

## COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis

19 juillet 2017

*insuline lispro***HUMALOG 100 UNITÉS/ml KWIKPEN, solution injectable**

B/5 stylos de 3 ml (CIP : 34009 385 109 8 0)

**HUMALOG 100 UNITÉS/ml, solution injectable en cartouche**

B/5 cartouches de 3 ml (CIP : 34009 343 739 3 0)

**HUMALOG 100 UNITÉS/ml, solution injectable en flacon**

B/1 flacon de 10 ml (CIP : 34009 341 426 8 0)

**HUMALOG 200 UNITÉS/ml KWIKPEN, solution injectable en stylo prérempli**

B/5 stylos de 3 ml (CIP : 34009 300 008 5 4)

**HUMALOG MIX25 100 UNITÉS/ml KWIKPEN, suspension injectable**

B/5 stylos de 3 ml (CIP : 34009 38511062)

**HUMALOG MIX25 100 UNITÉS/ml, suspension injectable en cartouche**

B/5 cartouches de 3 ml (CIP : 3400934944512)

**HUMALOG MIX50 100 UNITÉS/ml KWIKPEN, suspension injectable**

B/5 stylos de 3 ml (CIP : 3400938511123)

**HUMALOG MIX50 100 UNITÉS/ml, suspension injectable en cartouche**

B/5 cartouches de 3 ml (CIP : 3400934944680)

Laboratoire LILLY FRANCE

Code ATC	<b>HUMALOG : A10AB04 (Insulines et analogues d'action rapide) HUMALOG MIX : A10AD04 (Insulines et analogues d'action intermédiaire et à début d'action rapide)</b>
Motif de l'examen	<b>Renouvellement de l'inscription</b>
Liste concernée	<b>Sécurité Sociale (CSS L.162-17)</b>
Indications concernées	<b><u>HUMALOG 100 UI/ml</u> « Traitement des adultes et enfants atteints de diabète nécessitant un traitement par insuline pour maintenir un équilibre glycémique normal. HUMALOG est également indiqué pour la stabilisation initiale du diabète. »</b>

**HUMALOG 200 UI/ml**

« Traitement des adultes atteints de diabète nécessitant un traitement par insuline pour maintenir un équilibre glycémique normal. Humalog 200 UNITÉS/ml KwikPen est également indiqué pour la stabilisation initiale du diabète. »

**HUMALOG MIX**

« Traitement des patients atteints de diabète nécessitant un traitement par insuline pour maintenir un équilibre glycémique normal. »

## 01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM	<p><u>Dates initiales (procédures centralisées) :</u>  HUMALOG 100 UNITÉS/ml KWIKPEN, solution injectable : 31/01/2008  HUMALOG 100 UNITÉS/ml, solution injectable en cartouche : 26/03/1997  HUMALOG 100 UNITÉS/ml, solution injectable en flacon : 30/04/1996  HUMALOG 200 UNITÉS/ml KWIKPEN, solution injectable en stylo prérempli : 30/09/2014  HUMALOG MIX25 100 UNITÉS/ml KWIKPEN et HUMALOG MIX50 100 UNITÉS/ml KWIKPEN suspension injectable : 31/01/2008  HUMALOG MIX25 100 UNITÉS/ml et HUMALOG MIX50 100 UNITÉS/ml, suspension injectable en cartouche : 19/11/1998</p> <p>Rectificatifs d'AMM en date du 14/11/2013, 14/12/2015, 13/04/2014, 11/05/2016 et 10/11/2016 (voir rubrique « 4.2 Tolérance »)</p>	
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste II	
Classification ATC	<p>A  A10  A10A</p> <p><b>HUMALOG 100 et 200 UI/ml</b>  A10AB  A10AB04</p> <p><b>HUMALOG MIX</b>  A10AD  A10AD04</p>	<p>Voies digestives et métabolisme  Médicaments du diabète  Insulines et analogues</p> <p>Insulines et analogues d'action rapide  Insuline lispro</p> <p>Insulines et analogues d'action intermédiaire et à début d'action rapide  Insuline lispro</p>

## 02 CONTEXTE

Examen des spécialités réinscrites sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux pour une durée de 5 ans par tacite reconduction à compter du 23/10/2012.

