

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Insulatard 100 unités internationales/ml, suspension injectable.

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

1 flacon contient 10 ml, équivalent à 1 000 unités internationales. 1 ml de suspension contient 100 unités internationales d'insuline isophane (NPH) humaine* (équivalent à 3,5 mg).

*L'insuline humaine est produite dans *Saccharomyces cerevisiae* par la technique de l'ADN recombinant.

Excipient à effet notoire :

Insulatard contient moins de 1 mmol de sodium (23 mg) par dose ; Insulatard est essentiellement « sans sodium ».

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1

3. FORME PHARMACEUTIQUE :

Suspension injectable.

La suspension est opaque, blanche et aqueuse.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

L'INSULATARD HM EST INDIQUEE DANS LE TRAITEMENT DU DIABETE INSULINO-DEPENDANT PAR INJECTION SOUS-CUTANEE. PROFIL D'ACTION: DEBUT: 1 Heures 30 Minutes EFFET MAXIMAL: 4- 12 Heures DUREE D'ACTION: 24 Heures

4.2. Posologie et mode d'administration

Posologie

Posologie

La teneur en insuline des insulines humaines est exprimée en unités internationales.

La posologie d'Insulatard dépend de chaque individu et est déterminée en fonction des besoins du patient. Le médecin détermine si une ou plusieurs injections sont nécessaires quotidiennement.

Insulatard peut être utilisé seul ou mélangé avec une insuline d'action rapide. En cas d'insulinothérapie intensive, la suspension peut être utilisée comme insuline basale (injection du soir et/ou du matin) avec administration d'une insuline d'action rapide au moment des repas. Un contrôle glycémique est recommandé afin d'obtenir un équilibre glycémique optimal.

Les besoins individuels en insuline se situent généralement entre 0,3 et 1,0 unité internationale/kg/jour.

Un ajustement de la dose peut être nécessaire si le patient augmente son activité physique, modifie son régime alimentaire habituel ou en cas de maladie concomitante.

Populations particulières

Sujets âgés (≥ 65 ans)

Insulatard peut être utilisé chez les patients âgés.

Il est nécessaire d'intensifier le contrôle glycémique et d'ajuster la dose d'insuline de façon individuelle chez les patients âgés.

Troubles rénaux ou hépatiques

Les troubles rénaux ou hépatiques peuvent réduire les besoins du patient en insuline.

Il est nécessaire d'intensifier le contrôle glycémique et d'ajuster la dose d'insuline humaine de façon individuelle chez les patients présentant des troubles rénaux ou hépatiques.

Population pédiatrique

Insulatard peut être utilisé chez les enfants et les adolescents.

En remplacement d'autres insulines

Lors du remplacement d'autres insulines d'action intermédiaire ou prolongée, un ajustement de la dose d'Insulatard et des horaires d'administration pourra être nécessaire.

Il est recommandé de surveiller attentivement la glycémie lors du changement de traitement et durant les premières semaines (voir rubrique 4.4).

Mode d'administration

Insulatard est une insuline humaine d'action progressive et prolongée.

Insulatard est administré par voie sous-cutanée par injection dans la cuisse, la paroi abdominale, la région fessière ou la région deltoïde. Les suspensions d'insuline ne doivent jamais être administrées par voie intraveineuse.

L'injection dans un pli cutané diminue le risque d'injection intramusculaire accidentelle.

L'aiguille doit demeurer sous la peau pendant au moins 6 secondes pour garantir l'injection de la totalité de la dose. Une rotation des sites d'injection devra toujours être effectuée au sein d'une même région afin de diminuer le risque de développer une lipodystrophie. Une injection par voie sous-cutanée dans la cuisse assure une absorption plus lente et moins variable que dans les autres sites d'injection. La durée d'action varie en fonction de la dose, du site d'injection, du débit sanguin, de la température et de l'intensité de l'activité physique.

Les suspensions d'insuline ne doivent pas être utilisées dans les pompes à perfusion d'insuline.

Administration avec une seringue

Les flacons d'Insulatard doivent être utilisés avec des seringues à insuline portant une graduation adéquate.

Le flacon d'Insulatard est accompagné d'une notice dont les instructions détaillées doivent être respectées.

4.3. Contre-indications

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients (voir rubrique 6.1).

4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Avant de voyager dans des pays avec des fuseaux horaires différents, le patient devra consulter son médecin dans la mesure où il devra éventuellement prendre son insuline et ses repas à des horaires différents.

