

ATU NOMINATIVE

PROTOCOLE D'UTILISATION THERAPEUTIQUE ET DE RECUEIL D'INFORMATIONS

HUMULIN R U-500, solution injectable Flacon

Insuline Humaine concentrée à 500 U/ml

10 juillet 2020

Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) ATU 143-147 Bd Anatole France 93285 Saint Denis Cedex mail : atu@ansm.sante.fr	Coordonnées du laboratoire exploitant INRESA 1 rue Jean Monnet 68870 Bartenheim Tél : + 33 (0)3 89 70 76 60 Fax : +33 (0)3 89 70 78 65 mail : info@inresa.fr
--	---

[Texte]

Table des matières

1	INTRODUCTION	4
1.1	Le médicament	4
1.2	Autorisation temporaire d'utilisation	4
1.2.1	Généralités	4
1.2.2	Le protocole d'utilisation thérapeutique et de recueil d'informations (PUT)	4
1.3	Information des patients	5
2	MODALITES PRATIQUES DE PRESCRIPTION, DE DELIVRANCE DU MEDICAMENT ET DE SUIVI DES PATIENTS	5
2.1	Rôle du médecin hospitalier prescripteur	5
2.1.1	Formalités pour l'obtention d'une ATU nominative	5
2.1.2	Suivi médical des patients	6
2.1.3	Arrêt de traitement	6
2.2	Rôle du pharmacien d'établissement de santé	7
2.3	Rôle de l'Agence Nationale de Sécurité du Médicaments et des Produits de Santé (ANSM)	7
2.4	Rôle du laboratoire INRESA	7
3	PHARMACOVIGILANCE	8
3.1	Rôle des professionnels de santé	8
3.1.1	Qui déclare ?	8
3.1.2	Que déclarer ?	8
3.1.3	Quand déclarer ?	8
3.1.4	Comment déclarer ?	9
3.1.5	A qui déclarer ?	9
3.2	Rôle des patients et/ou des associations de patients	9
3.3	Rôle du laboratoire INRESA	9
3.3.1	Transmission immédiate à l'ANSM des effets indésirables graves dont INRESA a connaissance	9
3.3.2	Transmission des rapports périodiques de synthèse	10
3.4	Rôle de l'ANSM	10
3.5	Rôle du CRPV désigné responsable du suivi national	10
	ANNEXES	11

1 INTRODUCTION

1.1 Le médicament

HUMULIN R REGULAR U-500 (HUMULIN R U-500) est une solution injectable en flacon contenant de l'insuline humaine ordinaire biosynthétique (produite dans *Escherichia coli* par la technique de l'ADN recombinant) concentrée à 500 unités/ml. Elle est utilisée dans le traitement des patients diabétiques présentant une insulino-résistance marquée.

HUMULIN R U-500 a une AMM uniquement aux Etats-Unis sous la forme d'un flacon autorisé depuis mars 1994 et commercialisé depuis janvier 1997 et d'un stylo pré-rempli (KwikPen™) autorisé depuis décembre 2015 et commercialisé depuis mars 2016.

HUMULIN R U-500 est disponible grâce à des programmes d'accès spécifiques dans différents pays : Canada, Royaume-Uni, Italie, Espagne, Afrique du Sud, Australie.

Depuis 2012, 4 études cliniques d'évaluation d'HUMULIN R U-500 (2 études pharmacologiques et 2 études d'efficacité-sécurité) ont été initiées par Lilly et ont inclus 780 patients.

1.2 Autorisation temporaire d'utilisation

1.2.1 Généralités

L'ATU dite "nominative" permet, avant l'obtention de l'AMM, une mise à disposition exceptionnelle de certains médicaments lorsqu'ils répondent aux critères définis au 2° du I de l'article L.5121-12 du Code de la Santé Publique (CSP) c'est-à-dire lorsque les conditions suivantes sont réunies :

- Ils sont destinés à traiter des patients nommément désignés qui ne peuvent participer à une recherche biomédicale ;
- Ils sont destinés à traiter des maladies graves ou rares ;
- Il n'existe pas de traitement approprié disponible sur le marché ;
- L'efficacité et la sécurité du médicament sont présumées en l'état des connaissances scientifiques ;
- Le médicament est susceptible de présenter un bénéfice réel ;
- La mise en œuvre du traitement ne peut pas être différée.

L'ATU nominative est autorisée, pour une durée limitée, par l'ANSM, à la demande du médecin prescripteur et est subordonnée à la mise en place d'un protocole d'utilisation thérapeutique et de recueil d'informations.

L'ATU, contrairement à un essai clinique, n'a pas pour objectif d'apporter une réponse sur l'efficacité du médicament mais bien de traiter des patients.

L'ATU peut être suspendue ou retirée si les conditions prévues ci-dessus ne sont plus remplies, ou pour des motifs de santé publique.

1.2.2 Le protocole d'utilisation thérapeutique et de recueil d'informations (PUT)

Ce médicament ne bénéficiant pas d'une AMM en France, son utilisation est soumise à une procédure de surveillance étroite de la part de l'ANSM, notamment en matière de pharmacovigilance. C'est pourquoi cette ATU nominative est accompagnée d'un protocole d'utilisation thérapeutique et de recueil d'informations, qui a été établi par l'ANSM en concertation avec le laboratoire LILLY France et repris par le laboratoire INRESA. Le protocole décrit :

1. Le suivi et la surveillance des patients traités : tous les patients recevant le traitement dans le cadre de cette ATU sont suivis et surveillés selon les modalités décrites par le protocole. L'ensemble des données de surveillance collectées par les prescripteurs sont recueillies et analysées par le laboratoire INRESA et transmises à l'ANSM selon une périodicité qu'elle fixe.

INRESA a l'obligation de transmettre à l'ANSM, tous les 36 mois, un rapport de synthèse sur cette ATU comportant l'ensemble des données recueillies notamment :

- Les caractéristiques des patients traités ;
- Les modalités effectives d'utilisation du médicament ;
- Les données d'efficacité et de pharmacovigilance, comprenant une synthèse de tous les effets indésirables ainsi que toute information utile sur la tolérance du médicament recueillie en France et à l'étranger pendant cette période, y compris les données de la littérature.

Un résumé de ce rapport, validé par l'ANSM, est transmis par le laboratoire aux prescripteurs et aux pharmaciens d'établissement de santé ayant dispensé le médicament ainsi qu'aux Centres Régionaux de Pharmacovigilance (CRPV) et aux Centres Anti Poison (CAP) pour information et est publié sur le site Internet de l'ANSM (www.ansm.sante.fr).

2. toute l'information pertinente sur l'utilisation de ce médicament afin d'en assurer un bon usage, avec notamment la note d'information destinée aux prescripteurs et les modalités d'information des patients sur le médicament et sur l'ATU

3. les modalités de dispensation du médicament et de surveillance des patients traités,

4. le rôle de tous les acteurs du présent dispositif.

Un exemplaire de ce protocole est remis par la firme à chacun des médecins prescripteurs et pharmaciens d'établissements de santé qui en fait la demande ainsi qu'aux CRPV et aux CAP. Il est, par ailleurs, disponible sur le site Internet de l'ANSM (www.ansm.sante.fr - rubrique ATU).

1.3 Information des patients

Préalablement à la mise en route du traitement, chaque patient, son représentant légal ou la personne de confiance qu'il a désignée, doit être informé par le prescripteur sur le médicament et sur les modalités de la procédure de mise à disposition exceptionnelle et de déclaration des effets indésirables. Une note d'information destinée au patient (Annexe B) lui est remise par le médecin prescripteur avec les explications nécessaires à sa bonne compréhension. Le patient (son représentant légal ou la personne de confiance qu'il a désignée) devra lire cette note d'information et la montrer à tout médecin consulté.

2 MODALITES PRATIQUES DE PRESCRIPTION, DE DELIVRANCE DU MEDICAMENT ET DE SUIVI DES PATIENTS

Dans le cadre de l'ATU, HUMULIN R U-500 est soumis à prescription hospitalière.

Seuls les prescripteurs et les pharmaciens exerçant dans un établissement de santé public ou privé peuvent respectivement le prescrire et le dispenser.

2.1 Rôle du médecin hospitalier prescripteur

2.1.1 Formalités pour l'obtention d'une ATU nominative

1/ Tout médecin hospitalier souhaitant prescrire HUMULIN R U-500 doit au préalable prendre connaissance du référentiel d'ATU nominatives, du RCP américain et de ce PUT.

2/ Le médecin adresse la demande d'ATU nominative par télétransmission via l'application e-saturne (cf bonnes pratiques de demande d'ATU avec e-saturne : www.ansm.sante.fr rubrique ATU). Cette demande d'ATU s'accompagne de la fiche de demande d'accès au traitement (cf. Annexe C1).

3/ Après évaluation par l'ANSM, un avis favorable est mis à disposition, via l'application e-saturne, du prescripteur et du pharmacien mentionnant notamment les initiales du patient ainsi que le numéro d'autorisation de l'ATU nominative et pour une durée de traitement précise ou, le cas échéant, un avis défavorable dûment motivé.

4/ Cet avis de l'ANSM, ainsi que la fiche de demande d'accès au traitement (Annexe C1), et le bon de commande, sont envoyés par fax ou par e-mail par le pharmacien de l'établissement de santé à l'attention de :

INRESA
Tél.: +33 (0)3 89 70 76 60
Fax: +33 (0)3 89 70 78 65
Email : info@inresa.fr

2.1.2 Suivi médical des patients

2.1.2.1 Visite d'initiation de traitement

Après avoir obtenu l'avis favorable de l'ANSM, le médecin hospitalier prescripteur planifie une visite d'initiation de traitement à la date à laquelle le médicament sera disponible auprès de la pharmacie hospitalière.

Lors de cette visite d'initiation de traitement, le médecin :

- vérifie l'absence d'une contre-indication au traitement,
- remet au patient ou à son représentant légal ou à la personne de confiance qu'il a désignée la note d'information destinée au patient accompagnée des modalités de déclaration d'effets indésirables susceptibles d'être liés à un médicament (cf. Annexe B),
- explique le traitement au patient (ou à son représentant légal ou la personne de confiance), ses effets indésirables et s'assure de la bonne compréhension de ces informations,
- établit une ordonnance d'HUMULIN R U-500 et informe, si possible, le médecin traitant du patient.

2.1.2.2 Visites de suivi

À échéance de l'ATU nominative, si le médecin prescripteur désire poursuivre le traitement, il devra remplir :

- Une fiche de suivi médical (cf. Annexe C2) ;
- soumettre à nouveau une demande d'ATU nominative selon les mêmes modalités que la demande initiale d'ATU.

Après évaluation, comme pour la demande initiale, un nouvel avis favorable est mis à disposition, via l'application e-saturne, du prescripteur et du pharmacien ou, le cas échéant, un avis défavorable de renouvellement dûment motivé.

Cet avis de l'ANSM (renouvellement de l'ATU) ainsi que la fiche de suivi de traitement (Annexe C2) sont envoyés par le pharmacien de l'établissement de santé à l'attention de :

INRESA
Tél. : +33 (0)3 89 70 76 60
Fax: +33 (0)3 89 70 78 65
Email : info@inresa.fr

2.1.3 Arrêt de traitement

En cas d'arrêt de traitement, celui-ci devra être signalé à INRESA à l'aide de la fiche d'arrêt de traitement (cf. Annexes C). Il y sera précisé la raison de l'arrêt. Si l'arrêt est lié à la survenue d'un effet indésirable ou à une grossesse, la fiche correspondante doit être également remplie.

Ces fiches sont adressées sans délai à :

INRESA
Tél.: +33 (0)3 89 70 76 60
Fax: +33 (0)3 89 70 78 65
Email : info@inresa.fr

2.2 Rôle du pharmacien d'établissement de santé

Lorsqu'un médecin hospitalier réalise une demande de PUT d'HUMULIN R U-500, le pharmacien de son établissement en reçoit systématiquement un exemplaire.

Le PUT est disponible sur le site internet de l'ANSM : www.ansm.sante.fr.

Les fiches de déclaration d'effets indésirables doivent lui permettre de déclarer au laboratoire tout effet indésirable qui lui serait rapporté lors de la dispensation.

Pour chaque patient, le pharmacien doit s'assurer qu'il dispose d'une ATU nominative de l'ANSM valide avant toute dispensation d'HUMULIN R U-500.

Les commandes et la gestion du stock sont sous la responsabilité du pharmacien d'établissement de santé.

Pour la commande initiale de traitement, le pharmacien d'établissement de santé doit adresser la commande de médicament à INRESA accompagnée d'une copie de l'ATU et d'une copie de la fiche de demande d'accès au traitement (cf. Annexes C).

Pour tout renouvellement, le pharmacien hospitalier devra joindre à sa commande, la copie de l'ATU (renouvellement) et une copie de la fiche de suivi (cf. Annexes C).

L'expédition d'HUMULIN R U-500 par INRESA sera conditionnée à la réception de ces documents.

Toutes les commandes devront être adressées à :

INRESA Tél.: +33 (0)3 89 70 76 60 Fax: +33 (0)3 89 70 78 65 Email : info@inresa.fr

2.3 Rôle de l'Agence Nationale de Sécurité du Médicaments et des Produits de Santé (ANSM)

L'ANSM a mis en place avec INRESA ce protocole d'utilisation thérapeutique et de recueil d'informations.

Le PUT est disponible sur le site de l'ANSM www.ansm.sante.fr.

Le rôle de l'ANSM réside en l'évaluation, puis l'octroi ou le refus des ATU nominatives d'HUMULIN R U-500. Cela s'applique pour les demandes initiales mais aussi pour les demandes de renouvellement.