Dans son dernier avis de renouvellement d'inscription du 06/02/2013, la Commission a considéré que le SMR des spécialités de la gamme HUMALOG et HUMALOG MIX restait important dans les indications de leurs AMM respectives.

Dans son avis d'inscription du 04/02/2015, la Commission a considéré que le SMR de HUMALOG 200 UI/ml KWIKPEN était important dans l'indication de l'AMM.

## 03 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

---

### 03.1 Indications thérapeutiques

**HUMALOG 100 UNITÉS/ml KWIKPEN, solution injectable, HUMALOG 100 UNITÉS/ml, solution injectable en cartouche, HUMALOG 100 UNITÉS/ml, solution injectable en flacon**

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

**HUMALOG 200 UNITÉS/ml KWIKPEN, solution injectable**

« Traitement des adultes atteints de diabète nécessitant un traitement par insuline pour maintenir un équilibre glycémique normal. Humalog 200 UNITÉS/ml KwikPen est également indiqué pour la stabilisation initiale du diabète. »

**HUMALOG MIX25 100 UNITÉS/ml KWIKPEN, suspension injectable, HUMALOG MIX25 100 UNITÉS/ml, suspension injectable en cartouche, HUMALOG MIX50 100 UNITÉS/ml KWIKPEN, suspension injectable, HUMALOG MIX50 100 UNITÉS/ml, suspension injectable en cartouche**

« Traitement des patients atteints de diabète nécessitant un traitement par insuline pour maintenir un équilibre glycémique normal. »

### 03.2 Posologie

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

## 04 ANALYSE DES NOUVELLES DONNEES DISPONIBLES

---

### 04.1 Efficacité

► Le laboratoire a fourni des nouvelles données cliniques d'efficacité ; notamment 7 études ayant démontré la non-infériorité :

- de l'insuline lispro à l'insuline asparte<sup>1,2</sup> en termes de réduction du taux d'HbA1c ;
- de deux algorithmes de titration pour l'initiation et l'adaptation des doses d'un traitement par insuline lispro en bolus prandial<sup>3</sup> ;
- de l'insuline lispro biphasique (LM25 ou LM50) à la stratégie basal/bolus (insuline glargine associée à l'insuline lispro)<sup>4,5,6</sup> en termes de réduction de l'Hb1Ac ;

---

<sup>1</sup> Thrasher J et al. Insulin Lispro with Continuous Subcutaneous Insulin Infusion is Safe and Effective in Patients with Type 2 Diabetes: A Randomized Crossover Trial of Insulin Lispro Versus Insulin Aspart. *Endocr Pract.* 2015;21(3):247-57.

<sup>2</sup> Tamborlane WV et al. Glycemic control after 6 days of insulin pump reservoir use in type 1 diabetes: results of double-blind and open-label cross-over trials of insulin lispro and insulin aspart. *J Diabetes.* 2015;7(2):270-8.

<sup>3</sup> Edelman SV et al. AUTONOMY: the first randomized trial comparing two patient-driven approaches to initiate and titrate prandial insulin lispro in type 2 diabetes. *Diabetes Care.* 2014;37(8):2132-40..

<sup>4</sup> Giugliano D et al. Initiation and gradual intensification of premixed insulin lispro therapy versus Basal {+/-} mealtime insulin in patients with type 2 diabetes eating light breakfasts. *Diabetes Care.* 2014;37(2):372-80.

<sup>5</sup> Bowering K et al. A study comparing insulin lispro mix 25 with glargine plus lispro therapy in patients with Type 2 diabetes who have inadequate glycaemic control on oral anti-hyperglycaemic medication: results of the PARADIGM study. *Diabet Med.* 2012;29(9):e263-72.

