

## COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis

3 mai 2017

*insuline humaine recombinante***UMULINE RAPIDE 100 UI/ml, solution injectable en cartouche**

B/5 cartouches de 3 ml (CIP : 34009 340 385 6 3)

**UMULINE RAPIDE 100 UI/1 ml, solution injectable en flacon**

1 flacon de 10 ml (CIP : 34009 335 236 6 4)

**UMULINE NPH KWIKPEN 100 UI/1 ml, suspension injectable**

B/5 stylos jetables contenant une cartouche de 3 ml (CIP : 34009 348 788 2 4)

**UMULINE NPH 100 UI/ml, suspension injectable en cartouche**

B/5 cartouches de 3 ml (CIP : 34009 340 387 9 2)

**UMULINE NPH 100 UI/ 1 ml, suspension injectable en flacon**

1 flacon en verre de 10 ml (CIP : 34009 335 234 3 5)

**UMULINE PROFIL 30 KWIKPEN 100 UI/ml, suspension injectable**

B/5 stylos jetables contenant une cartouche de 3 ml (CIP : 34009 348 782 4 4)

**UMULINE PROFIL 30 100 UI/ml, suspension injectable en cartouche**

B/5 cartouches de 3 ml (CIP : 34009 340 394 5 4)

**UMULINE PROFIL 30 100 UI/ml, suspension injectable en flacon**

1 flacon de 10 ml (CIP : 34009 335 230 8 4)

Laboratoire LILLY FRANCE

Code ATC	<b>A10AB01 / A10AC01 / A10AD01 (Insuline humaine)</b>
Motif de l'examen	<b>Renouvellement de l'inscription</b>
Liste concernée	<b>Sécurité Sociale (CSS L.162-17)</b>
Indication concernée	<b>« Traitement des patients atteints de diabète nécessitant un traitement par insuline pour maintenir un équilibre glycémique normal. »</b>

## 01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM	Date initiale (procédure de reconnaissance mutuelle) :  UMULINE RAPIDE 100 UI/ml, UMULINE PROFIL 30 100 UI/ml, UMULINE NPH 100 UI/ml, solutions ou suspensions injectables en flacon : 10 juillet 1992 UMULINE RAPIDE 100 UI/ml, UMULINE PROFIL 30 100 UI/ml, UMULINE NPH 100 UI/ml, solutions ou suspensions injectables en cartouche : 1er février 1996 UMULINE PROFIL 30 KwikPen 100 UI/ml, UMULINE NPH KwikPen 100 UI/ml, suspensions injectables en stylo pré-rempli : 30 décembre 1998	
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste II	
Classification ATC	A A10 A10A	Voies digestives et métabolisme Médicaments du diabète Insulines et analogues
	<b>UMULINE RAPIDE</b> A10AB A10AB01	Insulines et analogues d'action rapide Insuline humaine
	<b>UMULINE NPH</b> A10AC A10AC01	Insulines et analogues d'action intermédiaire Insuline humaine
	<b>UMULINE PROFIL 30</b> A10AD A10AD01	Insulines et analogues d'action intermédiaire et à début d'action rapide Insuline humaine

## 02 CONTEXTE

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

Dans son dernier avis de renouvellement du 20/02/2013, la Commission a considéré que le SMR des spécialités UMULINE restait important dans l'indication de leur AMM.

## 03 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

### 03.1 Indications thérapeutiques

« 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 n'a fourni aucune nouvelle donnée clinique d'efficacité.

## 04.2 Tolérance

► Le laboratoire a fourni des nouvelles données de tolérance (PSUR couvrant la période du 27 octobre 2011 au 26 octobre 2014) qui n'ont pas mis en évidence de nouveau signal.

► Depuis le précédent examen par la Commission, des modifications de RCP ont été réalisées concernant notamment les rubriques « effets indésirables », « mises et garde et précautions d'emploi » et « contre-indications » (cf. annexe).

Des modifications portent sur des cas d'insuffisance cardiaque lors de l'association de l'insuline à la pioglitazone. Cependant, les spécialités à base de pioglitazone ne sont plus disponibles en France depuis juillet 2011.

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.