L'ANSM évalue tous les 36 mois le rapport de synthèse de l'ATU réalisé par INRESA. Après validation par l'ANSM, un résumé de ces rapports sera transmis tous les 36 mois par INRESA aux prescripteurs et aux pharmaciens d'établissement de santé ayant dispensé le médicament ainsi qu'aux CRPV et CAP pour information et sera diffusé sur le site Internet de l'ANSM (www.ansm.sante.fr)

2.4 Rôle du laboratoire INRESA

INRESA fournit un exemplaire de ce protocole d'utilisation thérapeutique et de recueil d'informations aux médecins qui en font la demande et pharmaciens concernés exerçant dans un établissement de santé public ou privé ainsi qu'aux CRPV et CAP pour information.

INRESA honore les commandes d'HUMULIN R U-500 émanant des pharmaciens dans les conditions suivantes :

- 1- Pour une première commande pour tout nouveau patient, la commande est honorée sur la base de la réception des documents suivants :
 - a. Le bon de commande,
 - b. La copie de l'ATU octroyée,
 - c. La copie de la fiche de demande d'accès au traitement dûment complétée (cf. Annexes C).

- 2- Pour les éventuelles commandes intermédiaires dans le cas où la première commande est faite pour un mois de traitement alors que l'ATU est octroyée pour une durée supérieure, la commande est honorée sur la base de la réception des documents suivants :
 - a. Le bon de commande,
 - b. La copie de l'ATU octroyée
 - c. A défaut les 3 premières lettres du nom et le 2 premières lettres du prénom
- 3- Pour une ATU renouvelée par l'ANSM, la commande est honorée sur la base de la réception des documents suivants :
 - a. Le bon de commande,
 - b. La copie de l'ATU nouvellement octroyée,
 - c. La copie de la dernière fiche de suivi médical dûment complétée (cf. Annexes C).

INRESA :

- collecte toutes les informations recueillies dans le cadre du PUT, notamment les informations de pharmacovigilance et respecte les obligations réglementaires de pharmacovigilance,
- partage les informations de pharmacovigilance avec le CRPV de Saint-Etienne chargé du suivi national d'HUMULIN R U-500,
- analyse toutes les informations recueillies et transmet un rapport, tous les 36 mois, à l'ANSM ainsi qu'au CRPV en charge du suivi national,
- diffuse tous les 36 mois, le résumé de ces rapports validé par l'ANSM aux prescripteurs et aux pharmaciens d'établissement de santé ainsi qu'aux CRPV et CAP pour information.

3 PHARMACOVIGILANCE

3.1 Rôle des professionnels de santé

3.1.1 Qui déclare ?

Tout médecin, chirurgien-dentiste, sage-femme ou pharmacien ayant eu connaissance d'un effet indésirable susceptible d'être dû au médicament en ATU, doit en faire la déclaration.

Tout autre professionnel de santé peut également déclarer.

3.1.2 Que déclarer ?

- Toute notification d'effet indésirable quel que soit le lien présumé avec le médicament administré (y compris lors d'exposition accidentelle (professionnelle ou non))
- toute grossesse exposée à un médicament
- toute exposition au cours de l'allaitement
- toute exposition paternelle
- toute suspicion d'inefficacité
- tout abus, mésusage ou surdosage
- toute erreur médicamenteuse
- toute utilisation hors de l'autorisation de mise sur le marché du médicament
- toute suspicion de transmission d'agents infectieux susceptible d'être due à ce médicament

3.1.3 Quand déclarer ?

Tous les effets indésirables doivent être déclarés dès que le professionnel de santé en a connaissance.

3.1.4 Comment déclarer ?

La déclaration se fait à l'aide de la fiche de déclaration d'effets indésirables (cf. Annexes C).
En cas de grossesse, remplir également la fiche de signalement de grossesse (cf. Annexes C).
En cas d'arrêt de traitement, remplir également la fiche d'arrêt de traitement (cf. Annexes C).

3.1.5 A qui déclarer ?

Déclarer à :

INRESA Tél.: +33 (0)3 89 70 76 60 Fax: +33 (0)3 89 70 78 65 Email : info@inresa.fr

3.2 Rôle des patients et/ou des associations de patients

Le patient ou son représentant légal ou la personne de confiance qu'il a désignée ou les associations agréées que pourrait solliciter le patient peuvent déclarer :

- les effets indésirables que le patient ou son entourage suspecte d'être liés à l'utilisation d'un ou plusieurs médicaments, y compris lors de la grossesse ou de l'allaitement,
- les cas d'abus, de mésusage, de pharmacodépendance, d'erreurs médicamenteuses, de surdosages, de manque d'efficacité et de suspicion de transmission d'agent infectieux.

Comment déclarer ?

Le plus tôt possible, après la survenue du ou des effets indésirables sur le site de l'ANSM, www.ansm.sante.fr, rubrique Déclarer un effet indésirable ou directement sur le site signalement-sante.gouv.fr.

3.3 Rôle du laboratoire INRESA

INRESA collecte les informations de pharmacovigilance et respecte les obligations réglementaires de pharmacovigilance.

3.3.1 Transmission immédiate à l'ANSM des effets indésirables dont INRESA a connaissance

INRESA a l'obligation de transmettre à l'ANSM (via EudraVigilance module EVPM):

- tout effet indésirable grave suspecté, survenu dans un Etat membre de l'Union européenne ou un Etat partie à l'accord sur l'Espace économique européen ou un pays tiers, dont il a eu connaissance, sans délai et au plus tard dans les 15 jours qui suivent la réception de l'information ;
- tout effet indésirable non grave suspecté, survenu dans un Etat membre de l'Union européenne ou un Etat partie à l'accord sur l'Espace économique européen, dont il a eu connaissance, et ce, dans les 90 jours suivant la réception de l'information.
- .

Les modalités pratiques de transmission de ces cas au CRPV chargé du suivi national sont définies par le CRPV et transmises à « INRESA »

Ces modalités ne concernent pas la transmission d'observations d'effets indésirables suspects, inattendus et graves (SUSARs), survenus dans le cadre d'essais cliniques interventionnels.

En cas d'effet indésirable grave (quel que soit le pays de survenue et son cadre d'utilisation) ou de fait nouveau susceptible d'avoir un impact sur le rapport bénéfice/risque du médicament et nécessitant d'adresser rapidement une

information aux utilisateurs du médicament en ATU (médecins, pharmaciens, patients), INRESA contacte l'ANSM sans délai et lui transmet tout document utile.

3.3.2 Transmission des rapports périodiques de synthèse

INRESA établit tous les 36 mois un rapport de synthèse comprenant la description des modalités d'utilisation d'HUMULIN R U-500 et une partie relative à la pharmacovigilance qui comprend l'ensemble des effets indésirables et toute information utile à l'évaluation du rapport bénéfice/risque lié à l'emploi d'HUMULIN R U-500.

Ce rapport de synthèse accompagné d'un projet de résumé est transmis par INRESA tous les 36 mois à l'ANSM par courrier et par mail (atucardio@ansm.sante.fr) et au CRPV en charge du suivi national.

Après validation par l'ANSM, INRESA transmet tous les 36 mois le résumé de ce rapport aux médecins, aux pharmaciens concernés ainsi qu'à l'ensemble des CRPV et CAP.

Ce résumé sera également diffusé sur le site Internet de l'ANSM.

3.4 Rôle de l'ANSM

L'ANSM :

- prend connaissance des informations qui lui sont transmises par INRESA ainsi que par le CRPV en charge du suivi national et prendra toute mesure utile de manière à assurer la sécurité des patients et le bon usage du médicament.
- informe INRESA de tout effet indésirable grave qui lui aurait été notifié ou déclaré directement,
- valide le résumé des rapports périodiques de synthèse établi par INRESA avant sa diffusion par ce dernier,
- diffuse sur son site Internet (www.ansm.sante.fr) le PUT ainsi que les résumés des rapports de synthèse.

3.5 Rôle du CRPV désigné responsable du suivi national

Le CRPV de Saint-Etienne a été désigné responsable du suivi national des effets indésirables rapportés avec HUMULIN R U-500.

Il est destinataire (via INRESA) des effets indésirables graves transmis à l'ANSM, des rapports périodiques de synthèse et de leurs résumés et exerce un rôle d'expert pour l'analyse de ces documents.

Il peut demander à INRESA de lui fournir toute information complémentaire nécessaire à l'évaluation.

ANNEXES

Annexe A1 : Note d'information thérapeutique destinée au prescripteur

Annexe A2 : Notice d'information destinée au professionnel de santé relative au traitement des données personnelles

Annexe B : Note d'information destinée au patient

- 1) Informations générales sur les Autorisations Temporaires d'Utilisation (ATU)**
- 2) Informations sur HUMULIN R U-500 (notice destinée au patient)**
- 3) Modalités de signalement des effets indésirables par le patient**
- 4) Notice d'information destinée au patient relative au traitement des données personnelles**

Annexes C : Fiches de suivi médical :

C1 : Fiche de demande d'accès au traitement

C2 : Fiche de suivi

C3 : Fiche de déclaration d'effet indésirable susceptible d'être dû à Humulin U500

C4 : Fiche de signalement de grossesse

C5 : Fiche d'arrêt de traitement

Annexe D : Fiche d'accompagnement à la prescription en pompe

Annexe A1 : Note d'information destinée au prescripteur

ATU nominative

HUMULIN R U-500 (Insuline humaine concentrée à 500 unités/ml)

Solution injectable

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

HUMULIN R U-500, solution injectable

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque millilitre contient 500 unités d'insuline humaine concentrée biosynthétique. 1 flacon contient 20 ml correspondant à 10 000 unités d'insuline humaine produite dans *Escherichia coli* par la technique de l'ADN recombinant.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Solution injectable en flacon.

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

4. DONNEES CLINIQUES

4.1. Posologie et mode d'administration

Posologie

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

Compte tenu de la concentration à 500 unités/ml, une attention particulière devra être portée dans la conversion dose (en unité) / volume en fonction du système d'administration utilisé.

Mode d'administration

Voie sous-cutanée.

HUMULIN R U-500 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. En l'absence de données établies sur la sécurité et l'efficacité d'HUMULIN R U-500 délivrée en injection sous-cutanée continue, il n'est pas conseillé d'utiliser une pompe à insuline.

Néanmoins, en cas de nécessité, si le médecin préconise cette utilisation, il doit éduquer le patient sur les modalités d'administration, et s'assurer notamment de la bonne compréhension des doses à administrer, afin d'éviter toute erreur médicamenteuse. Voir rubrique 6.6 pour les modalités d'administration.

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

Lors de l'injection d'HUMULIN R U-500, 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 pour utiliser une technique d'injection correcte.

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, déterminer le type de dispositif d'injection que le patient devra utiliser pour l'administration de la dose prescrite d'HUMULIN R U-500, expliquer au patient comment s'administrer correctement la dose prescrite d'HUMULIN R U-500, et confirmer que le patient a correctement compris ces instructions et peut correctement s'administrer la dose d'HUMULIN R U-500 prescrite (voir rubriques 4.4 et 6.6).

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 (voir rubrique 4.4).

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

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

Populations particulières

Population pédiatrique

Il n'existe pas de données de l'utilisation d'HUMULIN R U-500 chez les enfants. Les précautions d'utilisation d'HUMULIN R U-500 sont applicables pour l'utilisation chez l'enfant. Comme chez l'adulte, la dose d'HUMULIN R U-500 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 n'ont pas été étudiés. Il faut être prudent lors de l'administration d'HUMULIN R U-500 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.

4.2. Contre-indications

Hypoglycémie.

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

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

4.3. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Il est indispensable de contrôler fréquemment la glycémie, la glycosurie, l'hémoglobine glycosylée et la cétonurie.

Le traitement par insuline humaine peut provoquer la formation d'anticorps.

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

Adaptation de la posologie

Tout changement d'insuline doit être fait avec précaution et sous surveillance médicale. Des changements de pureté, de concentration, de marque (fabricant), de type (RAPIDE, NPH, insuline pré-mélangée), et/ou de méthode de fabrication peuvent 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 4.7 pour plus d'informations sur le risque d'hypoglycémie.

Chaque patient présentant une insulino-résistance traitée par HUMULIN R U-500 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 n'étant pas équivalente ni interchangeable avec les autres insulines, l'instauration du traitement par HUMULIN R U-500 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.

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 ou modifie son régime alimentaire habituel.

Hypoglycémie, hyperglycémie et décès dus à des erreurs de dosage

Des erreurs médicamenteuses impliquant HUMULIN R U-500 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.

Erreurs de délivrance : informer les patients de toujours inspecter le flacon d'insuline pour confirmer que l'insuline dispensée est conforme à la prescription du médecin. Sur l'étiquette du flacon d'HUMULIN R U-500, qui contient 20 ml, se trouve des rayures diagonales de couleur marron, et « U-500 » est surligné en rouge. Les visuels du flacon et de l'étui d'HUMULIN R U-500 sont présentés ci-dessous.



Erreurs de prescription : lorsqu'une seringue d'insuline 100 UI/ml ou une seringue à tuberculine est utilisée, indiquer la dose d'HUMULIN R U-500 en unités d'insuline et la graduation correspondante de la seringue utilisée par le

patient (voir rubrique 6.6). Lorsqu'une pompe à insuline est utilisée, indiquer au patient les modalités d'utilisation pour s'administrer la dose prescrite (voir rubrique 6.6).

Erreurs d'administration : informer les patients de toujours vérifier l'étiquette du flacon d'insuline avant chaque injection. La plupart des erreurs médicamenteuses impliquant HUMULIN R U-500 sont dues à des confusions de dosage lorsque la dose d'HUMULIN R U-500 a été prescrite en unités ou volume correspondant aux graduations d'une seringue d'insuline 100 UI/ml ou d'une seringue à tuberculine, ou que la dose prescrite a été administrée sans réaliser que les graduations de la seringue utilisée ne correspondent pas à la dose d'HUMULIN R U-500. Suivre les instructions d'administration et de conversion (voir rubriques 4.2 et 6.6). Informer 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.