<sup>6</sup> Tinahones FJ et al. Insulin lispro low mixture twice daily versus basal insulin glargine once daily and prandial insulin lispro once daily in patients with type 2 diabetes requiring insulin intensification: a randomized phase IV trial. *Diabetes Obes Metab.* 2014;16(10):963-70.

- de l'insuline lispro chez des patients diabétiques de type 2 avec un IMC  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup> par rapport à l'insuline lispro chez des patients diabétiques de type 2 avec un IMC  $< 30$  kg/m<sup>2</sup> en termes de réduction de l'Hb1Ac<sup>7</sup>.

► Ces données ne sont pas susceptibles de modifier les conclusions précédentes de la Commission.

## 04.2 Tolérance

► Le laboratoire a fourni des nouvelles données de tolérance (PSUR couvrant la période du 1<sup>er</sup> mai 2011 au 30 avril 2016). Au cours de cette période, aucun nouveau signal n'a été identifié.

► Depuis la dernière soumission à la Commission, des modifications de RCP ont été réalisées concernant notamment les rubriques (cf annexe) :

- 4.4 « Mises et garde et précautions d'emploi » : ajout d'instructions pour l'utilisation et la manipulation d'HUMALOG ;
- 4.8 « Effets indésirables » : précisions concernant la déclaration des effets indésirables suspectés.

► Le laboratoire a également fourni des nouvelles données cliniques de tolérance issues de la littérature :

- Une étude regroupant quatre méta-analyses ayant comparé la sécurité<sup>8</sup> de plusieurs analogues de l'insuline (dont l'insuline lispro) versus l'insuline humaine chez des femmes enceintes atteintes de diabète pré-gestationnel ou gestationnel ;
- Une étude cas-témoin ayant évalué la relation entre différentes insulines (dont l'insuline lispro) et la survenue de cancer du sein chez des femmes diabétiques<sup>9</sup>.
- Les données de tolérance issues des études présentées dans la rubrique « 4.1 Efficacité »<sup>1,2,3,4,5,6,7</sup>.

► Ces données ne sont pas de nature à modifier le profil de tolérance connu pour ces spécialités.

## 04.3 Données de prescription

Selon les données IMS-EPPM (cumul mobile annuel hiver 2016), les spécialités de la gamme HUMALOG ont fait l'objet de 332 406 prescriptions :

- 73 235 prescriptions de HUMALOG 100 UI/ml, solution injectable en cartouche,
- 62 715 prescriptions de HUMALOG 100 UI/ml, solution injectable en flacon,
- 176 012 prescriptions de HUMALOG 100 UI/ml KWIKPEN, solution injectable,
- 18 444 prescriptions de HUMALOG 200 UI/ml KWIKPEN, solution injectable.

Ces spécialités sont majoritairement prescrites dans le traitement du diabète (97% des prescriptions).

Les spécialités de la gamme HUMALOG MIX ont fait l'objet de 67 199 prescriptions :

- 31 189 prescriptions de HUMALOG MIX25 100 UI/ml, suspension injectable en cartouche,
- 8 406 prescriptions de HUMALOG MIX50 100 UI/ml, suspension injectable en cartouche,
- 15 477 prescriptions de HUMALOG MIX25 100 UI/ml, suspension injectable en cartouche,
- 12 127 prescriptions de HUMALOG MIX50 100 UI/ml KWIKPEN, suspension injectable.

Le faible nombre de prescriptions de ces spécialités ne permet pas l'analyse qualitative des données.

<sup>7</sup> Rees TM et al. Efficacy and safety of insulin lispro in obese patients with type 2 diabetes: a retrospective metaanalysis of 7 randomized controlled trials. *Endocr Pract.* 2014;20(5):389-98.

<sup>8</sup> Lv S et al. Safety of insulin analogs during pregnancy: a meta-analysis. *Arch Gynecol Obstet.* 2015;292(4):749-56.

<sup>9</sup> Grimaldi-Bensouda L et al. Risk of breast cancer by individual insulin use: an international multicenter study. *Diabetes Care.* 2014;37(1):134-43.