► 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 (en cumul mobile annuel hiver 2016), le faible nombre de prescriptions des spécialités UMULINE (25 273 pour UMULINE NPH, 5 348 pour UMULINE PROFIL 30 et 14 167 pour UMULINE RAPIDE) ne permet pas l'analyse qualitative des données.

## 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>1,2,3,4</sup>.

Depuis la dernière évaluation par la Commission du 20/02/2013, la place des spécialités UMULINE dans la stratégie thérapeutique n'a pas été modifiée.

---

<sup>1</sup> Haute Autorité de Santé. Recommandations 2013. Stratégie médicamenteuse du contrôle glycémique du diabète de type 2.

<sup>2</sup> Haute Autorité de Santé. Guide – Affection Longue Durée 2007. Diabète de type 1 de l'enfant et l'adolescent.

<sup>3</sup> Haute Autorité de Santé. Guide – Affection Longue Durée 2007. Diabète de type 1 de l'adulte.

<sup>4</sup> American Diabetes Association. 8. Pharmacologic Approaches to Glycemic Treatment. Diabetes Care. 1 janv 2017;40(Supplement 1):S64-74

## 05 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

---

**Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime que les conclusions de son avis précédent du 20/02/2013 n'ont pas à être modifiées.**

### 05.1 Service Médical Rendu

- ▶ Le diabète de type 1 et de type 2 est une maladie chronique aux complications potentiellement graves, notamment cardiovasculaires.
- ▶ Les spécialités UMULINE entrent dans le cadre du traitement symptomatique de l'hyperglycémie.
- ▶ Leur rapport efficacité/effets indésirables reste 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 UMULINE reste important dans l'indication de leur 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 l'indication 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.

➤ **UMULINE® RAPIDE 100 UI/ml**, solution injectable en cartouche et en flacon

<p><b>Contre-indications</b></p>	<p><b><u>Hypoglycémie.</u></b></p> <p>Hypersensibilité à UMULINE ou à l'un de ses composants, sauf dans le cadre d'un programme de désensibilisation.</p> <p>Les préparations d'UMULINE ne doivent en aucun cas être administrées par voie intraveineuse, à l'exception d'UMULINE RAPIDE (insuline soluble).</p>	<p><b><u>Variation UK/H/030/62-70/IB/129 - Approbation RMS : 06/04/2016</u></b></p> <p>Hypoglycémie.</p> <p>Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1, sauf dans le cadre d'un programme de désensibilisation.</p> <p>Les préparations d'UMULINE ne doivent en aucun cas être administrées par voie intraveineuse, à l'exception d'UMULINE RAPIDE (insuline soluble).</p>
<p><b>Mises en gardes spéciales et précautions d'emploi</b></p>	<p>Le transfert à un autre type d'insuline ou à une autre marque chez un patient doit se faire sous strict contrôle médical. Le changement de concentration, de marque (fabricant), de type (RAPIDE, NPH, PROFIL), d'espèce (animale, humaine, analogue de l'insuline humaine) et/ou de méthode de fabrication (ADN recombinant versus l'insuline d'origine animale) peut nécessiter une modification de posologie.</p> <p>Les patients recevant de l'insuline humaine peuvent nécessiter un changement de posologie par rapport à leurs insulines d'origine animale. Si une adaptation posologique est nécessaire, elle peut être faite lors de la première administration ou au cours des premières semaines ou des premiers mois.</p> <p>Quelques patients ayant présenté des réactions hypoglycémiques après transfert d'une insuline d'origine animale à une insuline humaine ont signalé que les symptômes précurseurs d'hypoglycémie étaient moins prononcés ou différents de ceux ressentis lors de leur traitement antérieur par l'insuline animale. Les patients dont la glycémie s'est améliorée de façon importante, par exemple grâce à l'insulinothérapie intensifiée, peuvent voir disparaître certains ou tous les symptômes précurseurs d'hypoglycémie et doivent donc en être informés. La modification ou la diminution des symptômes précurseurs d'hypoglycémie peut également survenir chez les patients présentant un diabète de longue durée, une neuropathie diabétique ou prenant simultanément d'autres médicaments tels que les bêta-bloquants. L'hypoglycémie non corrigée ou les réactions d'hyperglycémie peuvent</p>	<p>[...]</p> <p>[...]</p> <p>[...]</p>