Voir rubrique 4.7 pour plus d'informations sur le risque d'hypoglycémie.

Hypokaliémie

Les insulines, dont HUMULIN R U-500, peuvent induire une hypokaliémie. Utiliser HUMULIN R U-500 avec précaution chez les patients à risque d'hypokaliémie.

Population pédiatrique

Il n'y a pas de données relatives à l'utilisation de cette formulation d'insuline dans le groupe d'âge pédiatrique (voir rubrique 4.1).

4.4. Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Un certain nombre de médicaments sont connus pour interagir avec le métabolisme du glucose, en conséquence, le médecin doit être consulté en cas de prise simultanée d'autres médicaments avec l'insuline humaine. Le médecin doit considérer toute possibilité d'interaction et doit toujours demander à ses patients s'ils prennent d'autres médicaments.

L'utilisation concomitante d'agents hypoglycémisants oraux avec HUMULIN R U-500 est déconseillée car il n'y a pas de données à l'appui d'une telle utilisation.

Les besoins en insuline peuvent être augmentés par les médicaments ayant une activité hyperglycémisante tels que :

- les glucocorticoïdes,
- les hormones thyroïdiennes,
- l'hormone de croissance,
- le danazol,
- les bêta-2 mimétiques (tels que ritodrine¹, salbutamol, terbutaline),
- les thiazidiques.

Les besoins en insuline peuvent être diminués en présence de médicaments qui augmentent la sensibilité à l'insuline ou qui ont une activité hypoglycémisante, tels que :

- les hypoglycémisants oraux (ADO),
- les salicylés (par exemple l'acide acétylsalicylique),
- certains antidépresseurs (inhibiteurs de la monoamine oxydase IMAO),
- les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IEC) (captopril, enalapril),
- les antagonistes du récepteur de l'angiotensine II,
- les agents bêta-bloquants non sélectifs,
- l'alcool.

¹ Médicament actuellement non commercialisé en France

Les agents bêta-bloquants peuvent masquer les symptômes d'hypoglycémie chez certains patients.

Les analogues des somatostatines (octréotide, lanréotide) peuvent réduire ou accroître les besoins en insuline.

4.5. Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Aucune étude sur la reproduction et la fertilité n'a été menée chez les animaux, et aucune étude adéquate et bien contrôlée n'a été menée chez les femmes enceintes.

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.

Une surveillance attentive de la glycémie ainsi que de l'état de santé général est primordiale pendant la grossesse chez les patientes diabétiques.

Allaitement

HUMULIN R U-500 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.

Fertilité

Aucune étude de l'effet d'HUMULIN R U-500 sur la reproduction et la fertilité n'a été réalisée chez l'animal.

4.6. 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.

4.7. Effets indésirables

Hypoglycémie

Comme avec d'autres préparations d'insuline humaine, l'administration d'HUMULIN R U-500 peut entraîner des réactions hypoglycémiques. Des hypoglycémies tardives peuvent apparaître 18 à 24 heures après l'injection initiale d'HUMULIN R U-500. 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.

L'hypoglycémie est 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 et l'activité physique du patient.

L'hypoglycémie lors de l'utilisation d'HUMULIN R U-500 peut être prolongée et sévère.

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

L'hypoglycémie sévère peut entraîner la perte de connaissance allant dans des cas extrêmes jusqu'au décès.

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, un changement d'insuline, ou une intensification du traitement du diabète.

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.

Lipodystrophie

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

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 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 HUMULIN R U500, un traitement doit être instauré immédiatement. Un changement d'insuline ou une désensibilisation peut être nécessaire.

Œdèmes

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.

Réactions au site d'injection

Des réactions au site d'injection peuvent survenir.

Prise de poids

Une prise de poids peut survenir au cours du traitement par insuline, y compris HUMULIN R U-500, 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.

4.8. 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.

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 est 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 du 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. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : HUMULIN R U500, code ATC : A10AB01.

HUMULIN R U500 est une préparation d'insuline d'action rapide.

HUMULIN R U-500 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 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, 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.

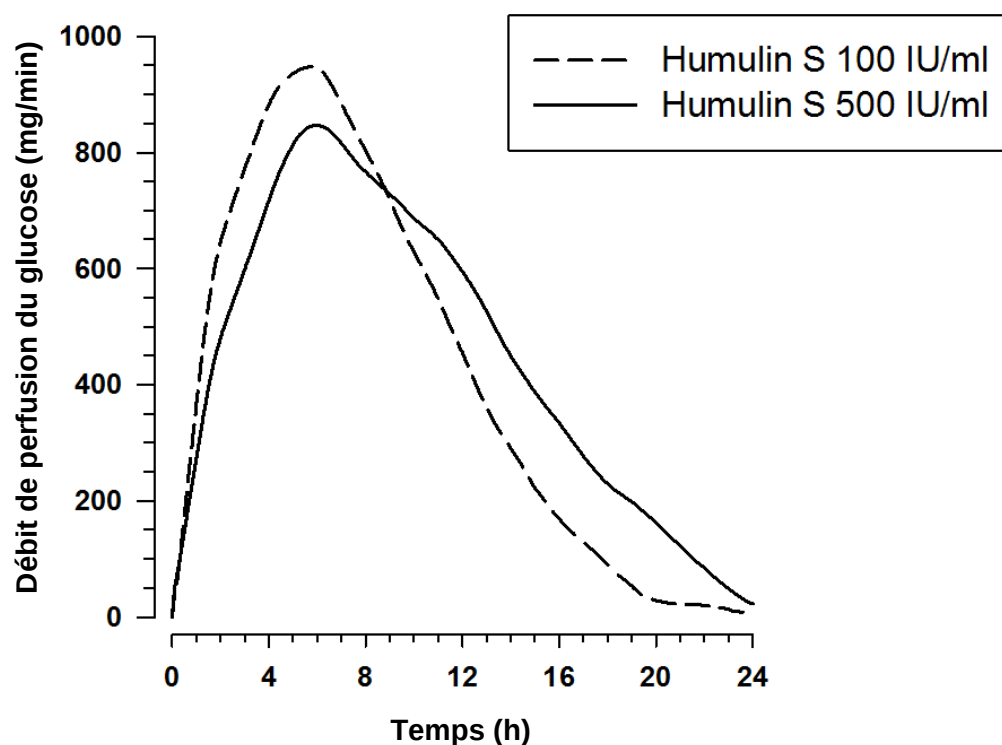


Figure 1 : Activité moyenne de l'insuline en fonction du temps après une injection sous-cutanée d'une dose de 100 unités d'HUMULIN R U-500 ou d'UMULINE rapide 100 UI/ml chez des patients sains obèses.

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 ($N \geq 21$) était approximativement de 4,5 heures (intervalle : 1,9-10 heures) pour HUMULIN R U-500.

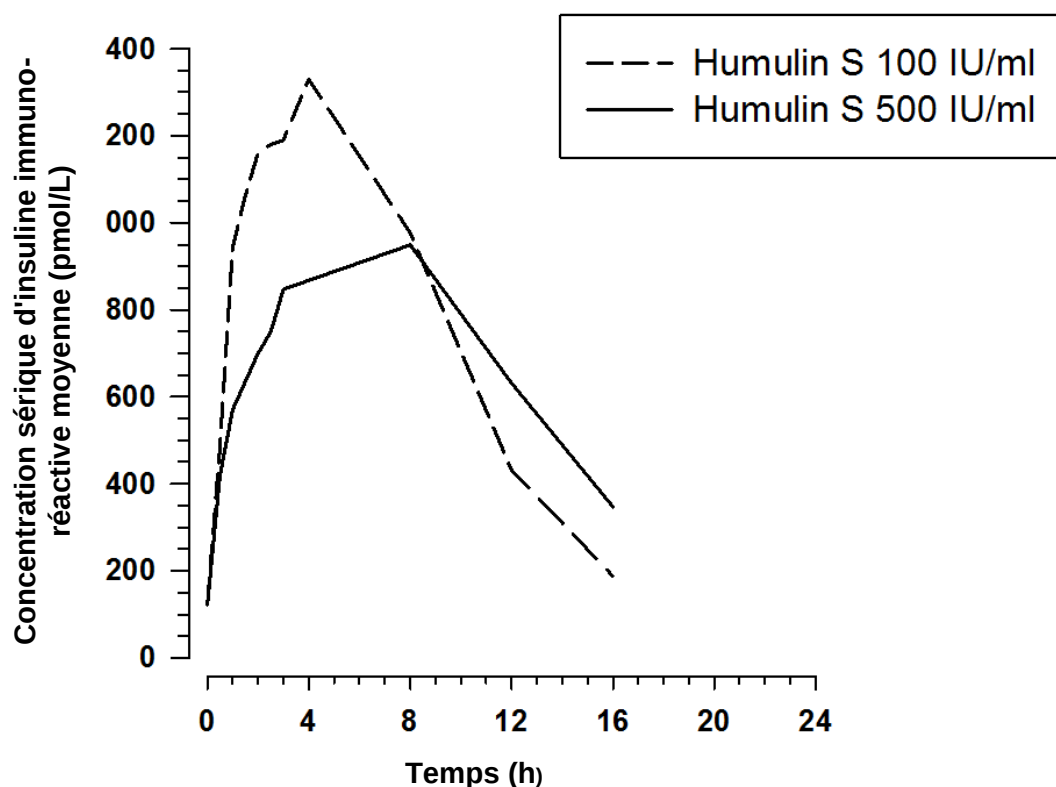


Figure 2 : Concentrations sériques moyennes d'insuline en fonction du temps après une injection sous-cutanée d'une dose de 100 unités d'HUMULIN R U-500 ou d'UMULINE rapide 100 UI/ml chez des patients sains obèses.

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. DONNEES 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.

6.2 Incompatibilités

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

6.3. Durée de conservation

Flacons non ouverts : jusqu'à la date de péremption mentionnée sur l'emballage.

Après première utilisation du flacon : 40 jours.

6.4. Précautions particulières de conservation

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

Ne pas congeler. Ne pas utiliser un flacon qui aurait été congelé.

Ne pas utiliser HUMULIN R U-500 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 secouer le flacon.

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.

Flacons non ouverts :

Le flacon 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 flacon a été congelé.

Si le flacon est conservé à température ambiante (inférieure à 30°C), le jeter après 40 jours.

Après première utilisation :

Le flacon peut être conservé à température ambiante (inférieure à 30°C) ou au réfrigérateur (entre 2°C et 8°C), mais pas au congélateur. Ne pas utiliser si le flacon a été congelé. Le flacon doit être jeté 40 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 de 1 flacon de 20 ml contenant 10 000 unités d'insuline humaine.

6.6. Précautions particulières d'élimination et de manipulation

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 flacons sont vides ou 40 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 flacons contenant HUMULIN R U-500 ne nécessitent pas de remise en suspension et ne doivent être utilisés que si la solution est limpide, incolore, sans particules visibles et si elle a l'aspect de l'eau.

HUMULIN R U-500 peut être administrée par différents dispositifs :

- Une seringue à insuline 100 UI/ml
- Une seringue à tuberculine
- Une pompe à insuline.

Utilisation en seringue

Il est recommandé d'utiliser une seringue à insuline ou une seringue à tuberculine pour la mesure de la dose.

Compte tenu de la concentration à 500 unités/ml, une attention particulière devra être portée dans la conversion dose/volume en fonction du matériel utilisé.

Instructions pour l'administration d'HUMULIN R U-500 dans une seringue d'UMULINE 100 UI/ml

Les seringues à tuberculine et les seringues à insuline 100 UI/ml ne sont pas graduées pour mesurer l'insuline HUMULIN R U-500. Si vous utilisez une seringue à tuberculine ou une seringue à insuline 100 UI/ml pour administrer HUMULIN R U-500, une étape de conversion est NÉCESSAIRE pour s'assurer que la bonne quantité d'HUMULIN R U-500 est prélevée dans la seringue. Si cette étape de conversion n'est pas réalisée, la quantité d'HUMULIN R U-500 prélevée dans la seringue ne sera pas correcte, ce qui peut conduire à de graves erreurs de dosage (voir rubrique 4.3).

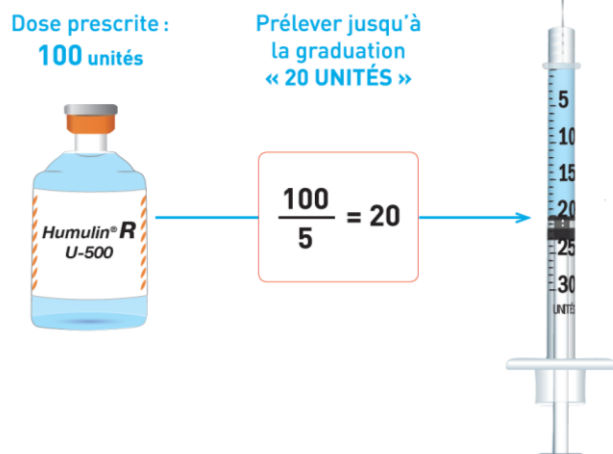
- **Les graduations des seringues à insuline correspondent aux unités des insulines à 100 UI/ml et NON à des unités d'HUMULIN R U-500.** Si une seringue à insuline 100 UI/ml est utilisée, le prescripteur doit établir la correspondance entre la dose d'HUMULIN R U-500 prescrite et la graduation de la seringue à insuline.

Pour administrer la dose d'HUMULIN R U-500 prescrite avec la seringue à insuline, **diviser cette dose par 5** et prélever la quantité correspondant à cette valeur.