Hyperglycémie

Une posologie inadaptée ou un arrêt du traitement, en particulier chez les diabétiques de type 1, peut entraîner une hyperglycémie et une acidocétose diabétique. En général, les premiers symptômes de l'hyperglycémie apparaissent progressivement, en quelques heures ou quelques jours. Il s'agit d'une sensation de soif, de mictions plus fréquentes, de nausées, de vomissements, de somnolence, de sécheresse et rougeur cutanées, de sécheresse buccale, de perte d'appétit et d'odeur acétonique de l'haleine. Dans le diabète de type 1, les épisodes hyperglycémiques non traités peuvent éventuellement conduire à une acidocétose diabétique, potentiellement létale.

Hypoglycémie

L'omission d'un repas ou un exercice physique important non prévu peut entraîner une hypoglycémie.

Une hypoglycémie peut survenir si la dose d'insuline est trop élevée pour les besoins du patient. En cas d'hypoglycémie ou si une hypoglycémie est suspectée, Insulatard ne doit pas être injecté. Après stabilisation de la glycémie du patient, un ajustement de la dose devra être envisagé (voir rubriques 4.8 et 4.9).

Les patients dont le contrôle glycémique est nettement amélioré, par exemple dans le cadre d'une insulinothérapie intensifiée, peuvent constater un changement des signes précurseurs habituels d'hypoglycémie et doivent être avertis de cette éventualité. Les signes précurseurs habituels peuvent disparaître chez les patients présentant un diabète ancien.

Les maladies concomitantes, en particulier les infections et états fébriles, augmentent généralement les besoins en insuline du patient. Les maladies concomitantes au niveau des reins, du foie ou des glandes surrénales, hypophysaire ou thyroïdienne peuvent nécessiter un ajustement de la dose d'insuline

Si le patient change de type d'insuline, les symptômes précurseurs d'hypoglycémie peuvent être modifiés ou devenir moins prononcés que ceux survenus avec leur précédente insuline.

En remplacement d'autres insulines

En cas de changement de type ou de marque d'insuline, le patient devra faire l'objet d'un suivi médical attentif. Les changements de concentration, de marque (fabricant), de type, d'origine (insuline animale, insuline humaine ou analogue de l'insuline humaine) et/ou de méthode de fabrication (ADN recombinant ou insuline d'origine animale) peuvent nécessiter un changement de dose. Les patients qui passent à Insulatard en remplacement d'un autre type d'insuline pourront nécessiter une augmentation du nombre d'injections quotidiennes ou une modification de la dose par rapport à leurs insulines habituelles. Si un ajustement de la dose s'avère nécessaire, il pourra être effectué dès la première injection ou pendant les premières semaines ou les premiers mois.

Réactions au site d'injection

Comme avec toute insulinothérapie, des réactions au site d'injection peuvent survenir, se traduisant par une douleur, une rougeur, un urticaire, une inflammation, une ecchymose, une tuméfaction et un prurit. Une rotation continue des sites d'injection dans une même région diminue le risque de développer ces réactions. Ces réactions disparaissent généralement en l'espace de quelques jours à quelques semaines. Dans de rares cas, les réactions au site d'injection peuvent nécessiter l'arrêt d'Insulatard.

Association d'Insulatard avec la pioglitazone

Des cas d'insuffisance cardiaque ont été rapportés lorsque la pioglitazone était utilisée en association avec de l'insuline, en particulier chez les patients présentant des facteurs de risque de survenue d'une insuffisance cardiaque. Ceci doit être pris en compte si un traitement associant la pioglitazone et Insulatard est envisagé. Si une telle association est instaurée, il sera nécessaire de surveiller, chez ces patients, la survenue de signes et de symptômes d'insuffisance cardiaque, de prise de poids et d'oedème. La pioglitazone devra être arrêtée si une aggravation des symptômes d'insuffisance cardiaque survient.

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

Un certain nombre de médicaments sont connus pour interagir avec le métabolisme du glucose.

Les substances suivantes peuvent réduire les besoins en insuline du patient :

Antidiabétiques oraux, inhibiteurs de la monoamine-oxydase (IMAO), bêtabloquants, inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IEC), salicylés, stéroïdes anabolisants et sulfamides.

Les substances suivantes peuvent augmenter les besoins en insuline du patient :

Contraceptifs oraux, thiazidiques, glucocorticoïdes, hormones thyroïdiennes, sympathomimétiques, hormone de croissance et danazol.