## 04.4 Stratégie thérapeutique

Les données acquises de la science sur le diabète de type 1 et de type 2 et leurs modalités de prise en charge ont également été prises en compte<sup>10,11,12,13</sup>.

Depuis la dernière évaluation par la Commission des 06/02/2013 et 04/02/2015, la place des spécialités HUMALOG dans la stratégie thérapeutique n'a pas été modifiée.

## 05 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

---

**Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime que les conclusions de ses avis précédents des 06/02/2013 et 04/02/2015 n'ont pas à être modifiées.**

### 05.1 Service Médical Rendu

- ▀ Les diabètes de type 1 et de type 2 sont des maladies chroniques graves qui engagent le pronostic vital du patient de façon immédiate ou par le biais de complications. Compte tenu de leur gravité et de leur prévalence, ils constituent un enjeu majeur de Santé Publique.
- ▀ HUMALOG et HUMALOG MIX entrent dans le cadre d'un traitement symptomatique de l'hyperglycémie.
- ▀ Le rapport efficacité/effets indésirables est important.
- ▀ Il existe des alternatives médicamenteuses à ces spécialités.

**Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par les spécialités de la gamme HUMALOG et HUMALOG MIX reste important dans les indications de l'AMM.**

### 05.2 Recommandations de la Commission

**La Commission donne un avis favorable au maintien de l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux dans les indications de l'AMM.**

▀ **Taux de remboursement proposé : 65 %**

#### ▀ Conditionnements

Ils sont adaptés aux conditions de prescription selon l'indication, la posologie et la durée de traitement.

---

<sup>10</sup> Haute Autorité de Santé. Recommandations 2013. Stratégie médicamenteuse du contrôle glycémique du diabète de type 2.

<sup>11</sup> Haute Autorité de Santé. Guide – Affection Longue Durée 2007. Diabète de type 1 de l'enfant et l'adolescent.

<sup>12</sup> Haute Autorité de Santé. Guide – Affection Longue Durée 2007. Diabète de type 1 de l'adulte.

<sup>13</sup> American Diabetes Association. 8. Pharmacologic Approaches to Glycemic Treatment. Diabetes Care. 2017;40(1):S64-74.