	<p>entraîner une perte de connaissance, un coma ou le décès.</p> <p>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.</p> <p>Le traitement par insuline humaine peut provoquer la formation d'anticorps, mais leurs taux sont inférieurs à ceux observés avec l'insuline animale purifiée.</p> <p>Les besoins en insuline peuvent changer de façon significative en cas de maladies surrénalienne, hypophysaire ou thyroïdienne et d'insuffisance rénale ou hépatique.</p> <p>Les besoins en insuline peuvent augmenter au cours d'une maladie ou de perturbations affectives.</p> <p>L'adaptation posologique peut être nécessaire si le patient modifie l'intensité de son activité physique ou modifie son régime alimentaire habituel.</p>	<p>[...]</p> <p>[...]</p> <p>[...]</p> <p><a href="#"><u>Variation UK/H/030/12.22,25,28,29,32,48,49,52/II/95G</u></a>  <a href="#"><u>Approbation RMS : 21/05/2012 – Rectificatif ANSM : 25/10/2012</u></a></p> <p>L'adaptation posologique peut être nécessaire si le patient modifie l'intensité de son activité physique ou modifie son régime alimentaire habituel.</p> <p><b><u>Association d'insuline humaine avec la pioglitazone :</u></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 l'insuline humaine 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><a href="#"><u>Variation UK/H/030/65,66,67,68,69,70/IB/133</u></a>  <a href="#"><u>Approbation RMS : 20/07/2016 – Rectificatif ANSM : 14/09/2016</u></a></p> <p><b><u>Association d'insuline humaine avec la pioglitazone :</u></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</p>
--	--	---

		<p>la pioglitazone et l'insuline humaine 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>Instructions pour l'utilisation et la manipulation Afin de prévenir la transmission éventuelle de maladies, chaque cartouche doit être utilisée uniquement par un seul patient, même si l'aiguille fixée sur le dispositif d'administration est changée.</p>
<p><b>Effets indésirables</b></p>	<p>L'hypoglycémie est l'effet indésirable le plus fréquent lors du traitement insulinique chez le patient diabétique. L'hypoglycémie sévère peut entraîner la perte de connaissance allant dans des cas extrêmes jusqu'à la mort.</p> <p>L'hypoglycémie pouvant résulter à la fois d'un excès d'insuline et d'autres facteurs tels que l'apport alimentaire et la dépense énergétique, aucune fréquence de survenue des hypoglycémies ne peut être présentée.</p> <p>L'allergie locale est fréquente (1/100 à &lt;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.</p> <p>L'allergie systémique qui est très rare (&lt;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 UMULINE, un traitement doit être instauré immédiatement. Un changement d'insuline ou une désensibilisation peut être nécessaire.</p> <p>Une lipodystrophie au site d'injection apparaît peu fréquemment (1/1 000 à &lt; 1/100).</p>	<p>[...]</p> <p>[...]</p> <p>[...]</p> <p>[...]</p> <p><a href="#"><u>Variation UK/H/030/12,22,25,28,29,32,48,49,52/II/95G</u></a> <a href="#"><u>Approbation RMS : 21/05/2012 – Rectificatif ANSM : 25/10/2012</u></a></p> <p>Une lipodystrophie au site d'injection apparaît peu fréquemment (1/1 000 à &lt; 1/100). Des cas d'œdèmes ont été rapportés lors du traitement par insuline, en</p>

		<p>particulier si un mauvais contrôle métabolique précédent est amélioré par une insulinothérapie intensifiée.</p> <p><b><u>Variation UK/H/030/62-70/IB/129 - Approbation RMS : 06/04/2016</u></b> 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><u>Déclaration des effets indésirables suspectés</u></b> 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.</p>
--	--	--

➤ **UMULINE® PROFIL 30 100 UI/ml**, suspension injectable en cartouche et en flacon et **UMULINE® PROFIL 30 KWIKPEN™ 100 UI/ml**, suspension injectable.