Exemple :

Pour une dose prescrite de 100 unités d'**HUMULIN R U-500**, prélever avec la seringue jusqu'à la graduation « 20 unités ».

Seringue à insuline



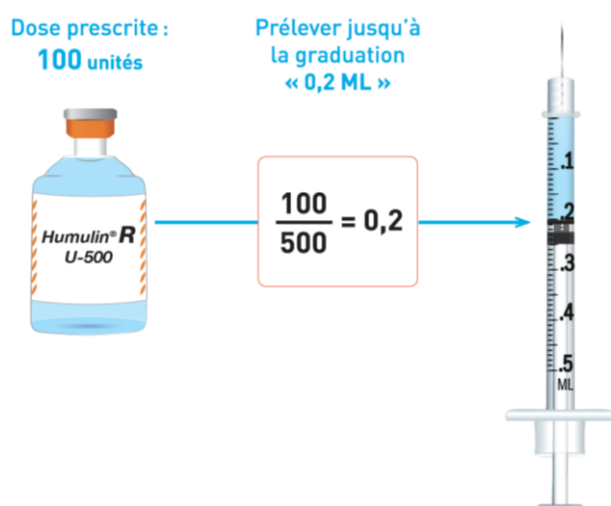
- Les graduations des seringues à tuberculine correspondent à un volume (ml) et **NON** à des unités d'**HUMULIN R U-500**. Si une seringue à tuberculine est utilisée, le prescripteur doit établir la correspondance entre la dose d'**HUMULIN R U-500** prescrite et la graduation de la seringue à tuberculine.

Pour administrer la dose d'**HUMULIN R U-500** prescrite avec la seringue à tuberculine, **diviser cette dose par 500** et prélever la quantité correspondant à cette valeur.

Exemple :

Pour une dose prescrite de 100 unités d'**HUMULIN R U-500**, prélever avec la seringue jusqu'à la graduation « 0.2 ml ».

Seringue à tuberculine



Utilisation en pompe

Dans le cas d'une utilisation en pompe, le médecin doit indiquer au patient les doses à administrer, doses prescrites et équivalence en doses affichées, et les modalités d'administration. A cet effet, il peut compléter la fiche en annexe D et la remettre au patient.

Annexe A2 : Notice d'information destinée au professionnel de santé relative au traitement des données personnelles

La protection de vos données personnelles est importante pour nous. La présente notice d'information a pour objectif de porter à votre connaissance les informations que INRESA pourrait recueillir à votre sujet, de quelle façon ces informations sont utilisées ainsi que ceux avec qui nous pouvons les partager.

Cette notice d'information s'applique à tout type de données personnelles vous concernant, qu'elles soient stockées électroniquement ou en format papier.

Données que nous collectons et comment nous les utilisons

Nous collectons vos données personnelles directement de votre part, de nos employés, ou de tiers.

En vertu des lois européennes sur la protection des données personnelles, INRESA et Lilly doivent se fonder sur une base juridique valide pour traiter vos données personnelles. La base juridique qui s'applique dans un cas particulier, dépendra de la finalité telle que décrite ci-dessous, pour laquelle INRESA traite vos données personnelles.

Dans le cas de la mise en place et du suivi du Protocole d'Utilisation Thérapeutique de l'ATU nominative HUMULIN R U-500, le traitement de vos données personnelles est nécessaire pour se conformer aux Lois ou réglementations auxquelles INRESA et Lilly sont assujetties. Vos données sont traitées conformément à l'Autorisation Unique AU-041 relatives aux Autorisations Temporaires d'Utilisation (ATU) et Recommandations Temporaires d'Utilisation (RTU). Vous ne pourrez pas vous opposer à ce type de traitement de données, mais conservez vos autres droits décrits ci-après.

Catégories de données personnelles traitées. Pour les finalités décrites ci-dessous, nous traitons vos données personnelles appartenant aux catégories suivantes :

- Nom, signature ;
- Identification, spécialité, code RPPS et coordonnées professionnelles.

Finalités pour lesquelles ces catégories de données sont traitées afin de nous conformer aux Lois et à la réglementation :

- La mise en place du Protocole d'Utilisation Thérapeutique de l'ATU nominative HUMULIN R U-500 ;
- La collecte, l'enregistrement, l'analyse, le suivi, la documentation, la transmission et la conservation des données relatives à l'accès, à l'initiation, au suivi et à l'arrêt de prescription de spécialités pharmaceutiques dans le cadre défini par les articles L. 5121-12 et L. 5121-12-1 du Code de la Santé Publique (CSP) ;
- La gestion des contacts avec les médecins prescripteurs et les pharmaciens dispensateurs d'un médicament sous ATU ou RTU ;
- Le traitement et les déclarations d'événements indésirables ou réclamation sur ce médicament.

Destinataires de vos données

Ont accès aux données traitées les services suivants de INRESA :

- le pharmacien responsable ou son représentant ainsi que toute personne dûment habilitée et placée sous sa responsabilité, dans la limite de leurs attributions et pour ce qui les concerne ;
- le responsable de la pharmacovigilance ainsi que les collaborateurs placés sous sa responsabilité, dans la limite de leurs attributions et pour ce qui les concerne ;
- les membres des services en charge des affaires médicales, de la recherche et du développement, des affaires réglementaires, dans la limite de leurs attributions et pour ce qui les concerne ;
- les membres du service en charge de la gestion des commandes, de l'approvisionnement et de la distribution des médicaments, dans la limite de leurs attributions et pour ce qui les concerne ;
- les membres du service des audits peuvent, de façon ponctuelle et motivée, avoir accès à ces données pour vérifier le respect des exigences réglementaires et des procédures internes, dans la limite de leurs attributions et pour ce qui les concerne.

Peuvent également être destinataires de vos données :

- les prestataires de services intervenant dans la mise en œuvre de l'ATU ou de la RTU, dans le cadre et la limite de leurs fonctions et dans les conditions définies par le contrat les liant au responsable de traitement ;
- les autres sociétés du groupe auquel appartient le laboratoire exploitant ainsi que ses partenaires qui participent à la mise en œuvre de l'ATU ou de la RTU ;
- les organismes publics communautaires, nationaux ou locaux en charge de la surveillance des médicaments sous ATU ou RTU, dans le cadre de l'exercice de leurs missions telles que définies par les textes, notamment l'ANSM, les centres régionaux de pharmacovigilance et les centres anti-poison.

Transferts internationaux de données personnelles

Nous pouvons transmettre vos données personnelles à des filiales de Lilly dans le monde. Ces filiales peuvent à leur tour transmettre vos données personnelles à d'autres filiales de Lilly. Certaines des filiales de Lilly peuvent être établies dans des pays qui n'exigent pas un niveau identique de protection des données. Néanmoins, toutes les filiales de Lilly ont l'obligation de traiter les données personnelles en conformité avec cette notice d'information. Pour obtenir des informations complémentaires concernant les fondements des transferts et les garanties prises par INRESA et Lilly pour les transferts transfrontaliers de vos données personnelles, veuillez nous contacter à l'adresse ATU.cohorte@inresa.fr ou privacy@lilly.com ou consultez le site <https://www.inresa-pharma.fr> ou <https://lilly.com/privacy>.

Combien de temps conservons-nous vos données personnelles ?

Vos données personnelles seront conservées pendant la durée nécessaire pour nous permettre de remplir nos objectifs commerciaux de façon légitime et légale, conformément à notre politique en matière de conservation de documents et aux lois et réglementation applicables.

Comment sécurisons-nous vos données personnelles ?

Nous mettons en place des mesures de protections physiques, électroniques et des procédures de sauvegardes pour protéger les données personnelles collectées. Par exemple, nous limitons l'accès à ces données aux employés autorisés, aux prestataires de services et aux sous-traitants qui ont besoin d'y accéder pour réaliser les activités décrites dans la présente notice d'information. Bien que nous nous efforçons d'assurer une sécurité raisonnable aux données personnelles que nous traitons et que nous conservons, aucun système de sécurité ne peut empêcher toute faille ou violation de la sécurité.

Vos droits et vos choix

Vous avez le droit de demander des informations sur la façon dont nous utilisons vos informations personnelles et avec qui nous les partageons. Vous avez également le droit de consulter et d'obtenir une copie des données personnelles que nous avons vous concernant, de demander leur correction et demander la suppression ou de définir des directives relatives au sort de vos données personnelles après votre mort.

Vous avez aussi le droit de demander le transfert de vos données à une autre entité ou personne dans un format lisible par une machine.

Il peut toutefois exister des limitations à notre capacité à nous conformer à votre demande.

Comment nous contacter

Vous pouvez faire une des demandes mentionnées ci-dessus en prenant contact à l'adresse :

ATU.cohorte@inresa.fr

INRESA
Pharmacien Responsable
1 rue Jean Monnet
68870 Bartenheim
Téléphone : 01 55 49 34 34

Vous pouvez également employer cette adresse pour nous poser d'éventuelles questions au sujet de la présente notice d'information.

Comment faire une réclamation

Si vous voulez faire une réclamation sur la façon dont nous avons géré vos données personnelles, nous vous invitons à prendre contact avec notre Pharmacien Responsable à l'adresse : ATU.cohorte@inresa.fr. Il examinera votre demande.

Au cas où vous ne seriez pas satisfait de la réponse qui vous sera donnée ou si vous estimez que le traitement de vos données personnelles n'est pas fait conformément à législation, vous pouvez porter plainte auprès de la CNIL.

Annexe B : Note d'information destinée au patient

Dans le cas où le patient serait dans l'incapacité de prendre connaissance de cette information, celle-ci sera donnée à son représentant légal ou, le cas échéant, à la personne de confiance qu'il a désignée.

A remettre au patient avant toute prescription

AUTORISATION TEMPORAIRE D'UTILISATION (ATU)

HUMULIN R U-500

Votre médecin vous a proposé un traitement par HUMULIN R U-500.

Cette note a pour objectif de vous informer afin de vous permettre d'accepter le traitement qui vous est proposé en toute connaissance de cause. Elle comprend :

- 1) une information générale sur les Autorisations Temporaires d'Utilisation (ATU)
- 2) une information sur le médicament (notice destinée au patient)
- 3) les modalités de signalement des effets indésirables par le patient

1) Informations générales sur les Autorisations Temporaires d'Utilisation (ATU)

HUMULIN R U-500 est disponible dans le cadre d'une Autorisation Temporaire d'Utilisation (ATU) nominative accordée par l'ANSM

Il s'agit d'un dispositif qui permet la mise à disposition exceptionnelle en France d'un médicament ne disposant pas d'autorisation de mise sur le marché (AMM). La sécurité et l'efficacité de ce médicament dans la maladie dont vous souffrez sont d'ores et déjà fortement présumées.

Ce médicament n'ayant pas encore d'AMM en France, son utilisation dans le cadre de l'ATU est soumise à une procédure de surveillance étroite par l'ANSM portant notamment sur les effets indésirables qu'il peut provoquer.

L'utilisation du médicament et la surveillance de tous les patients traités se fait en conformité avec le Protocole d'Utilisation Thérapeutique (PUT) validé par l'ANSM. Des données concernant tous les patients traités seront collectées et transmises à l'ANSM tous les 6 mois. Un résumé de ces rapports est régulièrement publié par l'ANSM sur son site internet (www.ansm.sante.fr).

Confidentialité

Votre médecin devra remplir des documents qui permettront de recueillir des informations notamment sur la sécurité d'emploi d'HUMULIN R U-500 lors de votre traitement. Toutes ces informations confidentielles seront transmises à INRESA et pourront faire l'objet d'un traitement informatisé. Sur tout courrier vous concernant, vous ne serez identifié que par les trois premières lettres de votre nom et les deux premières lettres de votre prénom, ainsi que par votre date de naissance. Les informations seront régulièrement transmises à l'ANSM qui assure une surveillance nationale de l'utilisation d'HUMULIN R U-500 avec l'aide du Centre Régional de Pharmacovigilance (CRPV) de Saint-Etienne en charge du suivi national.

En application de la loi N°78-17 du 6 janvier 1978 modifiée, dite loi « Informatique et Libertés », vous pouvez à tout moment avoir accès, par l'intermédiaire de votre médecin, aux informations informatisées vous concernant et vous pourrez user de votre droit de rectification auprès de lui. Bien sûr, votre décision d'accepter un traitement par HUMULIN R U-500 est totalement libre et vous pouvez refuser le traitement si vous le souhaitez.

2) Informations sur HUMULIN R U-500 (notice destinée au patient)

Vous trouverez ci-après le texte de la notice destinée au patient qui contient des informations importantes pour votre traitement. Vous devez la montrer à tous les médecins que vous pouvez être amené à consulter

Notice destinée au patient

HUMULIN R U-500

- Ce médicament n'ayant pas encore d'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM), son utilisation est soumise à Autorisation Temporaire d'Utilisation (ATU) et à une procédure de surveillance étroite par l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des Produits de Santé (ANSM), concernant notamment les effets gênants qu'il peut provoquer.
- Lisez attentivement cette notice avant d'utiliser ce médicament : elle contient des informations importantes sur votre traitement.
- Si vous avez des questions, si vous avez un doute, demandez plus d'informations à votre médecin ou au pharmacien hospitalier qui vous a délivré HUMULIN R U-500.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez jamais à quelqu'un d'autre, même en cas de symptômes identiques.
- Gardez cette notice, vous pourriez avoir besoin de la relire.

