez un même individu et dépend de nombreux facteurs, notamment la zone d'injection ainsi que l'irrigation sanguine du site d'injection et la température.

Les patients atteints d'insuffisance rénale ou hépatique peuvent présenter un risque accru d'hypoglycémie.

Hyperglycémie

Une hyperglycémie a été rapportée après des injections répétées d'insuline dans des zones atteintes de lipodystrophie ou d'amylose cutanée localisée, et un changement soudain du site d'injection (vers une zone non affectée) a été associé à une hypoglycémie.

Acidose diabétique

L'hyperglycémie peut entraîner une acidocétose diabétique.

Hypokaliémie

Les insulines, dont HUMULIN R U-500 KWIKPEN, peuvent induire une hypokaliémie. Une hypokaliémie non traitée peut provoquer des paralysies respiratoires, une arythmie ventriculaire, et peut être fatale.

Lipodystrophie

Une utilisation à long terme d'insuline, dont HUMULIN R U-500 KWIKPEN, peut provoquer une lipodystrophie aux sites d'injection répétées. La lipodystrophie comprend la lipohypertrophie (épaississement du tissu adipeux) et la lipoatrophie (diminution de l'épaisseur du tissu adipeux). Alternier entre différents sites d'injection dans la même zone pour réduire le risque d'apparition d'une lipodystrophie (voir rubrique 4.2 mode d'administration).

Une lipodystrophie au site d'injection apparaît peu fréquemment (1/1 000 à < 1/100).

Amylose cutanée localisée

Des cas d'amylose cutanée localisée au site d'injection ont été rapportés. Une hyperglycémie peut survenir lors d'injections répétées d'insuline dans des zones d'amylose cutanée localisée ; au contraire une hypoglycémie peut survenir lors d'un changement soudain du site d'injection.

Allergie à l'insuline

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 disparaît habituellement en quelques jours voire quelques semaines. Dans certains cas, ces réactions locales 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 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 HUMULIN R U500, un traitement doit être instauré immédiatement. Un changement d'insuline ou une désensibilisation peut être nécessaire.

Des allergies généralisées graves, mettant en jeu le pronostic vital peuvent survenir avec l'insuline, y compris HUMULIN R U-500 KWIKPEN, comme un choc anaphylactique, des réactions cutanées généralisées, un rash, un angioœdème, un bronchospasme, une hypotension et un choc.

Œdèmes

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

Réactions au site d'injection

Des réactions au site d'injection peuvent survenir, comme des hématomes, des douleurs, des hémorragies, des érythèmes, des nodules, des gonflements, des décolorations, un prurit, une chaleur et l'apparition d'une masse au site d'injection.

Prise de poids

Une prise de poids peut survenir au cours du traitement par insuline, y compris HUMULIN R U-500 KWIKPEN, et est liée aux effets anaboliques de l'insuline.

Immunogénicité

Comme pour tous les traitements peptidiques, l'administration d'insuline peut conduire à la formation d'anticorps anti-insuline. La présence d'anticorps affectant l'efficacité clinique peut nécessiter des adaptations de la posologie pour corriger l'impact sur l'équilibre glycémique. L'incidence de la formation d'anticorps avec HUMULIN R U-500 est inconnue.

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté selon les modalités décrites dans le protocole d'utilisation thérapeutique et de recueil des informations.

4.9. Surdosage

Il n'existe aucune définition spécifique du surdosage insulinique. En effet, la glycémie résulte d'interactions complexes entre les concentrations d'insuline, la disponibilité du glucose et d'autres facteurs métaboliques. L'hypoglycémie peut résulter d'un excès d'insuline par rapport à l'apport alimentaire et à la dépense énergétique. Une administration en excès d'insuline peut provoquer une hypoglycémie et une hypokaliémie.

L'hypokaliémie doit être corrigée de manière appropriée. 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. Des ajustements de la posologie, des adaptations du rythme des repas, ou la pratique d'une activité sportive peuvent être nécessaires.

Une hypoglycémie modérément sévère avec coma, perte de connaissance ou troubles neurologiques peut être corrigée par l'administration intramusculaire ou sous-cutanée de glucagon ou par l'administration en intraveineuse d'une solution concentrée en glucose, suivie d'une prise orale d'hydrates de carbone lorsque le patient est suffisamment rétabli. Les patients qui ne répondent pas au glucagon doivent recevoir une solution de sérum glucosé par voie intraveineuse.

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 : Insulines et analogues pour injection, d'action rapide/insuline humaine, code ATC : A10AB01.

HUMULIN R U-500 KWIKPEN est une préparation d'insuline d'action rapide.