	Libellé de l'AMM au 10 août 2009 et au 21 avril 2010 (cartouche), au 10 août 2009 (flacon) et au 13 décembre 2010 (stylo)	Modifications d'AMM intervenues depuis la dernière réinscription
<b>Contre-indications</b>	<p><b><u>Hypoglycémie.</u></b></p> <p>Hypersensibilité à UMULINE ou à l'un de ses composants, sauf dans le cadre d'un programme de désensibilisation.</p> <p>Les préparations d'UMULINE ne doivent en aucun cas être administrées par voie intraveineuse, à l'exception d'UMULINE RAPIDE (insuline soluble).</p>	<p><u>Variation UK/H/030/62-70/IB/129 - Approbation RMS : 06/04/2016</u></p> <p>Hypoglycémie.</p> <p>Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1, sauf dans le cadre d'un programme de désensibilisation.</p> <p>Les préparations d'UMULINE ne doivent en aucun cas être administrées par voie intraveineuse, à l'exception d'UMULINE RAPIDE (insuline soluble).</p>
<b>Mises en gardes spéciales et précautions d'emploi</b>	<p>Le transfert à un autre type d'insuline ou à une autre marque chez un patient doit se faire sous strict contrôle médical. Le changement de concentration, de marque (fabricant), de type (RAPIDE, NPH, PROFIL), d'espèce (animale, humaine, analogue de l'insuline humaine) et/ou de méthode de fabrication (ADN recombinant versus l'insuline d'origine animale) peut nécessiter une modification de posologie.</p> <p>Les patients recevant de l'insuline humaine peuvent nécessiter un changement de posologie par rapport à leurs insulines d'origine animale. Si une adaptation posologique est nécessaire, elle peut être faite lors de la première administration ou au cours des premières semaines ou des premiers mois.</p> <p>Quelques patients ayant présenté des réactions hypoglycémiques après transfert d'une insuline d'origine animale à une insuline humaine ont signalé que les symptômes précurseurs d'hypoglycémie étaient moins prononcés ou différents de ceux ressentis lors de leur traitement antérieur par l'insuline animale. Les patients dont la glycémie s'est améliorée de façon importante, par exemple grâce à l'insulinothérapie intensifiée, peuvent voir disparaître certains ou tous les symptômes précurseurs d'hypoglycémie et doivent donc en être informés. La modification ou la diminution des symptômes précurseurs d'hypoglycémie</p>	<p>[...]</p> <p>[...]</p> <p>[...]</p>

	<p>peut également survenir chez les patients présentant un diabète de longue durée, une neuropathie diabétique ou prenant simultanément d'autres médicaments tels que les bêta-bloquants. L'hypoglycémie non corrigée ou les réactions d'hyperglycémie peuvent entraîner une perte de connaissance, un coma ou le décès.</p> <p>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.</p> <p>Le traitement par insuline humaine peut provoquer la formation d'anticorps, mais leurs taux sont inférieurs à ceux observés avec l'insuline animale purifiée.</p> <p>Les besoins en insuline peuvent changer de façon significative en cas de maladies surrénalienne, hypophysaire ou thyroïdienne et d'insuffisance rénale ou hépatique.</p> <p>Les besoins en insuline peuvent augmenter au cours d'une maladie ou de perturbations affectives.</p> <p>L'adaptation posologique peut être nécessaire si le patient modifie l'intensité de son activité physique ou modifie son régime alimentaire habituel.</p>	<p>[...]</p> <p>[...]</p> <p>[...]</p> <p><a href="#"><u>Variation UK/H/030/12,22,25,28,29,32,48,49,52/II/95G</u></a>  <a href="#"><u>Approbation RMS : 21/05/2012 – Rectificatif ANSM : 25/10/2012</u></a></p> <p>L'adaptation posologique peut être nécessaire si le patient modifie l'intensité de son activité physique ou modifie son régime alimentaire habituel.</p> <p><b><u>Association d'insuline humaine avec la pioglitazone :</u></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 l'insuline humaine 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><a href="#"><u>Variation UK/H/030/65,66,67,68,69,70/IB/133</u></a>  <a href="#"><u>Approbation RMS : 20/07/2016 – Rectificatif ANSM : 14/09/2016</u></a>  Association d'insuline humaine avec la pioglitazone :</p>
--	--	--