Les bêtabloquants peuvent masquer les symptômes d'hypoglycémie.

L'octréotide et le lanréotide peuvent accroître ou réduire les besoins en insuline.

L'alcool peut intensifier ou réduire l'effet hypoglycémiant de l'insuline

L'octréotide et le lanréotide peuvent accroître ou réduire les besoins en insuline.

L'alcool peut intensifier ou réduire l'effet hypoglycémiant de l'insuline.

Un certain nombre de médicaments sont connus pour interagir avec le métabolisme du glucose.

Les substances suivantes peuvent réduire les besoins en insuline du patient :

Antidiabétiques oraux, inhibiteurs de la monoamine-oxydase (IMAO), bêtabloquants, inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IEC), salicylés, stéroïdes anabolisants et sulfamides.

Les substances suivantes peuvent augmenter les besoins en insuline du patient : Contraceptifs oraux, thiazidiques, glucocorticoïdes, hormones thyroïdiennes, sympathomimétiques, hormone de croissance et danazol.

Les bêtabloquants peuvent masquer les symptômes d'hypoglycémie.

L'octréotide et le lanréotide peuvent accroître ou réduire les besoins en insuline.

L'alcool peut intensifier ou réduire l'effet hypoglycémiant de l'insuline.

4.6. Grossesse et allaitement

Grossesse

Il n'existe aucune restriction au traitement du diabète par l'insuline pendant la grossesse car l'insuline ne franchit pas la barrière placentaire.

L'hypoglycémie et l'hyperglycémie, qui peuvent survenir lors d'un traitement mal contrôlé du diabète, accroissent toutes deux les risques de malformations et de mort in utero. Chez la femme enceinte diabétique, il est recommandé d'intensifier le contrôle glycémique et la surveillance tout au long de la grossesse ainsi qu'en cas de projet de grossesse.

Les besoins en insuline chutent habituellement au cours du premier trimestre puis augmentent au cours des deuxième et troisième trimestres. Après l'accouchement, les besoins en insuline reviennent généralement rapidement au niveau antérieur à la grossesse.

Allaitement

L'administration d'Insulatard pendant l'allaitement ne fait l'objet d'aucune restriction.

L'insulinothérapie de la mère qui allaite ne présente aucun risque pour le bébé. Il peut cependant être nécessaire d'adapter la dose d'Insulatard.

Fertilité

Les études de reproduction effectuées chez l'animal avec l'insuline humaine n'ont pas mis en évidence d'effets délétères sur la fertilité.

4.7. Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Les capacités de concentration et les réflexes du patient peuvent être diminués en cas d'hypoglycémie. Ceci pourrait constituer un risque dans les situations où ces facultés sont indispensables (par exemple la conduite de véhicules ou l'utilisation de machines).

Les patients doivent être informés des précautions à prendre afin d'éviter toute hypoglycémie pendant la conduite de véhicules. Ceci est particulièrement important chez les patients peu ou mal familiarisés avec les signes précurseurs d'hypoglycémie ou sujets à de fréquents épisodes hypoglycémiques. Dans de telles circonstances, l'aptitude à conduire des véhicules doit être réévaluée.

4.8. Effets indésirables

a. Résumé du profil de tolérance

L'effet indésirable le plus fréquemment rapporté lors du traitement est l'hypoglycémie. La fréquence des hypoglycémies varie en fonction de la population de patients, des doses utilisées et du niveau du contrôle glycémique ; voir le paragraphe c ci-dessous.

Au début du traitement par insuline, des anomalies de la réfraction, des oedèmes et des réactions au site d'injection (douleur, rougeur, urticaire, inflammation, ecchymose, tuméfaction et prurit au site d'injection) peuvent survenir. Ces réactions sont habituellement transitoires. Une amélioration rapide de l'équilibre glycémique peut être associée à une neuropathie douloureuse aiguë qui est habituellement réversible. Une intensification de l'insulinothérapie avec une amélioration soudaine de l'équilibre glycémique peut être associée à une aggravation transitoire de la rétinopathie diabétique, tandis que l'amélioration de l'équilibre glycémique à long terme diminue le risque de progression de la rétinopathie diabétique.

b. Liste tabulée des effets indésirables

Les effets indésirables répertoriés ci-dessous sont issus des données des essais cliniques et classés par fréquence MedDRA et selon le système de classification par organe. Les catégories de fréquence sont définies selon les conventions suivantes : très fréquent ($\geq 1/10$) ; fréquent ($\geq 1/100$, $< 1/10$) ; peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$) ; rare ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$) ; très rare ($< 1/10\ 000$) ; fréquence indéterminée (ne peut être estimée à partir des données disponibles).