Dans cette notice :

1. Qu'est-ce que HUMULIN R U-500 ?
2. Quelles sont les informations à connaître avant de commencer un traitement par HUMULIN R U-500 ?
3. Comment prendre HUMULIN R U-500 ?
4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?
5. Comment conserver le HUMULIN R U-500 ?
6. Informations supplémentaires

1. QU'EST-CE QUE HUMULIN R U-500 ?

HUMULIN R U-500 contient de l'insuline humaine comme substance active et est utilisée dans le traitement du diabète. Vous êtes diabétique lorsque votre pancréas ne produit pas suffisamment d'insuline pour réguler le niveau de glucose dans votre sang (glycémie).

La concentration d'HUMULIN R U-500 est de 500 unités/ml. HUMULIN R U-500 contient donc 5 fois plus d'insuline dans 1 ml qu'une insuline standard (100 unités/ml).

2. QUELLES SONT LES INFORMATIONS A CONNAITRE AVANT DE COMMENCER UN TRAITEMENT PAR HUMULIN R U-500 ?

Vérifiez toujours que la mention « HUMULIN R U-500 » figure sur le conditionnement et l'étiquette du flacon. Les visuels du flacon et de l'étui d'HUMULIN R U-500 sont présentés ci-dessous.



Respectez attentivement les instructions de votre médecin. Elles peuvent être différentes des informations générales présentées dans cette notice. Respectez les doses prescrites par votre médecin.

Ne prenez jamais HUMULIN R U-500 dans les cas suivants :

- Si vous estimez qu'une hypoglycémie (abaissement du niveau de sucre dans le sang) est imminente.
- Si vous êtes allergique à l'insuline humaine ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament mentionnés dans la rubrique 6.

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

Mises en garde spéciales :

Adressez-vous à votre médecin, pharmacien ou infirmier/ère avant d'utiliser HUMULIN R U-500.

- Si vous répondez par l'AFFIRMATIVE à l'une des questions suivantes, informez-en votre médecin, pharmacien ou infirmier/ère.
 - Etes-vous récemment tombé malade ?
 - Avez-vous des problèmes rénaux ou hépatiques ?
 - Faites-vous davantage d'exercice que d'habitude ?
- Vos besoins en insuline pourront aussi varier si vous prenez de l'alcool.
- Si vous envisagez de vous rendre à l'étranger, pensez à en informer votre médecin, pharmacien ou infirmier/ère. Le décalage horaire pourrait vous contraindre à modifier vos heures d'injection et de repas par rapport à vos heures habituelles.

Informez les professionnels de santé qui vous soignent de la dose d'HUMULIN R U-500 qui vous a été prescrite en particulier si vous êtes hospitalisé.

Autres médicaments et HUMULIN R U-500 :

Informez votre médecin ou votre pharmacien si vous prenez, avez récemment pris ou pourriez prendre tout autre médicament.

Vos besoins en insuline peuvent être différents si vous prenez un des traitements ci-dessous :

- les glucocorticoïdes,
- les hormones thyroïdiennes,
- les hypoglycémisants oraux (médicaments traitant le diabète),
- l'acide acétylsalicylique (aspirine),
- l'hormone de croissance,
- les analogues de la somatostatine (octréotide ou lanréotide),
- les bêta-2 stimulants (tels que ritodrine², salbutamol, terbutaline),
- les bêtabloquants
- les thiazidiques ou certains antidépresseurs (IMAO),
- le danazol,
- certains antihypertenseurs, tels que les IEC (par exemple, captopril, enalapril) ou les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II,
- l'alcool.

Grossesse et allaitement :

Les besoins en insuline diminuent généralement durant les trois premiers mois de grossesse, augmentent au cours des six autres mois, puis diminuent de nouveau rapidement après l'accouchement. Si vous allaitez, l'administration de votre insuline devra peut-être être adaptée ainsi que votre régime alimentaire.

Si vous planifiez une grossesse, si vous êtes enceinte ou allaitez ou si vous pensez être enceinte, demandez conseil à votre médecin ou votre pharmacien avant de prendre ce médicament.

Aptitude à conduire les voitures :

Vos capacités de concentration et vos réflexes peuvent être diminués en cas d'hypoglycémie (abaissement du niveau de sucre dans le sang). Vous devez y penser dans toutes les situations où vous pourriez mettre votre vie en danger ou celles d'autres personnes, comme la conduite automobile ou l'utilisation de machines.

Vous devez interroger votre médecin ou votre infirmier/ère sur vos capacités à conduire si vous avez :

- de fréquents épisodes d'hypoglycémie,
- des symptômes annonciateurs d'hypoglycémie diminués ou absents.

3. COMMENT PRENDRE HUMULIN R U-500 ?

Veillez à toujours utiliser ce médicament en suivant exactement les indications de votre médecin ou pharmacien. Vérifiez auprès de votre médecin ou pharmacien en cas de doute.

POSOLOGIE

² Médicament actuellement non commercialisé en France

Votre médecin vous a prescrit le type d'insuline qu'il/elle juge être le mieux pour vous. N'utiliser aucune autre insuline sans son avis et sa prescription.

Vérifiez toujours le nom de l'insuline que votre pharmacie vous a délivré sur la boîte et sur l'étiquette du flacon afin de vous assurer que c'est le même que celui prescrit par votre médecin.

Votre médecin vous aura avisé du type d'insuline à utiliser, de la méthode d'administration, de la dose exacte de l'injection, de son heure et de sa fréquence. Ces consignes vous sont exclusivement réservées. Observez-les scrupuleusement et rendez-vous régulièrement chez votre médecin.

Si vous changez de type d'insuline, un changement de dose peut être nécessaire. Ce changement peut être effectué lors de la première injection ou progressivement au cours de plusieurs semaines ou plusieurs mois.

Cette préparation d'insuline contient 500 unités d'insuline dans chaque millilitre. Une extrême prudence doit être respectée dans la sélection du nombre d'unités, 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.

PREPARATION DE L'INJECTION

HUMULIN R U-500 s'injecte uniquement sous la peau (voie sous-cutanée). Vous ne devez pas injecter HUMULIN R U-500 dans une veine (voie intraveineuse) ni dans un muscle (voie intramusculaire).

Ne pas mélanger HUMULIN R U-500 avec d'autres insulines ou avec d'autres médicaments. HUMULIN R U-500 ne doit pas être dilué.

Injectez-vous HUMULIN R U-500 selon les instructions données par votre médecin ou infirmier/ère spécialiste du diabète.

Utilisation en seringue

Type de seringues appropriées

Les doses d'insuline sont mesurées en unités. L'insuline U-500 contient 500 unités/ml). Avec HUMULIN R U-500, il est important d'utiliser le type de seringue indiqué par votre médecin. Utiliser un type de seringue qui n'est pas approprié peut conduire à une erreur de dosage, pouvant vous créer des problèmes sévères, tels qu'un taux de glycémie trop faible ou trop élevé. Ne convertissez pas vous-même la dose à prélever dans la seringue.

- **Les graduations sur des seringues à insuline correspondent aux unités des insulines à 100 UI/ml et **NON à des unités d'HUMULIN R U-500**. Si une seringue à insuline 100 UI/ml est utilisée, votre médecin doit établir la correspondance entre la dose d'HUMULIN R U-500 prescrite et la graduation de la seringue à insuline. **Il vous indiquera comment prélever la dose d'insuline prescrite avec cette seringue.****
- **Les graduations sur des seringues à tuberculine correspondent à un volume (ml) et NON à des unités d'HUMULIN R U-500**. Si des seringues à tuberculine sont utilisées, votre médecin doit établir la correspondance entre la dose d'HUMULIN R U-500 prescrite et la graduation de la seringue à tuberculine. **Il vous indiquera comment prélever la dose d'insuline prescrite avec cette seringue.**

Préparation d'HUMULIN R U-500 :

- HUMULIN R U-500 est une solution, il n'est donc pas nécessaire de la mélanger. Vous ne devez l'utiliser **que** si elle a l'apparence de l'eau. Le liquide doit être transparent, incolore et exempt de toute particule. Vérifiez-le avant chaque injection.

Injection d'HUMULIN R U-500 :

- Lavez-vous d'abord les mains.
- Avant de procéder à l'injection, nettoyez la peau selon les instructions que l'on vous a données. Nettoyez le bouchon en caoutchouc du flacon sans toutefois le retirer.
- Prenez une seringue et une nouvelle aiguille stériles pour percer le bouchon en caoutchouc et prélevez le volume d'HUMULIN R U-500 voulu. Suivez les instructions de votre médecin ou de votre infirmière. **Ne partagez pas vos aiguilles et seringues.**
- Injectez sous la peau comme on vous l'a appris. **N'injectez pas** directement dans une veine. Après l'injection, laissez l'aiguille sous la peau pendant 5 secondes afin de vous assurer d'avoir injecté votre dose en totalité. Ne frotter pas l'endroit où vous venez de faire l'injection. Assurez-vous que vous injectez à une distance d'au

moins 1 cm de la dernière injection et que vous observez une « rotation » des emplacements d'injection, comme on vous l'a appris.

Injection

Une fois le site d'injection choisi, nettoyez la peau avec de l'alcool là où l'injection doit être faite. Stabilisez la peau en étirant ou en pinçant une grande surface. Insérez l'aiguille comme indiqué par votre médecin. Poussez le piston jusqu'au bout. Après l'injection, laissez l'aiguille sous la peau pendant 5 secondes afin de vous assurer d'avoir injecté votre dose en totalité. Ne pas frotter la zone. Pour éviter des lésions des tissus, faites l'injection suivante sur un site distant d'au moins 1 cm du site précédent.

Utilisation en pompe

Dans le cas d'une utilisation d'une pompe à insuline, votre médecin vous indiquera comment procéder lors de l'instauration du traitement par HUMULIN R U-500 et pourra vous remettre une fiche décrivant les instructions pour le remplissage et les réglages de débit de la pompe. Le débit unités/heure affiché par votre pompe ne correspond pas à la dose d'insuline réellement administrée. Suivez attentivement la prescription et les indications fournies par votre médecin.

Si vous avez utilisé plus d'HUMULIN R U-500 que vous n'auriez dû :

Si vous avez utilisé plus d'HUMULIN R U-500 que vous n'auriez dû, un abaissement du niveau de sucre dans le sang peut survenir. Vérifiez votre niveau de sucre (voir l'encadré « problèmes courants du diabète » à la fin de cette notice).

Si vous oubliez d'utiliser HUMULIN R U-500 :

Si vous utilisez moins d'HUMULIN R U-500 que vous n'auriez dû, une augmentation du niveau de sucre dans le sang peut survenir. Vérifiez votre niveau de sucre. Ne vous injectez pas de double dose pour compenser la dose que vous avez oublié de prendre.

Si vous arrêtez d'utiliser HUMULIN R U-500 :

Si vous arrêtez d'utiliser HUMULIN R U-500, une augmentation du niveau de sucre dans le sang peut survenir. Ne changez pas d'insuline sauf sur prescription de votre médecin.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez plus d'informations à votre médecin, votre pharmacien ou à votre infirmier/ère.

4. QUELS SONT LES EFFETS INDESIRABLES EVENTUELS ?

Comme tous les médicaments, HUMULIN R U-500 peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

Hypoglycémie (abaissement du niveau de sucre dans le sang)

Comme avec tout traitement par insuline, l'effet indésirable le plus fréquent est l'hypoglycémie.

L'hypoglycémie (faible taux de sucre dans le sang) signifie que votre quantité de sucre dans le sang est insuffisante.

Une hypoglycémie peut être très grave. Si votre glycémie diminue trop, vous risquez de perdre connaissance. Une hypoglycémie sévère peut provoquer des lésions cérébrales et peut engager le pronostic vital. Si vous avez des symptômes d'hypoglycémie, prenez les mesures nécessaires pour augmenter immédiatement votre glycémie.

Pour plus d'informations sur les effets indésirables de l'hypoglycémie, voir l'encadré « problèmes courants du diabète » à la fin de cette notice.

Hyperglycémie et acidocétose diabétique

Une hyperglycémie (trop de glucose dans le sang) peut se développer si votre organisme a trop peu d'insuline. L'hyperglycémie peut entraîner une acidocétose diabétique (formation d'acide dans le sang lorsque l'organisme dégrade les graisses au lieu du sucre). Pour plus d'informations sur les effets indésirables de l'hyperglycémie, voir l'encadré « problèmes courants du diabète » à la fin de cette notice.

L'allergie générale est très rare (affecte moins d'un utilisateur sur 10 000). En voici les symptômes :

- baisse de la tension artérielle,
- éruption généralisée sur tout le corps,
- difficultés de respiration,
- respiration sifflante de type asthmatique,
- accélération du pouls,
- transpiration.

Si vous pensez avoir ce type d'allergie à l'insuline avec HUMULIN R U-500, consultez votre médecin immédiatement.

L'allergie locale est fréquente (affecte moins d'un utilisateur sur 10). Elle peut se manifester par une rougeur, un œdème ou des démangeaisons au point d'injection. Cette réaction disparaît habituellement en quelques jours voire quelques semaines. Consultez votre médecin si ceci vous arrive.

Une lipodystrophie (épaississement ou cicatrices sur la peau) est peu fréquente (affecte moins d'un utilisateur sur 100). Si vous observez un épaississement de la peau ou des marques au point d'injection, changez votre point d'injection et consultez votre médecin.

Un œdème (par exemple, gonflement au niveau des bras, des chevilles ; rétention d'eau) a été rapporté en particulier au début du traitement par insuline ou lors d'un changement du traitement pour améliorer le contrôle de votre glycémie.

Des réactions au site d'injection peuvent survenir.

Une prise de poids peut survenir au cours du traitement par insuline, y compris HUMULIN R U-500.

L'administration d'insuline peut conduire à la **formation d'anticorps anti-insuline**, pouvant nécessiter des adaptations de la posologie. L'incidence de la formation d'anticorps avec HUMULIN R U-500 est inconnue.