		<p>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 l'insuline humaine 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>Cartouche :</b>  <u>Instructions pour l'utilisation et la manipulation</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.</p> <p><b>Stylo :</b>  <u>Instructions pour l'utilisation et la manipulation</u>  Afin de prévenir la transmission éventuelle de maladies, chaque stylo doit être utilisé uniquement par un seul patient, même si l'aiguille est changée.</p>
<p><b>Effets indésirables</b></p>	<p>L'hypoglycémie est l'effet indésirable le plus fréquent lors du traitement insulinique chez le patient diabétique. L'hypoglycémie sévère peut entraîner la perte de connaissance allant dans des cas extrêmes jusqu'à la mort.</p> <p>L'hypoglycémie pouvant résulter à la fois d'un excès d'insuline et d'autres facteurs tels que l'apport alimentaire et la dépense énergétique, aucune fréquence de survenue des hypoglycémies ne peut être présentée.</p> <p>L'allergie locale est fréquente (1/100 à &lt;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.</p> <p>L'allergie systémique qui est très rare (&lt;1/10 000) mais potentiellement plus grave, correspond à une allergie généralisée à</p>	<p>[...]</p> <p>[...]</p> <p>[...]</p> <p>[...]</p>

	<p>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 UMULINE, un traitement doit être instauré immédiatement. Un changement d'insuline ou une désensibilisation peut être nécessaire.</p> <p>Une lipodystrophie au site d'injection apparaît peu fréquemment (1/1 000 à &lt; 1/100).</p>	<p><u><a href="#">Variation UK/H/030/12,22,25,28,29,32,48,49,52/II/95G</a></u>  <u><a href="#">Approbation RMS : 21/05/2012 – Rectificatif ANSM : 25/10/2012</a></u></p> <p>Une lipodystrophie au site d'injection apparaît peu fréquemment (1/1 000 à &lt; 1/100).</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><u><a href="#">Variation UK/H/030/62-70/IB/129 - Approbation RMS : 06/04/2016</a></u></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><u>Déclaration des effets indésirables suspectés</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.</p>
--	---	---

- **UMULINE® NPH 100 UI/ml**, suspension injectable en cartouche et en flacon et **UMULINE® NPH KWIKPEN™ 100 UI/ml**, suspension injectable.

	<b>Libellé de l'AMM au 10 août 2009 et au 21 avril 2010 (cartouche), au 10 août 2009 (flacon) et au 13 décembre 2010 (stylo)</b>	<b>Modifications d'AMM intervenues depuis la dernière réinscription</b>
<b>Contre-indications</b>	<p><b><u>Hypoglycémie.</u></b></p> <p>Hypersensibilité à UMULINE ou à l'un de ses composants, sauf dans le cadre d'un programme de désensibilisation.</p> <p>Les préparations d'UMULINE ne doivent en aucun cas être administrées par voie intraveineuse, à l'exception d'UMULINE RAPIDE (insuline soluble).</p>	<p><a href="#"><u>Variation UK/H/030/62-70/IB/129 - Approbation RMS : 06/04/2016</u></a></p> <p>Hypoglycémie.</p> <p>Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1, sauf dans le cadre d'un programme de désensibilisation.</p> <p>Les préparations d'UMULINE ne doivent en aucun cas être administrées par voie intraveineuse, à l'exception d'UMULINE RAPIDE (insuline soluble).</p>
<b>Mises en gardes spéciales et précautions d'emploi</b>	<p>Le transfert à un autre type d'insuline ou à une autre marque chez un patient doit se faire sous strict contrôle médical. Le changement de concentration, de marque (fabricant), de type (RAPIDE, NPH, PROFIL), d'espèce (animale, humaine, analogue de l'insuline humaine) et/ou de méthode de fabrication (ADN recombinant versus l'insuline d'origine animale) peut nécessiter une modification de posologie.</p> <p>Les patients recevant de l'insuline humaine peuvent nécessiter un changement de posologie par rapport à leurs insulines d'origine animale. Si une adaptation posologique est nécessaire, elle peut être faite lors de la première administration ou au cours des premières semaines ou des premiers mois.</p> <p>Quelques patients ayant présenté des réactions hypoglycémiques après transfert d'une insuline d'origine animale à une insuline humaine ont signalé que les symptômes précurseurs d'hypoglycémie étaient moins prononcés ou différents de ceux ressentis lors de leur traitement antérieur par l'insuline animale. Les patients dont la glycémie s'est améliorée de façon importante, par exemple grâce à l'insulinothérapie intensifiée, peuvent voir disparaître certains ou tous les symptômes précurseurs d'hypoglycémie et doivent donc en être informés. La modification ou la diminution des symptômes précurseurs d'hypoglycémie peut également survenir chez les patients présentant un diabète de</p>	<p>[...]</p> <p>[...]</p> <p>[...]</p>