HUMULIN R U-500 KWIKPEN n'est pas modifiée par l'ajout d'un agent prolongeant sa durée d'action.

Cependant, l'expérience clinique a montré qu'elle a souvent un temps d'action similaire à une préparation d'insuline retard.

Elle agit rapidement, mais a une durée d'action relativement longue après une dose unique (jusqu'à 24 heures) par comparaison aux autres insulines ordinaires. Cet effet est lié à la forte concentration de la préparation.

Le profil d'action dans le temps de toute insuline peut varier considérablement selon les individus ou à différents moments chez le même individu. Comme avec toutes les préparations d'insuline, la durée d'action d'HUMULIN R U-500 KWIKPEN dépend de la dose, du site d'injection, du débit sanguin, de la température et de l'activité physique.

Mécanisme d'action

L'activité principale des insulines, dont HUMULIN R U-500 KWIKPEN, est la régulation du métabolisme glucidique. L'insuline diminue le glucose sanguin en stimulant la recapture du glucose périphérique par les muscles squelettiques et les tissus graisseux, et en inhibant la production de glucose hépatique. L'insuline inhibe aussi la lipolyse et la protéolyse, et augmente la synthèse protéique.

Effets pharmacodynamiques

Dans une étude de clamp euglycémique de 24 sujets sains obèses (IMC = 30-39 kg/m²), l'administration sous-cutanée de doses uniques d'HUMULIN R U-500 de 50 unités (0,4-0,6 unités/kg) et 100 unités (0,8-1,3 unités/kg) a conduit à des délais moyens de début d'action inférieurs à 15 minutes pour les 2 doses, et à une durée d'action moyenne de 21 heures (intervalle : 13-24 heures). Les caractéristiques de la cinétique d'action reflètent une activité à la fois prandiale et basale, conformément à l'expérience clinique. Cet effet a été attribué à la concentration élevée de la préparation.

La figure 1 doit être considérée comme une représentation graphique de référence, la cinétique d'action variant d'un individu à l'autre et chez un même individu. Le taux d'absorption de l'insuline et donc le début de l'activité est modifié par le site d'injection, les exercices et d'autres variables.

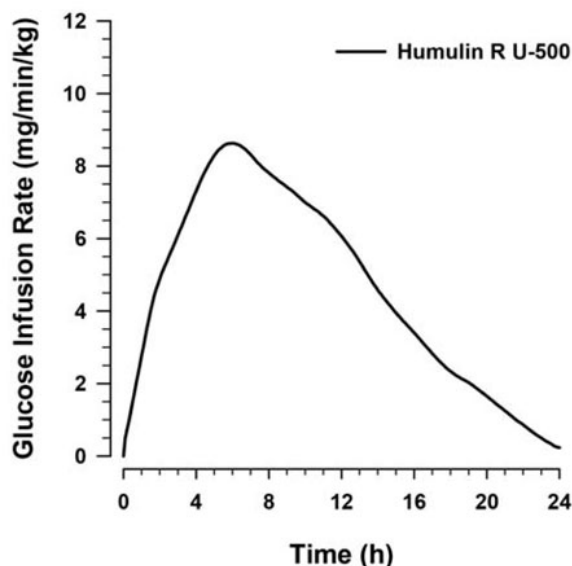


Figure 1: Activité moyenne de l'insuline en fonction du temps après une injection sous-cutanée d'une dose de 100 unités d'HUMULIN R U-500 chez des patients sains obèses.

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

Dans une étude de clamp euglycémique de 24 sujets sains obèses, le pic de concentration moyen d'insuline est apparu entre 4 heures (dose de 50 unités) et 8 heures (dose de 100 unités) (intervalle : 0,5-8 heures).

Biotransformation

L'absorption et la dégradation de l'insuline se font principalement au niveau du foie, des reins, des muscles et des adipocytes, le foie étant le principal organe impliqué dans la clairance de l'insuline.

Élimination

La demi-vie apparente moyenne après une administration sous-cutanée de doses uniques de 50 unités et 100 unités chez des sujets sains obèses (N ≥ 21) était approximativement de 4,5 heures (intervalle : 1,9-10 heures) pour HUMULIN R U-500.