En cas de maladie

Si vous êtes malade et plus particulièrement, si vous vous sentez malade ou si vous avez des nausées, vos besoins en insuline pourront être différents. Même si vous ne vous alimentez pas normalement, vous avez néanmoins toujours besoin d'insuline. Testez vos urines ou votre sang, suivez les instructions qui vous ont été données dans ce cas et consultez votre médecin ou votre infirmière.

Déclaration des effets secondaires

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien ou à votre infirmier/ère. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance – Site internet : www.ansm.sante.fr. En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

5. COMMENT CONSERVER HUMULIN R U-500 ?

Tenir hors de portée et hors de la vue des enfants.

Date de péremption

N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur l'étiquette et l'emballage après EXP. La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.

Conditions de conservation

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

Ne pas congeler. Ne pas utiliser un flacon qui aurait été congelé.

Ne pas secouer le flacon.

Flacons non ouverts :

Le flacon peut 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 flacon a été congelé.

Si le flacon est conservé à température ambiante (inférieure à 30°C), le jeter après 40 jours.

Après première utilisation :

Le flacon peut être conservé au réfrigérateur (entre 2°C et 8°C), mais pas au congélateur. Ne pas utiliser si le flacon a été congelé. Le flacon doit être jeté 40 jours après son ouverture, même s'il contient encore de l'insuline.

Si le flacon est conservé à température ambiante (inférieure à 30°C), le jeter après 40 jours après son ouverture, même s'il contient encore de l'insuline.

N'utilisez pas ce médicament si vous remarquez que la solution est colorée ou si elle contient des particules. Vous ne devez l'utiliser que si elle a l'apparence de l'eau. Vérifiez cela avant chaque injection.

Ne jetez aucun médicament au tout-à-l'égout ni avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien d'éliminer les médicaments que vous n'utilisez plus. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement.

6. INFORMATIONS SUPPLEMENTAIRES

Liste complète des substances actives et des excipients

La **substance active** est l'insuline humaine biosynthétique. L'insuline humaine est produite en laboratoire par la « technique de l'ADN recombinant ». Elle a la même structure que l'hormone naturelle produite par le pancréas.

Les **autres composants** sont : glycérine, métacrésol, oxyde de zinc, et eau pour préparations injectables. De l'hydroxyde de sodium ou de l'acide chlorhydrique peuvent avoir été utilisés pendant la fabrication pour ajuster le l'acidité.

Forme pharmaceutique et contenu

HUMULIN R U-500 est une solution aqueuse stérile, limpide et incolore, et contient 500 unités par millilitre (500 unités/ml) d'insuline humaine biosynthétique. Chaque flacon contient 10 000 unités (20 ml).

HUMULIN R U-500 est disponible en boîte de 1 flacon.

PROBLEMES COURANTS DU DIABETE

Ayez toujours du sucre (au moins 20 grammes) sur vous.

Portez toujours sur vous un document signalant que vous êtes diabétique.

- **HYPERGLYCEMIE (taux élevé de sucre dans le sang)**

Si votre taux de sucre dans le sang est trop élevé (hyperglycémie), il se peut que vous n'ayez pas injecté assez d'insuline.

Pourquoi une hyperglycémie survient-elle ?

Par exemple,

- vous n'avez pas ou pas assez injecté d'insuline, ou celle-ci est devenue moins efficace, du fait par exemple d'une mauvaise conservation,
- votre activité physique a diminué, vous souffrez de stress (bouleversement émotionnel, énervement), ou vous avez une blessure, vous subissez une opération, vous avez une infection ou de la fièvre,
- vous utilisez ou avez utilisé certains autres médicaments (voir rubrique 2, « Autres médicaments et HUMULIN R U-500 »).

Les symptômes avant-coureurs d'une hyperglycémie

Soif, augmentation du besoin d'uriner, fatigue, sécheresse de la peau, rougeur du visage, perte d'appétit, baisse de la tension artérielle, accélération du pouls et présence de glucose et de corps cétoniques dans les urines. Douleurs d'estomac, respiration rapide et profonde, somnolence, voire perte de connaissance, peuvent traduire un état grave (acidocétose) résultant du manque d'insuline.

Que devez-vous faire en cas d'hyperglycémie ?

Vérifiez votre glycémie et votre cétonurie le plus rapidement possible dès que l'un des symptômes ci-dessus apparaît. L'hyperglycémie sévère et l'acidocétose doivent toujours être traitées par un médecin, généralement à l'hôpital.

- **HYPOGLYCEMIE (faible taux de sucre dans le sang)**

Si votre taux de sucre dans le sang diminue trop, vous risquez de perdre connaissance. Une hypoglycémie sévère peut provoquer une crise cardiaque ou des lésions cérébrales et peut engager le pronostic vital. Vous devez normalement être capable de percevoir le moment où votre glycémie diminue trop fortement, afin de pouvoir prendre les mesures appropriées.

Pourquoi une hypoglycémie survient-elle ?

Par exemple:

- vous injectez plus d'insuline qu'il n'est nécessaire,
- vous omettez ou retardez des repas,
- vous ne mangez pas assez ou prenez des aliments peu riches en glucides (le sucre et les substances similaires au sucre sont appelés « glucides » ; toutefois, les édulcorants artificiels ne sont PAS des glucides),
- vous perdez des glucides en raison de vomissements ou d'une diarrhée,
- vous buvez de l'alcool, en particulier en mangeant peu,
- vous avez une activité physique plus intense que d'habitude ou de type différent,
- vous vous rétablissez d'une blessure, d'une opération ou d'autres formes de stress,
- vous vous rétablissez d'une maladie ou de la fièvre,
- vous utilisez ou avez arrêté d'utiliser certains autres médicaments (voir rubrique 2, « Autres médicaments et HUMULIN R U-500 »).

Une hypoglycémie peut aussi survenir si :

- vous commencez un traitement par insuline ou changez d'insuline (type ou concentration),
- votre glycémie est presque normale ou instable,
- vous changez la zone cutanée où vous injectez de l'insuline (par exemple de la cuisse à la partie supérieure du bras),

- vous souffrez d'une grave maladie des reins ou du foie ou d'un autre type de maladie telle qu'une hypothyroïdie.

Les symptômes avant-coureurs d'une hypoglycémie

- *Dans votre corps :*

Exemples de symptômes qui vous indiquent que votre glycémie diminue trop ou trop vite : sueurs, peau moite, anxiété, rythme cardiaque accéléré, hypertension artérielle, palpitations et pouls irrégulier.

Ces symptômes apparaissent souvent avant les symptômes d'un faible taux de sucre dans le cerveau.

- *Dans votre cerveau :*

Exemples de symptômes indiquant une baisse du taux de sucre dans le cerveau : maux de tête, faim intense, nausées, vomissements, fatigue, somnolence, troubles du sommeil, agitation, comportement agressif, difficultés de concentration, réflexes altérés, dépression, confusion, troubles de la parole (pouvant aller jusqu'à une perte totale de la parole), troubles visuels, tremblements, paralysie, picotements (paresthésies), engourdissement et des sensations de fourmillements au niveau de la bouche, vertiges, perte du contrôle de soi, incapacité à s'occuper de soi, convulsions, perte de connaissance.

Les premiers symptômes qui vous alertent en cas d'hypoglycémie (« symptômes avant-coureurs ») peuvent être modifiés, moins intenses ou complètement absents si :

- vous êtes âgé, vous souffrez d'un diabète de longue date, ou si vous souffrez d'une certaine maladie neurologique (neuropathie diabétique autonome),
- vous avez eu une hypoglycémie récente (par exemple, le jour précédent) ou quand l'hypoglycémie survient lentement,
- vous avez une glycémie normale ou, au moins, très améliorée,
- vous utilisez ou avez utilisé certains autres médicaments (voir rubrique 2, « Autres médicaments et HUMULIN R U-500 »).

Dans ces situations, vous courez un risque d'hypoglycémie sévère (et même de perte de connaissance) sans vous en apercevoir. Familiarisez-vous avec les symptômes avant-coureurs d'hypoglycémie. Si nécessaire, des contrôles plus fréquents de votre glycémie peuvent vous permettre de déceler des épisodes hypoglycémiques discrets qui pourraient sinon être ignorés. Si vous n'êtes pas sûr de reconnaître vos symptômes avant-coureurs d'hypoglycémie, évitez les situations (telles que la conduite d'un véhicule) qui pourraient constituer un risque pour vous-même ou pour autrui du fait d'une hypoglycémie.

Que devez-vous faire en cas d'hypoglycémie ?

1. Ne vous injectez pas d'insuline. Prenez immédiatement environ 10 à 20 grammes de sucre, tel que du glucose, des morceaux de sucre ou une boisson sucrée. Attention : les édulcorants artificiels et les aliments en contenant (tels que les boissons de régime) n'ont aucune utilité dans le traitement de l'hypoglycémie.
2. Puis, mangez un aliment qui augmente durablement votre glycémie (tel que du pain ou des pâtes). Vous avez dû certainement en discuter auparavant avec votre médecin ou votre infirmier/ère.
3. Si l'hypoglycémie récidive, prenez à nouveau 10 à 20 grammes de sucre.
4. Contactez immédiatement un médecin si vous ne réussissez pas à contrôler l'hypoglycémie ou si celle-ci récidive. Informez les personnes de votre entourage, amis et collègues proches des situations suivantes :

Si vous n'êtes pas en mesure d'avaler quoi que ce soit ou si vous êtes inconscient, il vous faudra une injection de glucose ou de glucagon (un médicament qui augmente la glycémie). Ces injections sont justifiées même s'il n'est pas sûr que vous ayez une hypoglycémie.

Il est recommandé de vérifier votre glycémie immédiatement après avoir pris du sucre, pour confirmer que vous avez réellement une hypoglycémie.

3) Modalités de signalement des effets indésirables par le patient

Le patient ou son représentant mandaté (parent d'un enfant, associations agréées sollicitées par le patient) peut déclarer les effets indésirables qu'il, ou son entourage, suspecte d'être liés à l'utilisation d'un ou plusieurs médicaments :

- Tout effet indésirable quel que soit le lien présumé avec le médicament administré (y compris lors d'exposition accidentelle (professionnelle ou non))
- toute grossesse exposée à un médicament
- toute exposition au cours de l'allaitement
- toute exposition paternelle
- toute suspicion d'inefficacité
- tout abus, mésusage ou surdosage
- toute erreur médicamenteuse
- toute utilisation hors de l'autorisation de mise sur le marché du médicament
- toute suspicion de transmission d'agents infectieux susceptible d'être due à ce médicament.

La déclaration doit-être faite le plus tôt possible après la survenue de l'effet.

La déclaration doit-être faite le plus tôt possible après la survenue de l'évènement sur le site internet de l'ANSM, www.ansm.sante.fr, rubrique Déclarer un effet indésirable ou directement sur le site signalement-sante.gouv.fr.

Il est toutefois possible que ce que vous pensez être un effet indésirable soit en fait un nouveau symptôme de votre maladie, susceptible de modifier le diagnostic ou de nécessiter une modification de votre prise en charge.

Dans tous les cas, nous vous encourageons à vous rapprocher de votre médecin pour qu'il vous examine et, le cas échéant, qu'il fasse lui-même la déclaration de l'effet indésirable.

Vous pouvez également vous adresser à votre pharmacien afin qu'il déclare l'effet indésirable ou qu'il vous aide à remplir ce formulaire.

4) **Notice d'information destinée au patient relative au traitement des données personnelles**

La protection de vos données personnelles est importante pour nous. La présente notice d'information a pour objectif de porter à votre connaissance les informations que INRESA pourrait recueillir à votre sujet, de quelle façon ces informations sont utilisées ainsi que ceux avec qui nous pouvons les partager.

Cette notice d'information s'applique à tout type de données personnelles vous concernant, qu'elles soient stockées électroniquement ou en format papier.

Données que nous collectons et comment nous les utilisons

Nous collectons vos données personnelles directement de votre part, de nos employés ou de tiers.

En vertu des lois européennes sur la protection des données personnelles, Lilly doit se fonder sur une base juridique valide pour traiter vos données personnelles. La base juridique qui s'applique dans un cas particulier, dépendra de la finalité telle que décrite ci-dessous, pour laquelle Lilly traite vos données personnelles.

Dans le cas de la mise en place et du suivi du Protocole d'Utilisation Thérapeutique de l'ATU nominative HUMULINR U-500, le traitement de vos données personnelles est nécessaire pour se conformer aux Lois ou réglementations auxquelles INRESA et Lilly sont assujetties. Vos données sont traitées conformément à l'Autorisation Unique AU-041 relatives aux Autorisations Temporaires d'Utilisation (ATU) et Recommandations Temporaires d'Utilisation (RTU). Vous ne pourrez pas vous opposer à ce type de traitement de données, mais conservez vos autres droits décrits ci-après.

Catégories de données personnelles traitées. Pour les finalités décrites ci-dessous, nous traitons vos données personnelles appartenant aux catégories suivantes :

- **Identifiants et données démographiques** : numéro, code alphanumérique ou code alphabétique, informations signalétiques (sexe, poids, taille, âge ou année et mois de naissance) ;
- **Données de santé** : notamment l'histoire de la maladie, les antécédents personnels ou familiaux, les pathologies ou événements associés, les traitements concomitants, les informations relatives au mode de prescription et d'utilisation du médicament ainsi qu'à la conduite thérapeutique du prescripteur, les examens et leurs résultats, la tolérance du traitement initié, la nature et la fréquence des effets indésirables.