	<p>longue durée, une neuropathie diabétique ou prenant simultanément d'autres médicaments tels que les bêta-bloquants. L'hypoglycémie non corrigée ou les réactions d'hyperglycémie peuvent entraîner une perte de connaissance, un coma ou le décès.</p> <p>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.</p> <p>Le traitement par insuline humaine peut provoquer la formation d'anticorps, mais leurs taux sont inférieurs à ceux observés avec l'insuline animale purifiée.</p> <p>Les besoins en insuline peuvent changer de façon significative en cas de maladies surrénalienne, hypophysaire ou thyroïdienne et d'insuffisance rénale ou hépatique.</p> <p>Les besoins en insuline peuvent augmenter au cours d'une maladie ou de perturbations affectives.</p> <p>L'adaptation posologique peut être nécessaire si le patient modifie l'intensité de son activité physique ou modifie son régime alimentaire habituel.</p>	<p>[...]</p> <p>[...]</p> <p>[...]</p> <p><b><u>Variation UK/H/030/12,22,25,28,29,32,48,49,52/II/95G</u></b>  <b><u>Approbation RMS : 21/05/2012 – Rectificatif ANSM : 25/10/2012</u></b></p> <p>L'adaptation posologique peut être nécessaire si le patient modifie l'intensité de son activité physique ou modifie son régime alimentaire habituel.</p> <p><b><u>Association d'insuline humaine avec la pioglitazone :</u></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 l'insuline humaine 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><u>Variation UK/H/030/65,66,67,68,69,70/IB/133</u></b>  <b><u>Approbation RMS : 20/07/2016 – Rectificatif ANSM : 14/09/2016</u></b></p> <p><b><u>Cartouche :</u></b>  Instructions pour l'utilisation et la manipulation</p>
--	---	--

		<p>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.</p> <p><b>Stylo :</b>  <u>Instructions pour l'utilisation et la manipulation</u>  Afin de prévenir la transmission éventuelle de maladies, chaque stylo doit être utilisé uniquement par un seul patient, même si l'aiguille est changée.</p>
<p><b>Effets indésirables</b></p>	<p>L'hypoglycémie est l'effet indésirable le plus fréquent lors du traitement insulinique chez le patient diabétique. L'hypoglycémie sévère peut entraîner la perte de connaissance allant dans des cas extrêmes jusqu'à la mort.</p> <p>L'hypoglycémie pouvant résulter à la fois d'un excès d'insuline et d'autres facteurs tels que l'apport alimentaire et la dépense énergétique, aucune fréquence de survenue des hypoglycémies ne peut être présentée.</p> <p>L'allergie locale est fréquente (1/100 à &lt;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.</p> <p>L'allergie systémique qui est très rare (&lt;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 l'insuline, un traitement doit être instauré immédiatement. Un changement d'insuline ou une désensibilisation peut être nécessaire.</p> <p>Une lipodystrophie au site d'injection apparaît peu fréquemment (1/1 000 à &lt; 1/100).</p>	<p>[...]</p> <p>[...]</p> <p>[...]</p> <p>[...]</p> <p><u>Variation UK/H/030/12.22.25.28.29.32.48.49.52/II/95G</u>  <u>Approbation RMS : 21/05/2012 – Rectificatif ANSM : 25/10/2012</u></p> <p>Une lipodystrophie au site d'injection apparaît peu fréquemment (1/1 000 à &lt; 1/100).  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><u>Variation UK/H/030/62-70/IB/129 - Approbation RMS : 06/04/2016</u></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><u>Déclaration des effets indésirables suspectés</u></p> <p>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.</p>
--	--	--