Affections du système immunitaire	Peu fréquent – Urticaire, rash
	Très rare – Réactions anaphylactiques*
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Très fréquent – Hypoglycémie*
Affections du système nerveux	Peu fréquent – Neuropathie périphérique (neuropathie douloureuse)
Affections oculaires	Très rare – Anomalies de la réfraction
	Peu fréquent – Rétinopathie diabétique
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Peu fréquent – Lipodystrophie*
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Peu fréquent – Réactions au site d'injection, oedème

*voir le paragraphe c.

c. Description de certains effets indésirables :

Réactions anaphylactiques :

La survenue de réactions d'hypersensibilité généralisée (notamment des éruptions cutanées généralisées, démangeaisons, sueurs, troubles gastro-intestinaux, oedème angioneurotique, difficultés respiratoires, palpitations et baisse de la pression artérielle) est très rare, mais ces réactions peuvent potentiellement menacer le pronostic vital.

Hypoglycémie :

L'effet indésirable le plus fréquemment rapporté est l'hypoglycémie. Celle-ci survient lorsque la dose d'insuline est trop importante par rapport aux besoins insuliniques. L'hypoglycémie sévère peut entraîner une perte de connaissance et/ou des convulsions et peut causer une altération transitoire ou définitive des fonctions cérébrales, voire le décès. Les symptômes de l'hypoglycémie surviennent habituellement de manière soudaine. Ils peuvent inclure : sueurs froides, pâleur et froideur cutanée, fatigue, nervosité ou tremblement, anxiété, asthénie ou faiblesse inhabituelles, confusion, difficulté de concentration, somnolence, sensation de faim excessive, troubles visuels, maux de tête, nausées et palpitations.

Lors des essais cliniques, la fréquence des hypoglycémies a varié en fonction de la population de

patients, des doses utilisées et du niveau du contrôle glycémique.

Lipodystrophie :

La lipodystrophie (notamment la lipohypertrophie, la lipoatrophie) peut survenir au niveau du site d'injection. Une rotation continue des sites d'injection dans une même région peut aider à diminuer le risque de développer ces réactions.

d. Population pédiatrique :

D'après les données post-commercialisation et les essais cliniques, la fréquence, le type et la sévérité des effets indésirables observés dans la population pédiatrique ne montrent pas de différence avec une plus grande expérience acquise dans la population générale

e. Autres populations particulières

D'après les données post-commercialisation et les essais cliniques, la fréquence, le type et la sévérité des effets indésirables observés chez les patients âgés et chez les patients atteints de troubles rénaux ou hépatiques ne montrent pas de différence avec une plus grande expérience acquise dans la population générale.

4.9. Surdosage

Pour les insulines, il n'existe pas de définition spécifique du surdosage. Cependant, une hypoglycémie peut évoluer par étapes successives si de trop fortes doses sont administrées par rapport aux besoins du patient :

- Les épisodes d'hypoglycémie modérée peuvent être traités par administration orale de glucose ou de produits sucrés. On conseille donc aux patients diabétiques d'avoir toujours sur eux des produits sucrés.
- Les épisodes d'hypoglycémie sévère, avec perte de connaissance du patient, peuvent être traités par administration intramusculaire ou sous-cutanée de glucagon (0,5 à 1 mg) par une personne formée à cet effet, ou par administration intraveineuse de glucose par le personnel médical. Si le patient ne répond pas au glucagon dans un délai de 10 à 15 minutes, du glucose devra être administré par voie intraveineuse. Dès que le patient a repris connaissance, une prise orale de glucides est recommandée afin de prévenir une rechute.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : médicaments utilisés dans le diabète. Insulines et analogues pour injection, d'action intermédiaire, insuline (humaine). Code ATC : A10AC01.

Mécanisme d'action et effets pharmacodynamiques

L'effet hypoglycémiant de l'insuline est dû à la liaison de l'insuline aux récepteurs des cellules musculaires et adipeuses, facilitant ainsi l'assimilation du glucose, et à l'inhibition simultanée de la production hépatique de glucose.

Insulatard est une insuline humaine d'action progressive et prolongée.