Finalités pour lesquelles ces catégories de données sont traitées afin de nous conformer aux Lois et à la réglementation :

- La mise en place du Protocole d'Utilisation Thérapeutique de l'ATU nominative HUMULINR U-500 ;
- La collecte, l'enregistrement, l'analyse, le suivi, la documentation, la transmission et la conservation des données relatives à l'accès, à l'initiation, au suivi et à l'arrêt de prescription de spécialités pharmaceutiques dans le cadre défini par les articles L. 5121-12 et L. 5121-12-1 du Code de la Santé Publique (CSP) ;
- La gestion des contacts avec les médecins prescripteurs et les pharmaciens dispensateurs d'un médicament sous ATU ou RTU ;
- Le traitement et les déclarations d'événements indésirables ou réclamation sur ce médicament.

Destinataires de vos données

Ont accès aux données traitées les services suivants de INRESA :

- le pharmacien responsable ou son représentant ainsi que toute personne dûment habilitée et placée sous sa responsabilité, dans la limite de leurs attributions et pour ce qui les concerne ;
- le responsable de la pharmacovigilance ainsi que les collaborateurs placés sous sa responsabilité, dans la limite de leurs attributions et pour ce qui les concerne ;
- les membres des services en charge des affaires médicales, de la recherche et du développement, des affaires réglementaires, dans la limite de leurs attributions et pour ce qui les concerne ;
- les membres du service en charge de la gestion des commandes, de l'approvisionnement et de la distribution des médicaments, dans la limite de leurs attributions et pour ce qui les concerne ;
- les membres du service des audits peuvent, de façon ponctuelle et motivée, avoir accès à ces données pour vérifier le respect des exigences réglementaires et des procédures internes, dans la limite de leurs attributions et pour ce qui les concerne.

Peuvent également être destinataires de vos données :

- les prestataires de services intervenant dans la mise en œuvre de l'ATU ou de la RTU, dans le cadre et la limite de leurs fonctions et dans les conditions définies par le contrat les liant au responsable de traitement ;
- les autres sociétés du groupe auquel appartient le laboratoire exploitant ainsi que ses partenaires qui participent à la mise en œuvre de l'ATU ou de la RTU ;
- les organismes publics communautaires, nationaux ou locaux en charge de la surveillance des médicaments sous ATU ou RTU, dans le cadre de l'exercice de leurs missions telles que définies par les textes, notamment l'ANSM, les centres régionaux de pharmacovigilance et les centres anti-poison.

Transferts internationaux de données personnelles

Nous pouvons transmettre vos données personnelles à des filiales de Lilly dans le monde. Ces filiales peuvent à leur tour transmettre vos données personnelles à d'autres filiales de Lilly. Certaines des filiales de Lilly peuvent être établies dans des pays qui n'exigent pas un niveau identique de protection des données. Néanmoins, toutes les filiales de Lilly ont l'obligation de traiter les données personnelles en conformité avec cette notice d'information. Pour obtenir des informations complémentaires concernant les fondements des transferts et les garanties prises par INRESA et Lilly pour les transferts transfrontaliers de vos données personnelles, veuillez nous contacter à l'adresse ATU.cohorte@inresa.fr ou privacy@lilly.com ou consultez le site <https://www.inresa-pharma.fr> ou <https://lilly.com/privacy>.

Combien de temps conservons-nous vos données personnelles ?

Vos données personnelles seront conservées pendant la durée nécessaire pour nous permettre de remplir nos objectifs professionnels de façon légitime et légale, conformément à notre politique en matière de conservation de documents et aux lois et réglementation applicables.

Comment sécurisons-nous vos données personnelles ?

Nous mettons en place des mesures de protections physiques, électroniques et des procédures de sauvegardes pour protéger les données personnelles collectées. Par exemple, nous limitons l'accès à ces données aux employés autorisés, aux prestataires de services et aux sous-traitants qui ont besoin d'y accéder pour réaliser les activités décrites dans la présente notice d'information. Bien que nous nous efforçons d'assurer une sécurité raisonnable aux données personnelles que nous traitons et que nous conservons, aucun système de sécurité ne peut empêcher toute faille ou violation de la sécurité.

Vos droits et vos choix

Vous avez le droit de demander des informations sur la façon dont nous utilisons vos informations personnelles et avec qui nous les partageons. Vous avez également le droit de consulter et d'obtenir une copie des données personnelles que nous avons vous concernant, de demander leur correction et demander la suppression ou de définir des directives relatives au sort de vos données personnelles après votre mort.

Vous avez aussi le droit de demander le transfert de vos données à une autre entité ou personne dans un format lisible par une machine.

Il peut toutefois exister des limitations à notre capacité à nous conformer à votre demande.

Comment nous contacter

Vous pouvez faire une des demandes mentionnées ci-dessus en prenant contact à l'adresse :

ATU.cohorte@inresa.fr

INRESA
Pharmacien Responsable
1 rue Jean Monnet
68870 Bartenheim
Téléphone : 03 89 70 76 60

Vous pouvez également employer cette adresse pour nous poser d'éventuelles questions au sujet de la présente notice d'information.

Comment faire une réclamation

Si vous voulez faire une réclamation sur la façon dont nous avons géré vos données personnelles, nous vous invitons à prendre contact avec notre Pharmacien Responsable à l'adresse : ATU.cohorte@inresa.fr. Il examinera votre demande.

Au cas où vous ne seriez pas satisfait de la réponse qui vous sera donnée ou si vous estimez que le traitement de vos données personnelles n'est pas fait conformément à législation, vous pouvez porter plainte auprès de la CNIL

ANNEXES C

C1 : Fiche de demande d'accès au traitement

C2 : Fiche de suivi de traitement

C3 : Fiche de déclaration d'effet indésirable susceptible d'être dû à Humulin U500

C4 : Fiche de signalement de grossesse

C5 : Fiche d'arrêt de traitement

C1 : Fiche de demande d'accès au traitement

INRESA	Autorisation Temporaire d'Utilisation Nominative HUMULIN® R U-500	
FICHE DE DEMANDE D'ACCES AU TRAITEMENT		Page 1/3
NOM du patient (3 premières lettres) : _ _ _ PRENOM du patient (2 premières lettres) : _ _		

A compléter systématiquement lors de l'inclusion du patient dans le Protocole d'Utilisation Thérapeutique (mis en place en septembre 2017), qu'il ait été traité ou non par Humulin U500 auparavant (1^{ère} ATU ou 1^{er} renouvellement depuis septembre 2017).

Date de la visite : |_|_| |_|_| |_|_|_|_|

DONNEES DEMOGRAPHIQUES A L'INCLUSION DANS LE PUT

Date de naissance (mois et année) : |_|_| |_|_|_|_|

Sexe : ☐ Homme ☐ Femme

Taille (cm) : |_|_|_| Poids (kg) : |_|_|_|

Si disponible : Circonférence abdominale (cm) : |_|_|_|

SITUATION CLINIQUE DU PATIENT A L'INCLUSION DANS LE PUT

• Type de diabète

	Oui	Non
Diabète de type 2	☐	☐
Diabète gestationnel	☐	☐
Date de début de grossesse : _ _ _ _ _ _ _ _		
Si oui et si la patiente est actuellement traitée par Humulin U500, remplir la fiche de signalement de grossesse (Annexe C4).		
Insulinorésistance d'origine génétique	☐	☐
Mutation du récepteur de l'insuline	☐	☐
Autre mutation	☐	☐
Autre ☐ préciser :		

• Dose totale journalière d'insuline (insuline 100 unités/ml avant instauration du traitement par Humulin U500)

→ > 300 U/j ☐

→ Entre 250 et 300 U/j ☐

→ Entre 200 et 250 U/j ☐

→ Entre 150 et 200 U/j ☐

→ Entre 100 et 150 U/j ☐

TRAITEMENT ANTIDIABETIQUE (AVANT INSTAURATION DU TRAITEMENT PAR HUMULIN U500)

• Traitement non insulinique en cours

	Oui	Non
Metformine	☐	☐
Sulfamides hypoglycémisants	☐	☐
Glinide	☐	☐
Inhibiteur de la DPP4	☐	☐
Agoniste du récepteur du GLP-1	☐	☐
Autre	☐	☐

Si oui, précisez la classe thérapeutique :

INRESA	Autorisation Temporaire d'Utilisation Nominative HUMULIN® R U-500	
FICHE DE DEMANDE D'ACCES AU TRAITEMENT		Page 2/3
NOM du patient (3 premières lettres) : _ _ _		PRENOM du patient (2 premières lettres) : _ _

- **Insulinothérapie en cours**

Traitement par Humulin U500 via une ATU nominative : Oui ☐ Non ☐

➤ **Si oui**, préciser :

Date d'initiation : |_|_| |_|_| |_|_|_|_|

Modalités d'administration

➔ Administration en multi-injection : oui ☐ non ☐

Si oui, préciser :

- Dose totale journalière (U/j) (dose prescrite, avant toute conversion qui serait nécessaire pour l'administration via la seringue) : |_|_|_|

➔ Administration par pompe SC externe : oui ☐ non ☐

Si oui, préciser :

- Débit basal : Dose totale journalière (U/j) (dose prescrite, avant toute conversion qui serait nécessaire pour l'administration via la pompe) : |_|_|_|
- Bolus : Dose totale journalière (U/j) (dose prescrite, avant toute conversion qui serait nécessaire pour l'administration via la pompe) : |_|_|_|

➔ Association à une autre insuline : oui ☐ non ☐

Si oui, préciser :

➤ **Si non (pas de traitement par Humulin U500 au préalable)**, précisez :

Modalités d'administration :

➔ Multi injection : Oui ☐ Non ☐

Si oui, préciser :

➔ Pompe sous-cutanée externe : Oui ☐ Non ☐

BILAN BIOLOGIQUE A L'INCLUSION DANS LE PUT (Derniers résultats disponibles)

Type d'examen	Date (JJ/MM/AA)	Résultat	Normes du laboratoire
Hémoglobine A1c (HbA1c)	.../.../...	_ _ , _ %	
Glycémie à jeun	.../.../...	_ _ , _ mmol/L)	
Clairance créatinine	.../.../...	_ _ , _ ml/min/1,73m ²	_ _ , _ ml/min/1,73m ²
Microalbuminurie (Rapport Albumine/créatinine)	.../.../...	_ _ mg/g de créatinine	_ _ mg/g de créatinine

INRESA	Autorisation Temporaire d'Utilisation Nominative HUMULIN® R U-500	
FICHE DE DEMANDE D'ACCES AU TRAITEMENT		Page 3/3
NOM du patient (3 premières lettres) : _ _ _		PRENOM du patient (2 premières lettres) : _ _

ATTESTATION DU MEDECIN PRESCRIPTEUR

Je soussigné(e) Dr....., certifie :

- Avoir vérifié les mentions relatives à la posologie et au mode d'administration, les contre-indications, les mises en garde spéciales et les précautions d'emploi d'HUMULIN U500 (Voir Annexe A1 rubriques 4.1 à 4.3).
- Avoir lu et compris les responsabilités de suivi de pharmacovigilance et les procédures de notification d'effets indésirables telles qu'elles sont spécifiées dans le Protocole d'Utilisation Thérapeutique et j'accepte de m'y conformer.
- M'engager à informer le patient avant de commencer le traitement et à lui remettre la note d'information qui lui est destinée. (Voir Annexe B du PUT)
- Envoyer à la cellule ATU Humulin U500 les fiches de suivi complétées y compris les fiches d'arrêt de traitement et de notification d'effets indésirables.

Date : |_|_| |_|_| |_|_|_|_|

Signature :

Nom du médecin prescripteur :	Nom du pharmacien :
Hôpital :	Hôpital:
Service :	
Tel : Fax :	Tel : Fax :
E-mail :	E-mail :
Tampon et signature du médecin :	Tampon et signature du pharmacien :
Date :	Date :

Ce document est à adresser :

- au pharmacien de l'établissement qui l'adressera ensuite par fax à l'ANSM (Fax : 01.55.87.30.53) accompagné du formulaire de demande d'ATU nominative
- puis, après réception de l'accord de l'ANSM, à l'administration des ventes (Fax : 03 89 70 78 65 ou e-mail : info@inresa.fr) pour commande, accompagné d'un bon de commande et de la copie de l'ATU nominative délivrée par l'ANSM.

D2 : Fiche de suivi

INRESA	Autorisation Temporaire d'Utilisation Nominative HUMULIN® R U-500	
	FICHE DE SUIVI	Page 1/2
NOM du patient (3 premières lettres) : _ _ _		
PRENOM du patient (2 premières lettres) : _ _		

A compléter si le patient est déjà inclus dans le Protocole d'Utilisation Thérapeutique (mis en place en septembre 2017), et qu'une fiche de demande d'accès au traitement (D1) a déjà été complétée.