## 06 ANNEXE : TABLEAU DES MODIFICATIONS DU RCP SURVENUES DEPUIS LA DERNIERE EVALUATION

### ➤ Humalog® 100 unités/ml, solution injectable en cartouche de 3 ml et en flacon de 10 ml

	Libellé de l'AMM au 18 avril 2011	Modifications d'AMM intervenues depuis les 5 dernières années
<b>INFORMATIONS CLINIQUES</b>	<p><b>4.4. Mises en gardes spéciales et précautions d'emploi</b></p> <p>(...) L'adaptation posologique peut être nécessaire si le patient augmente son activité physique ou modifie son régime alimentaire habituel. L'exercice physique pratiqué juste après le repas peut augmenter le risque d'hypoglycémie. Une conséquence de la pharmacodynamie de l'analogue rapide de l'insuline par rapport à l'insuline humaine rapide est que si une hypoglycémie survient, elle peut survenir très peu de temps après l'injection.</p> <p><u>Cartouche :</u> Si le produit habituellement prescrit est un flacon de 40 UI/ml, ne pas prélever d'insuline avec une seringue de 40 UI/ml à partir d'une cartouche de 100 UI/ml.</p> <p>Humalog doit être utilisé chez les enfants, de préférence à l'insuline rapide, uniquement lorsque la rapidité d'action d'Humalog peut être bénéfique. Par exemple, dans le choix du moment de l'injection par rapport aux repas.</p> <p><u>Association d'Humalog avec la pioglitazone :</u> Des cas d'insuffisance cardiaque ont été observés lorsque l'insuline était associée à la pioglitazone, en particulier chez des patients ayant des facteurs de risque de développement d'insuffisance cardiaque. Cela devra être pris en compte dans le cas où un traitement associant la pioglitazone et Humalog est envisagé. Dans ce cas, l'apparition de signes et symptômes d'insuffisance cardiaque, d'une prise de poids et d'œdèmes devra être surveillée</p>	<p><b>4.4. Mises en gardes spéciales et précautions d'emploi</b></p> <p>(...) L'adaptation posologique peut être nécessaire si le patient augmente son activité physique ou modifie son régime alimentaire habituel. L'exercice physique pratiqué juste après le repas peut augmenter le risque d'hypoglycémie. Une conséquence de la pharmacodynamie de l'analogue rapide de l'insuline par rapport à l'insuline humaine rapide est que si une hypoglycémie survient, elle peut survenir très peu de temps après l'injection.</p> <p><b>Variation de type IB : EMEA/H/C/xxxx/WS/1054</b> <b>Avis CHMP 10/11/2016</b></p> <p><u>Cartouche :</u> Si le produit habituellement prescrit est un flacon de 40 <del>UI</del>unités/ml, ne pas prélever d'insuline avec une seringue de 40 <del>UI</del>unités/ml à partir d'une cartouche de 100 <del>UI</del>unités/ml.</p> <p>Humalog doit être utilisé chez les enfants, de préférence à l'insuline rapide, uniquement lorsque la rapidité d'action d'Humalog peut être bénéfique. Par exemple, dans le choix du moment de l'injection par rapport aux repas.</p> <p><u>Association d'Humalog avec la pioglitazone :</u> Des cas d'insuffisance cardiaque ont été observés lorsque l'insuline était associée à la pioglitazone, en particulier chez des patients ayant des facteurs de risque de développement d'insuffisance cardiaque. Cela devra être pris en compte dans le cas où un traitement associant la pioglitazone et Humalog est envisagé. Dans ce cas, l'apparition de signes et symptômes d'insuffisance cardiaque, d'une prise de poids et d'œdèmes devra être surveillée</p>

	<p>chez ces patients. La pioglitazone doit être arrêtée en cas d'aggravation des symptômes cardiaques.</p>	<p>chez ces patients. La pioglitazone doit être arrêtée en cas d'aggravation des symptômes cardiaques.</p> <p><b>Variation de type IB : EMEA/H/C/000088/IB/0137</b>  <b>Avis CHMP 14/12/2015</b></p> <p><u>Cartouche :</u>  <u>Instructions pour l'utilisation et la manipulation</u>  <u>Afin de prévenir la transmission éventuelle de maladies, chaque cartouche doit être utilisée uniquement par un seul patient, même si l'aiguille fixée sur le dispositif d'administration est changée.</u></p>
<p><b>INFORMATIONS CLINIQUES</b></p>	<p><b>4.8. Effets indésirables</b></p> <p>(...)  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.</p>	<p><b>4.8. Effets indésirables</b></p> <p>(...)  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.</p> <p><b>Variation de type IB : EMEA/H/C/000088/IB/0124</b>  <b>Avis CHMP 14/11/2013 ; Décision de Commission 30/09/2014</b></p> <p><u>Déclaration des effets indésirables suspectés</u>  <u>La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration – voir Annexe V.</u></p>