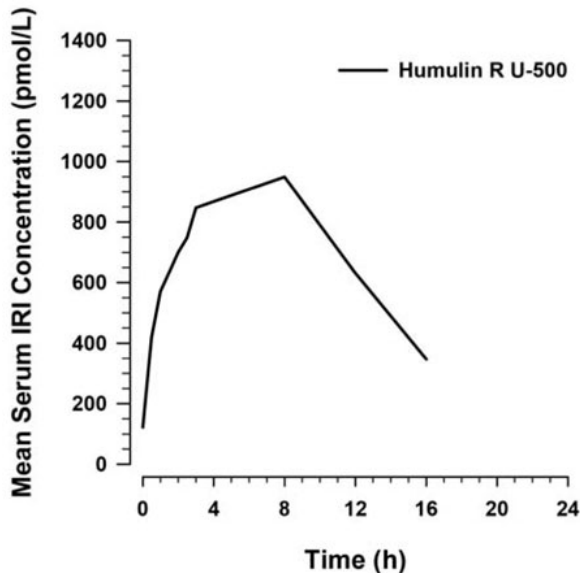


Figure 2: Concentrations sériques moyennes d'insuline en fonction du temps après une injection sous-cutanée d'une dose de 100 unités d'HUMULIN R U-500 chez des patients sains obèses.

5.3. Données de sécurité préclinique

Aucune étude de carcinogénicité et de fertilité n'a été réalisée avec HUMULIN R U-500 chez l'animal. L'insuline humaine biosynthétique ne s'est pas avérée génotoxique dans les tests *in vivo* et *in vitro*.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients

Glycérine, métacrésol, oxyde de zinc, eau pour préparations injectables.

Peuvent être utilisés pour ajuster le pH : hydroxyde de sodium et/ou acide chlorhydrique. Le pH est compris entre 7 et 7,8.

6.2. Incompatibilités

HUMULIN R U-500 KWIKPEN ne doit pas être mélangée avec des insulines produites par d'autres fabricants.

6.3. Durée de conservation

Stylos préremplis non ouverts et conservés au réfrigérateur (entre 2 et 8°C) : jusqu'à la date de péremption mentionnée sur l'emballage.

Stylos non ouverts et conservés à température ambiante (inférieure à 30°C) : 28 jours.

Après première utilisation du stylo et conservés à température ambiante (inférieure à 30°C) : 28 jours.
NE PAS CONSERVER AU REFRIGERATEUR LE STYLO APRES LA PREMIERE UTILISATION.

6.4. Précautions particulières de conservation

Le stylo prérempli d'insuline doit être conservé à l'abri de la chaleur et de la lumière.

Ne pas congeler. Ne pas utiliser un stylo prérempli qui aurait été congelé.

Ne pas utiliser HUMULIN R U-500 KWIKPEN après la date de péremption mentionnée sur l'étiquette et l'emballage après EXP. La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.

Ne pas injecter de l'insuline qui n'est pas limpide. Une coloration, un trouble ou une viscosité inhabituels indiquent une détérioration ou une contamination.

Non ouverts :

Le stylo prérempli doit être conservé au réfrigérateur (entre 2°C et 8°C) jusqu'à la date de péremption, mais pas au congélateur. Ne pas utiliser si le stylo a été congelé.

Si le stylo prérempli est conservé à température ambiante (inférieure à 30°C), le jeter après 28 jours.

Après première utilisation :

Le stylo prérempli doit être conservé à température ambiante (inférieure à 30°C). Le stylo doit être jeté 28 jours après son ouverture, même s'il contient encore de l'insuline.

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

Le conditionnement se présente sous forme d'une boîte de 2 stylos préremplis de 3 ml contenant chacun 1 500 unités d'insuline humaine.

Ne contient pas les aiguilles pour stylos injecteurs. Le KwikPen est compatible avec les aiguilles pour stylos injecteurs conformes aux spécifications de la norme ISO 11608-2.

6.6. Précautions particulières d'élimination et de manipulation

Des confusions accidentelles entre différents produits à base d'insuline ont été rapportées. Afin d'éviter les erreurs médicamenteuses entre HUMULIN R U-500 KWIKPEN et d'autres insulines, les patients doivent être informés qu'ils doivent systématiquement vérifier l'étiquette du produit avant chaque injection.

N'utiliser les aiguilles qu'une fois. Les jeter de manière à ne pas provoquer d'accident. Les aiguilles ne doivent pas être partagées.

Lorsque les stylos préremplis sont vides ou 28 jours après leur ouverture, ils doivent être convenablement jetés. Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

Les stylos préremplis contenant HUMULIN R U-500 KWIKPEN ne doivent être utilisés que si la solution est limpide, incolore, sans particules visibles et si elle a l'aspect de l'eau.

7. LABORATOIRE EXPLOITANT

INRESA

1 RUE JEAN MONNET

68870 BARTENHEIM

FRANCE

Tél : + 33 3 89 70 76 60

Fax : + 33 3 89 70 78 65

Mail : info@inresa.fr

8. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

03/2026

CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

Médicament soumis à prescription hospitalière réservée aux spécialistes en diabétologie et endocrinologie.