Date de la visite : |_|_| |_|_| |_|_|_|_|

DONNEES DEMOGRAPHIQUES

Date de naissance (mois et année) : |_|_| |_|_|_|_|

Sexe : ☐ Homme ☐ Femme

Poids (kg) : |_|_|_|

DONNEES DE SUIVI DU DIABETE

Un ou plusieurs des traitements non insuliniques ont-ils été modifiés depuis la dernière visite :

Oui ☐ Non ☐ Si oui, préciser dans le tableau ci-dessous :

Traitement	Modifié depuis la dernière visite ?	Si modification, préciser :
Metformine	oui ☐ non ☐	
Sulfamides hypoglycémisants	oui ☐ non ☐	
Glinide	oui ☐ non ☐	
Inhibiteur de la DPP4	oui ☐ non ☐	
Agoniste du récepteur du GLP-1	oui ☐ non ☐	
Autre :	oui ☐ non ☐	

TRAITEMENT PAR HUMULIN U500

Date d'initiation du traitement : |_|_| |_|_| |_|_|_|_|

Apparition d'une contre-indication à Humulin U500 depuis la dernière visite ? ☐ Oui ☐ Non

Si oui, préciser :

Le traitement a-t-il été modifié depuis la dernière visite ? ☐ Oui ☐ Non

Si oui, préciser ci-dessous :

- Administration en multi-injection : oui ☐ non ☐

Si oui, préciser :

- Dose totale journalière (U/j) (dose prescrite, avant toute conversion qui serait nécessaire pour l'administration via la seringue) : |_|_|_|

- Administration par pompe SC externe : oui ☐ non ☐

Si oui, préciser :

- Débit basal : Dose totale journalière (U/j) (dose prescrite, avant toute conversion qui serait nécessaire pour l'administration via la pompe) : |_|_|_|
 - Bolus : Dose totale journalière (U/j) (dose prescrite, avant toute conversion qui serait nécessaire pour l'administration via la pompe) : |_|_|_|

- Association à une autre insuline : oui ☐ non ☐

Si oui, préciser :

Le traitement a-t-il été arrêté définitivement depuis la dernière visite ? ☐ Oui ☐ Non

Si oui, veuillez remplir la fiche d'arrêt de traitement (Annexe C5)

INRESA	Autorisation Temporaire d'Utilisation Nominative HUMULIN® R U-500	
FICHE DE SUIVI		Page 2/2
NOM du patient (3 premières lettres) : _ _ _		PRENOM du patient (2 premières lettres) : _ _

EFFETS INDESIRABLES

Survenue d'Effet Indésirable susceptible d'être dû à HUMULIN U500 depuis la visite précédente :
 Oui ☐ Non ☐

Si oui, remplir la Fiche Déclaration d'Effet indésirable susceptible d'être dû à HUMULIN U500 (annexe C3)

BILAN BIOLOGIQUE DE SUIVI

Type d'examen	Date (JJ/MM/AA)	Résultat	Normes du laboratoire
Hémoglobine A1c (HbA1c)	.../.../...	_ _ _ , _ _ %	
Glycémie à jeun (si disponible)	.../.../...	_ _ _ , _ _ mmol/L	

Si des résultats biologiques sont anormaux et que vous considérez **qu'il s'agit d'un effet indésirable susceptible d'être dû au médicament Humulin U500**, merci de remplir la Fiche Effet indésirable (annexe C3)

RENOUVELLEMENT DU TRAITEMENT PAR HUMULIN U500

A l'issue de cette visite, un renouvellement du traitement par Humulin U500 est-il prévu ? ☐ Oui ☐ Non

Si non, veuillez remplir la fiche d'arrêt de traitement (Annexe C5)

Si oui, préciser ci-dessous les modalités d'administration prescrites

- Administration en multi-injection : oui ☐ non ☐

Si oui, préciser :

- Dose totale journalière (U/j) (dose prescrite, avant toute conversion qui serait nécessaire pour l'administration via la seringue) : |_|_|_|

- Administration par pompe SC externe : oui ☐ non ☐

Si oui, préciser :

- Débit basal : Dose totale journalière (U/j) (dose prescrite, avant toute conversion qui serait nécessaire pour l'administration via la pompe) : |_|_|_|
 - Bolus : Dose totale journalière (U/j) (dose prescrite, avant toute conversion qui serait nécessaire pour l'administration via la pompe) : |_|_|_|

- Association à une autre insuline : oui ☐ non ☐

Si oui, préciser :

Nom du médecin prescripteur :	Nom du pharmacien :
Hôpital :	Hôpital:
Service :	
Tel : Fax :	Tel : Fax :
E-mail :	E-mail :
Tampon et signature du médecin :	Tampon et signature du pharmacien :
Date :	Date :

Ce document (pages 1 à 2) est à adresser pour tout renouvellement :

- au pharmacien de l'établissement qui l'adressera ensuite par fax à l'ANSM (Fax : 01.55.87.30.53) accompagné du formulaire de demande d'ATU nominative
- puis, après réception de l'accord de l'ANSM, à l'administration des ventes (Fax : 03 89 70 78 65 ou e-mail : info@inresa.fr) pour commande, accompagné d'un bon de commande et de la copie du renouvellement de l'ATU nominative délivrée par l'ANSM.

**D3 : Fiche de déclaration d'effet indésirable susceptible d'être dû
à HUMULIN R U-500**

INRESA	Autorisation Temporaire d'Utilisation Nominative HUMULIN® R U-500
FICHE DE DECLARATION D'EFFET INDESIRABLE SUSCEPTIBLE D'ETRE DU A HUMULIN U500	Page 2/3

Effet indésirable : _____ ☐ Diagnostic ? ou ☐ Symptôme ?

Date : _____ (début) à _____ (fin)

Effet indésirable non grave : ☐ ou Effet indésirable grave : ☐ (dans ce dernier cas, cocher un ou plusieurs des critères ci-dessous)

- ☐ Décès
- ☐ Mise en jeu du pronostic vital
- ☐ Hospitalisation ou prolongation d'hospitalisation
- ☐ Invalidité ou incapacité importante ou durable
- ☐ Anomalie ou malformation congénitale
- ☐ Médicalement grave

Dans l'un ou l'autre cas :

Si HUMULIN U500 a été arrêté, l'effet indésirable a-t-il régressé ? : ☐ Oui ☐ Non ☐ Inconnu ☐ Non applicable

Si HUMULIN U500 a été ré-introduit, l'effet indésirable est-il réapparu ? : ☐ Oui ☐ Non ☐ Inconnu ☐ Non applicable

HUMULIN U500 a-t-il été définitivement arrêté ? : ☐ non ☐ oui

Dans le cas d'un décès :

Cause du décès : _____ Date du décès : _____

Une autopsie a-t-elle été réalisée ☐ NON ☐ OUI, merci de joindre le compte-rendu disponible

INRESA	Autorisation Temporaire d'Utilisation Nominative HUMULIN® R U-500	
FICHE DE DECLARATION D'EFFET INDESIRABLE SUSCEPTIBLE D'ETRE DU A HUMULIN U500		Page 3/3

Traitements antidiabétiques associés :					
	Nom	Indication	Dose	Date de début	Date de fin
1					
2					
3					
4					

Autres traitements associés :					
	Nom	Indication	Dose	Date de début	Date de fin
1					
2					
3					
4					
5					
6					

Examens complémentaires (<i>test cliniquement significatif uniquement</i>) :					
	Examen	Résultat	Unités	Valeurs normales	Date
1					
2					
3					

Préparé par (notificateur) : _____ Date : _____
 Nom Signature

DOCUMENT A FAXER IMMEDIATEMENT A LA CELLULE ATU

Téléphone : 03 89 70 76 60
 Fax : 03 89 70 78 65
 Email : info@inresa.fr

D4 : Fiche de signalement de grossesse

INRESA	Autorisation Temporaire d'Utilisation Nominative HUMULIN® R U-500	
FICHE DE SIGNALEMENT DE GROSSESSE		Page 1/2

Date de notification à INRESA _ _ _ _ _ _ _ _ _	
Notificateur : Prénom : _____ Nom : _____ Titre : _____ Téléphone : _____ Fax : _____ Email: _____	
Médicament en ATU : HUMULIN U500 Date d'instauration du traitement _ _ _ _ _ _ _ _ _ Dose journalière (U/j) (dose prescrite, avant toute conversion qui serait nécessaire pour l'administration via le dispositif) : Modalité d'administration : multi-injection ☐ pompe ☐ Numéro de lot du flacon d'HUMULIN U500 en cours d'utilisation au moment du diagnostic de la grossesse _ _ _ _ _ _ _ _ _ _	
Patient exposé : Nom du (3 premières lettres) : _ _ _ _ _ _ _ _ Prénom (2 premières lettres) : _ _ _ _ _ _ _ _ Sexe : ☐ M (père) ☐ F (mère) Date de naissance (mois, année) : _ _ _ _ _ _ _ Taille (cm) : _ _ _ _ Poids (kg) : _ _ _ _	
Histoire de la maladie : _____ _____ _____ _____	
Antécédents médicaux et chirurgicaux : _____ _____ _____ _____ _____ _____ _____ _____	

INRESA	Autorisation Temporaire d'Utilisation Nominative HUMULIN® R U-500	
FICHE DE SIGNALEMENT DE GROSSESSE		Page 2/2

Traitements associés pour le diabète :					
	Nom	Indication	Dose	Date de début	Date de fin
1					
2					
3					
4					
Autres traitements associés :					
5					
6					
7					
8					

Exposition au cours de la grossesse : Date des dernières règles : _ _ _ _ _ _ _ _ _ _ Date de début de grossesse : _ _ _ _ _ _ _ _ _ _ Date prévue de l'accouchement : _ _ _ _ _ _ _ _ _ _ Issue de la grossesse : _____ _____ Coordonnées du médecin/service qui suivra la patiente au cours de sa grossesse : Nom : Adresse : Téléphone : Fax : E-mail :

Préparé par (notificateur) : _____ **Date :** _____

Nom

Signature

DOCUMENT A FAXER IMMEDIATEMENT A LA CELLULE ATU HUMULIN U500 :

Téléphone : 03 89 70 76 60

Fax : 03 89 70 78 65

Email : info@inresa.fr

D5 : Fiche d'arrêt de traitement

INRESA	Autorisation Temporaire d'Utilisation Nominative HUMULIN® R U-500	
FICHE D'ARRÊT DE TRAITEMENT		Page 1/1
NOM du patient (3 premières lettres) : _ _ _		PRENOM du patient (2 premières lettres) : _ _

DONNEES DEMOGRAPHIQUES

Date de naissance (mois et année) : |_|_| |_|_|_|_|

Sexe : ☐ Homme ☐ Femme

Poids (kg) : |_|_|_|

INFORMATIONS SUR L'ARRÊT DU TRAITEMENT

Date de la dernière administration d'HUMULIN U500 |_|_| |_|_|_|_|_|_|

Posologie d'HUMULIN U500 au moment de l'arrêt (dose prescrite, avant toute conversion qui serait nécessaire pour l'administration via le dispositif) : |_|_|_| U/j

Raison principale de l'arrêt du traitement :

☐ Décès

Préciser la date du décès : |_|_| |_|_|_|_|_|_|

Et la cause du décès*

*Si le décès est susceptible d'être lié à HUMULIN U500, compléter la fiche de déclaration d'effet indésirable susceptible d'être dû à HUMULIN U500

☐ Effet indésirable*

*Compléter la fiche de déclaration d'effet indésirable susceptible d'être dû à HUMULIN U500

☐ Souhait du patient d'interrompre le traitement

Préciser la date : |_|_| |_|_|_|_|_|_|

☐ Patient perdu de vue

Préciser la date de la dernière visite : |_|_| |_|_|_|_|_|_|

☐ Grossesse*

*Compléter la fiche de signalement de grossesse

☐ Autre raison, préciser :

Nom du médecin prescripteur : Hôpital : Service : Tel : Fax : E-mail : Tampon et signature du médecin : Date :	Nom du pharmacien : Hôpital : Tel : Fax : E-mail : Tampon et signature du pharmacien : Date :
--	--

DOCUMENT A FAXER A LA CELLULE ATU HUMULIN U500 :

Téléphone : 03 89 70 76 60

Fax : 03 89 70 78 65

Email : info@inresa.fr

Annexe D : Fiche d'accompagnement à la prescription en pompe

L'administration d'HUMULIN R U-500 par pompe sous-cutanée n'est pas conseillée, mais si le médecin préconise cette utilisation, la fiche ci-dessous peut être remplie par le médecin et remise au patient.

HUMULIN R U-500

Insuline 500 unités/ml, solution injectable. Flacon de 20 ml

ATU NOMINATIVE

Prescription :

Date : ____/____/____

Nom et prénom du patient : _____

Débit de la pompe :

_____ unités/h affichées de ____h à ____h soit _____ unités/h réellement administrées*,
Correspondant à _____ unités réellement administrées*

_____ unités/h affichées de ____h à ____h soit _____ unités/h réellement administrées*,
Correspondant à _____ unités réellement administrées*

_____ unités/h affichées de ____h à ____h soit _____ unités/h réellement administrées*,
Correspondant à _____ unités réellement administrées*

TOTAL BASALE :unités réelles/24h

Bolus repas :

Repas	Nombre d'unités affichées	Nombre d'unités réellement administrées*
Petit Déjeuner		
Déjeuner		
Dîner		
TOTAL BOLUS :		_____ UI réellement administrées/24h
* Unités réellement administrées = 5 x unités affichées		

➡ **TOTAL BASALE + BOLUS :** _____ unités réellement administrées/24h
Changement du cathéter et du réservoir tous les ____ jours.

Nom du prescripteur : _____

Signature : _____

Conseil au patient pour le remplissage du réservoir :

Pompe utilisée : _____

Volume du réservoir : _____ ml

Posologie : _____ unités/24h

Soit _____ unités pour ____ jours correspondant à la durée de pose du cathéter,

Équivaut à un remplissage du réservoir avec : _____ ml d'HUMULIN 500 unités/ml.

Attention ! 1 flacon d'HUMULIN 500 unités/ml de 20 ml contient 10 000 unités d'insuline.

Ne pas remplir le réservoir au maximum si ce n'est pas nécessaire.

Conditions de conservation :

- Avant ouverture : à conserver au réfrigérateur (entre 2°C et 8°C) jusqu'à la date de péremption, ou à température ambiante (inférieure à 30°C) 40 jours au maximum.
- Après ouverture : à conserver à température ambiante (inférieure à 30°C) ou au réfrigérateur (entre 2°C et 8°C). Jeter le flacon 40 jours après son ouverture, même s'il contient encore de l'insuline.

Réservé à la pharmacie :

Posologie : _____ unités/24h, soit _____ unités/mois → Dispenser _____ flacon(s) QSP 1 mois.

DATE	Quantité délivrée	Par	N° d'ordonnancier