➤ Humalog® 100 unités/ml KwikPen, solution injectable

	Libellé de l'AMM au 18 avril 2011	Modifications d'AMM intervenues depuis les 5 dernières années
INFORMATIONS CLINIQUES	<p><b>4.4. Mises en gardes spéciales et précautions d'emploi</b></p> <p>(...)  <b>Association d'Humalog avec la pioglitazone :</b>            Des cas d'insuffisance cardiaque ont été observés lorsque l'insuline était associée à la pioglitazone, en particulier chez des patients ayant des facteurs de risque de développement d'insuffisance cardiaque. Cela devra être pris en compte dans le cas où un traitement associant la pioglitazone et Humalog est envisagé. Dans ce cas, l'apparition de signes et symptômes d'insuffisance cardiaque, d'une prise de poids et d'œdèmes devra être surveillée chez ces patients. La pioglitazone doit être arrêtée en cas d'aggravation des symptômes cardiaques.</p>	<p><b>4.4. Mises en gardes spéciales et précautions d'emploi</b></p> <p>(...)  <b>Association d'Humalog avec la pioglitazone :</b>            Des cas d'insuffisance cardiaque ont été observés lorsque l'insuline était associée à la pioglitazone, en particulier chez des patients ayant des facteurs de risque de développement d'insuffisance cardiaque. Cela devra être pris en compte dans le cas où un traitement associant la pioglitazone et Humalog est envisagé. Dans ce cas, l'apparition de signes et symptômes d'insuffisance cardiaque, d'une prise de poids et d'œdèmes devra être surveillée chez ces patients. La pioglitazone doit être arrêtée en cas d'aggravation des symptômes cardiaques.</p> <p><b>Variation de type IB : EMEA/H/C/000088/IB/0137</b>  <b>Avis CHMP 14/12/2015</b>  <a href="#">Instructions pour l'utilisation et la manipulation</a>  <a href="#">Afin de prévenir la transmission éventuelle de maladies, chaque stylo doit être utilisé uniquement par un seul patient, même si l'aiguille est changée.</a></p>
INFORMATIONS CLINIQUES	<p><b>4.8. Effets indésirables</b></p> <p>(...)            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.</p>	<p><b>4.8. Effets indésirables</b></p> <p>(...)            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.</p> <p><b>Variation de type IB : EMEA/H/C/000088/IB/0124</b>  <b>Avis CHMP 14/11/2013 ; Décision de Commission 30/09/2014</b>  <a href="#">Déclaration des effets indésirables suspectés</a>  <a href="#">La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration – voir Annexe V.</a></p>

- Humalog® Mix25 100 unités/ml, suspension injectable en cartouche de 3 ml et Humalog® Mix50 100 unités/ml, suspension injectable en cartouche de 3 ml<sup>14</sup>

	Libellé de l'AMM au 18 avril 2011	Modifications d'AMM intervenues depuis les 5 dernières années
<b>INFORMATIONS CLINIQUES</b>	<p><b>4.4. Mises en gardes spéciales et précautions d'emploi</b></p> <p>(...) Association d'Humalog Mix avec la pioglitazone : Des cas d'insuffisance cardiaque ont été observés lorsque l'insuline était associée à la pioglitazone, en particulier chez des patients ayant des facteurs de risque de développement d'insuffisance cardiaque. Cela devra être pris en compte dans le cas où un traitement associant la pioglitazone et Humalog Mix est envisagé. Dans ce cas, l'apparition de signes et symptômes d'insuffisance cardiaque, d'une prise de poids et d'œdèmes devra être surveillée chez ces patients. La pioglitazone doit être arrêtée en cas d'aggravation des symptômes cardiaques.</p>	<p><b>4.4. Mises en gardes spéciales et précautions d'emploi</b></p> <p>(...) Association d'Humalog Mix avec la pioglitazone : Des cas d'insuffisance cardiaque ont été observés lorsque l'insuline était associée à la pioglitazone, en particulier chez des patients ayant des facteurs de risque de développement d'insuffisance cardiaque. Cela devra être pris en compte dans le cas où un traitement associant la pioglitazone et Humalog Mix25 est envisagé. Dans ce cas, l'apparition de signes et symptômes d'insuffisance cardiaque, d'une prise de poids et d'œdèmes devra être surveillée chez ces patients. La pioglitazone doit être arrêtée en cas d'aggravation des symptômes cardiaques.</p> <p><b>Variation de type IB : EMEA/H/C/000088/IB/0137</b> <b>Avis CHMP 14/12/2015</b> <u>Instructions pour l'utilisation et la manipulation</u> <u>Afin de prévenir la transmission éventuelle de maladies, chaque cartouche doit être utilisée uniquement par un seul patient, même si l'aiguille fixée sur le dispositif d'administration est changée.</u></p>
<b>INFORMATIONS CLINIQUES</b>	<p><b>4.8. Effets indésirables</b></p> <p>(...) 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.</p>	<p><b>4.8. Effets indésirables</b></p> <p>(...) 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.</p> <p><b>Variation de type IB : EMEA/H/C/000088/IB/0124</b> <b>Avis CHMP 14/11/2013 ; Décision de Commission 30/09/2014</b> <u>Déclaration des effets indésirables suspectés</u></p>