Insulatard commence à agir 1 heure et demi après l'injection, son effet maximum apparaît dans les 4 à 12 heures et sa durée d'action est d'environ 24 heures.

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

Dans la circulation sanguine, l'insuline a une demi-vie de quelques minutes. Par conséquent, le profil d'action d'une préparation d'insuline est uniquement déterminé par ses caractéristiques d'absorption. Ce processus est influencé par plusieurs facteurs (par exemple la dose d'insuline, la voie et le site d'injection, l'épaisseur du tissu adipeux sous-cutané, le type de diabète). La pharmacocinétique des insulines est par conséquent impactée par les variations intra- et inter-individuelles significatives.

Absorption

La concentration plasmatique maximale de l'insuline est atteinte 2 à 18 heures après l'administration

sous-cutanée.

Distribution

Aucune forte liaison aux protéines plasmatiques, à l'exception d'éventuels anticorps anti-insuline présents dans la circulation, n'a été observée.

Métabolisme

L'insuline humaine serait dégradée par une insuline-protéase ou par des enzymes de dégradation de l'insuline et, peut-être, par une protéine disulfure isomérase. Plusieurs sites de clivage (hydrolyse) sur la molécule d'insuline humaine ont été proposés. Aucun des métabolites formés après clivage n'est actif.

Élimination

La demi-vie terminale est déterminée par la vitesse d'absorption à partir du tissu sous-cutané. La demi-vie terminale ($t_{1/2}$) mesure donc l'absorption plutôt que l'élimination de l'insuline du plasma (dans la circulation sanguine, l'insuline a une $t_{1/2}$ de quelques minutes). Les études ont mis en évidence une $t_{1/2}$ de 5 à 10 heures environ.

5.3. Données de sécurité préclinique

Les données non cliniques issues des études conventionnelles de pharmacologie de sécurité, toxicologie en administration répétée, génotoxicité, cancérogénèse, et des fonctions de reproduction et de développement, n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients

- Chlorure de zinc
- Glycérol
- Métacrésol
- Phénol
- Phosphate disodique dihydraté
- Hydroxyde de sodium (pour l'ajustement du pH)
- Acide chlorhydrique (pour l'ajustement du pH)
- Sulfate de protamine
- Eau pour préparations injectables

6.2. Incompatibilités

Les insulines doivent être mélangées uniquement avec des constituants avec lesquels leur compatibilité est connue.

6.3. Durée de conservation

Avant ouverture : 30 mois.

En cours d'utilisation ou gardé sur soi en réserve : le produit doit être conservé pendant une durée maximale de 6 semaines. A conserver à une température ne dépassant pas 30°C.

6.4. Précautions particulières de conservation

Avant ouverture : à conserver au réfrigérateur (entre 2°C et 8°C). Ne pas congeler.

En cours d'utilisation ou gardé sur soi en réserve : à conserver à une température ne dépassant pas 30°C. Ne pas mettre au réfrigérateur. Ne pas congeler.

Conserver la cartouche dans l'emballage extérieur à l'abri de la lumière.

Pour les conditions de conservation du médicament, voir la rubrique 6.3.

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur:

Flacon (verre de type 1) obturé par un disque (caoutchouc bromobutyle/polyisoprène) et une capsule de protection inviolable en plastique contenant 10 ml de suspension.

6.6. Précautions particulières d'élimination et de manipulation

Les aiguilles et les seringues ne doivent pas être partagées.

Après avoir sorti un flacon d'Insulatard du réfrigérateur, il est recommandé d'attendre que le flacon d'Insulatard arrive à température ambiante avant de remettre l'insuline en suspension, comme indiqué dans les instructions concernant la première utilisation.

Ne pas utiliser ce médicament si vous remarquez que le liquide remis en suspension n'est pas uniformément blanc et opaque.

Insulatard ne doit pas être utilisé s'il a été congelé.

Le patient sera averti du fait qu'il doit jeter l'aiguille et la seringue après chaque injection.

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

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

Novo Nordisk A/S
Novo Allé
DK-2880 Bagsværd
Danemark

8. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

AMM N° :5993017

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

Date de première AMM : 28/11/2001

Date de renouvellement : 28/11/2016

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

[A compléter ultérieurement par le titulaire]

11. DOSIMETRIE

<Sans objet.>

12. INSTRUCTIONS POUR LA PREPARATION DES RADIOPHARMACEUTIQUES

<Sans objet.>

13. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Médicament soumis à prescription médicale.

Tab C