<sup>14</sup> Humalog NPL 100 UI/ml, suspension injectable en cartouche a changé de dénomination pour Humalog BASAL 100 UI/ml, suspension injectable en cartouche, à compter du 25 juillet 2008 (JO du 25 juillet 2008). Par conséquent, toutes les occurrences à l'insuline NPL ont été modifiées dans le RCP en « BASAL ».

		<u>La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration – voir Annexe V.</u>
--	--	--

➤ Humalog® Mix25 100 unités/ml KwikPen, suspension injectable et Humalog® Mix50 100 unités/ml KwikPen, suspension injectable<sup>15</sup>

	Libellé de l'AMM au 18 avril 2011	Modifications d'AMM intervenues depuis les 5 dernières années
<b>INFORMATIONS CLINIQUES</b>	<p><b>4.4. Mises en gardes spéciales et précautions d'emploi</b></p> <p>(...)            Association d'Humalog Mix avec la pioglitazone :            Des cas d'insuffisance cardiaque ont été observés lorsque l'insuline était associée à la pioglitazone, en particulier chez des patients ayant des facteurs de risque de développement d'insuffisance cardiaque. Cela devra être pris en compte dans le cas où un traitement associant la pioglitazone et Humalog Mix est envisagé. Dans ce cas, l'apparition de signes et symptômes d'insuffisance cardiaque, d'une prise de poids et d'œdèmes devra être surveillée chez ces patients. La pioglitazone doit être arrêtée en cas d'aggravation des symptômes cardiaques.</p>	<p><b>4.4. Mises en gardes spéciales et précautions d'emploi</b></p> <p>(...)            Association d'Humalog Mix avec la pioglitazone :            Des cas d'insuffisance cardiaque ont été observés lorsque l'insuline était associée à la pioglitazone, en particulier chez des patients ayant des facteurs de risque de développement d'insuffisance cardiaque. Cela devra être pris en compte dans le cas où un traitement associant la pioglitazone et Humalog Mix est envisagé. Dans ce cas, l'apparition de signes et symptômes d'insuffisance cardiaque, d'une prise de poids et d'œdèmes devra être surveillée chez ces patients. La pioglitazone doit être arrêtée en cas d'aggravation des symptômes cardiaques.</p> <p><b>Variation de type IB : EMEA/H/C/000088/IB/0137</b>  <b>Avis CHMP 14/12/2015</b>  <a href="#">Instructions pour l'utilisation et la manipulation</a>  <a href="#">Afin de prévenir la transmission éventuelle de maladies, chaque stylo doit être utilisé uniquement par un seul patient, même si l'aiguille est changée.</a></p>
<b>INFORMATIONS CLINIQUES</b>	<p><b>4.8. Effets indésirables</b></p> <p>(...)            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.</p>	<p><b>4.8. Effets indésirables</b></p> <p>(...)            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.</p> <p><b>Variation de type IB : EMEA/H/C/000088/IB/0124</b>  <b>Avis CHMP 14/11/2013 ; Décision de Commission 30/09/2014</b>  <a href="#">Déclaration des effets indésirables suspectés</a>  <a href="#">La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance</a></p>

<sup>15</sup> Humalog NPL 100 UI/ml, suspension injectable en cartouche a changé de dénomination pour Humalog BASAL 100 UI/ml, suspension injectable en cartouche, à compter du 25 juillet 2008 (JO du 25 juillet 2008). Par conséquent, toutes les occurrences à l'insuline NPL ont été modifiées dans le RCP en « BASAL ».

		<u>continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration – voir Annexe V.</u>
--	--	---

➤ **Humalog® 200 unités/ml, solution injectable en stylo pré-rempli**

Cette spécialité a été inscrite sur la liste des médicaments remboursables aux assurés sociaux à compter du 03 juin 2015

	Libellé de l'AMM au 30 septembre 2014	Modifications d'AMM intervenues depuis les 5 dernières années
<b>INFORMATIONS CLINIQUES</b>	<p><b>4.4. Mises en gardes spéciales et précautions d'emploi</b></p> <p>(...)            Association d'Humalog avec la pioglitazone :            Des cas d'insuffisance cardiaque ont été observés lorsque l'insuline était associée à la pioglitazone, en particulier chez des patients ayant des facteurs de risque de développement d'insuffisance cardiaque. Cela devra être pris en compte dans le cas où un traitement associant la pioglitazone et Humalog est envisagé. Dans ce cas, l'apparition de signes et symptômes d'insuffisance cardiaque, d'une prise de poids et d'œdèmes devra être surveillée chez ces patients. La pioglitazone doit être arrêtée en cas d'aggravation des symptômes cardiaques.</p> <p><u>Prévention des erreurs médicamenteuses lors de l'utilisation de l'insuline lispro (200 UI/ml) en stylo prérempli :</u>            La solution injectable d'insuline lispro contenant 200 UI/ml ne doit pas être transférée du stylo prérempli, le KwikPen, dans une seringue. Les graduations sur la seringue d'insuline n'indiqueront pas correctement la dose. Un surdosage peut survenir provoquant une hypoglycémie sévère. La solution injectable d'insuline lispro contenant 200 UI/ml ne doit pas être transférée du stylo KwikPen dans tout autre dispositif d'administration d'insuline, y compris dans les pompes à insuline.            Les patients doivent être informés de toujours vérifier l'étiquette de</p>	<p><b>4.4. Mises en gardes spéciales et précautions d'emploi</b></p> <p>(...)            Association d'Humalog avec la pioglitazone :            Des cas d'insuffisance cardiaque ont été observés lorsque l'insuline était associée à la pioglitazone, en particulier chez des patients ayant des facteurs de risque de développement d'insuffisance cardiaque. Cela devra être pris en compte dans le cas où un traitement associant la pioglitazone et Humalog est envisagé. Dans ce cas, l'apparition de signes et symptômes d'insuffisance cardiaque, d'une prise de poids et d'œdèmes devra être surveillée chez ces patients. La pioglitazone doit être arrêtée en cas d'aggravation des symptômes cardiaques.</p> <p><b>Variation de type IB : EMEA/H/C/000088/IB/0137</b>  <b>Avis CHMP 14/12/2015</b>  <u><a href="#">Instructions pour l'utilisation et la manipulation</a></u>  <u><a href="#">Afin de prévenir la transmission éventuelle de maladies, chaque stylo doit être utilisé uniquement par un seul patient, même si l'aiguille est changée.</a></u></p> <p><b>Variation de type IB : EMEA/H/C/xxxx/WS/1054</b>  <b>Avis CHMP 10/11/2016</b>  <u>Prévention des erreurs médicamenteuses lors de l'utilisation de l'insuline lispro (200 <del>UI</del>unités/ml) en stylo pré-rempli :</u>            La solution injectable d'insuline lispro contenant 200 <del>UI</del>unités/ml ne doit pas être transférée du stylo pré-rempli, le KwikPen, dans une seringue. Les graduations sur la seringue d'insuline n'indiqueront pas correctement la dose. Un surdosage peut survenir provoquant une hypoglycémie sévère. La solution injectable d'insuline lispro contenant 200 <del>UI</del>unités/ml ne doit pas être transférée du stylo KwikPen dans tout autre dispositif d'administration d'insuline, y compris dans les pompes à insuline.            Les patients doivent être informés de toujours vérifier l'étiquette de</p>

	l'insuline avant chaque injection afin d'éviter des mélanges accidentels entre les deux différentes concentrations d'Humalog ainsi qu'avec les autres produits d'insuline.	l'insuline avant chaque injection afin d'éviter des mélanges accidentels entre les deux différentes concentrations d'Humalog ainsi qu'avec les autres produits d'insuline.
--	--	--