

ANNEXE I

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Liprolog 100 unités/mL, solution injectable en flacon
Liprolog 100 unités/mL, solution injectable en cartouche
Liprolog 100 unités/mL KwikPen, solution injectable en stylo pré-rempli
Liprolog 100 unités/mL Junior KwikPen, solution injectable en stylo pré-rempli

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque mL contient 100 unités d'insuline lispro* (équivalent à 3,5 mg).

Flacon

Chaque flacon contient 1000 unités d'insuline lispro dans 10 mL de solution.

Cartouche

Chaque cartouche contient 300 unités d'insuline lispro dans 3 mL de solution.

KwikPen

Chaque stylo pré-rempli contient 300 unités d'insuline lispro dans 3 mL de solution.

Chaque stylo KwikPen délivre de 1 à 60 unités par paliers de 1 unité.

Junior KwikPen

Chaque stylo pré-rempli contient 300 unités d'insuline lispro dans 3 mL de solution.

Chaque stylo Junior KwikPen délivre de 0,5 à 30 unités par paliers de 0,5 unité.

*produite par *E. coli* par la technique de l'ADN recombinante.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Solution injectable.

Solution aqueuse, limpide et incolore.

4. INFORMATIONS CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

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

4.2. Posologie et mode d'administration

Posologie

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

Junior KwikPen

Liprolog 100 unités/mL Junior KwikPen est adapté aux patients pour qui un ajustement plus précis de la dose d'insuline serait bénéfique.

Liprolog peut être administré peu de temps avant les repas. Quand cela est nécessaire, Liprolog peut être administré juste après les repas.

Après administration sous-cutanée, Liprolog agit rapidement et possède une durée d'action (2 à 5 heures) plus courte que l'insuline rapide. Cette rapidité d'action permet d'administrer une injection de Liprolog (ou dans le cas d'une administration sous-cutanée continue, un bolus de Liprolog) très peu de temps avant ou après le repas. L'évolution dans le temps de l'action de toute insuline peut varier de façon importante d'un sujet à un autre ou à différents moments chez le même sujet. Le début d'action, plus rapide comparé à l'insuline humaine rapide, est maintenu indépendamment du site d'injection. Comme pour toutes les préparations d'insuline, la durée d'action de Liprolog dépend de la dose, du site d'injection, de la vascularisation, de la température et de l'activité physique.

Liprolog peut être utilisé en association avec une insuline de plus longue durée d'action ou les sulfamides hypoglycémiants, sur les conseils du médecin.

Liprolog KwikPen

Liprolog KwikPen est disponible en deux concentrations. Liprolog 100 unités/mL KwikPen (et Liprolog 200 unités/mL KwikPen, voir le RCP séparé) délivre de 1 à 60 unités en une seule injection, par paliers de 1 unité. Liprolog 100 unités/mL Junior KwikPen délivre de 0,5 à 30 unités en une seule injection, par paliers de 0,5 unité. **Le nombre d'unités d'insuline s'affiche dans la fenêtre de lecture du stylo indépendamment de la concentration** et aucune conversion de dose ne doit être effectuée en cas de changement de la concentration administrée à un patient ou de changement de stylo avec un palier de dose différent.

Populations particulières

Insuffisance rénale

Les besoins en insuline peuvent diminuer en présence d'une insuffisance rénale.

Insuffisance hépatique

Les besoins en insuline peuvent diminuer chez les patients présentant une insuffisance hépatique du fait d'une diminution de la capacité de la gluconéogenèse et de la diminution de l'élimination de l'insuline ; cependant, chez les patients ayant une insuffisance hépatique chronique, l'augmentation de l'insulinorésistance peut conduire à une augmentation des besoins en insuline.

Population pédiatrique

Liprolog peut être utilisé chez les enfants et les adolescents (voir rubrique 5.1).

Mode d'administration

Les préparations de Liprolog doivent être administrées par voie sous-cutanée. Les stylos KwikPen et Junior KwikPen conviennent uniquement pour des injections sous-cutanées. Les cartouches de Liprolog conviennent uniquement pour des injections sous-cutanées avec un stylo d'insuline Lilly réutilisable, un stylo BerliPen® areo 3 ou pour l'administration d'insuline en continu par une pompe compatible avec la perfusion sous-cutanée continue d'insuline (PSCI).

L'administration sous-cutanée doit être effectuée dans les bras, les cuisses, les fesses ou l'abdomen. Il est nécessaire de varier les points d'injection afin de ne pas utiliser le même point d'injection plus d'une fois par mois environ afin de diminuer le risque de développer une lipodystrophie ou une amyloïdose cutanée (voir rubriques 4.4 et 4.8).

Lors de l'injection sous-cutanée de Liprolog, s'assurer que l'aiguille n'a pas pénétré dans un vaisseau sanguin. Après injection, ne pas masser le point d'injection. Les patients doivent être éduqués pour utiliser une technique d'injection correcte.

Utilisation de Liprolog dans une pompe à insuline

Pour l'administration sous-cutanée en continu de Liprolog en utilisant une pompe à insuline, vous pouvez remplir le réservoir de la pompe à partir d'un flacon de Liprolog 100 unités/mL. Certaines pompes sont compatibles avec des cartouches qui peuvent être insérées telles quelles dans la pompe.

Seules certaines pompes à insuline disposant d'un marquage CE peuvent être utilisées avec l'insuline lispro. Avant toute perfusion d'insuline lispro, consultez les instructions du fabricant de la pompe afin de vous assurer de la compatibilité avec cette pompe. Utilisez le réservoir et le cathéter adaptés à la pompe. Lors du remplissage du réservoir de la pompe, évitez de l'endommager en utilisant la longueur d'aiguille adaptée au système de remplissage. Le matériel de perfusion (tubulure et canule) doit être remplacé conformément aux instructions données dans la notice d'information jointe au matériel de perfusion. En cas d'épisode hypoglycémique, la perfusion doit être arrêtée jusqu'à ce que l'épisode soit résolu. Si vous constatez une hypoglycémie répétée ou importante, envisagez de diminuer ou d'arrêter l'injection d'insuline. Un dysfonctionnement de la pompe ou l'obstruction du matériel d'injection peuvent conduire à une augmentation rapide de la glycémie. Si vous suspectez un arrêt du débit d'insuline, suivez les instructions portées dans la notice de la pompe. En cas d'utilisation avec une pompe à insuline, Liprolog ne doit pas être mélangé avec une autre insuline.

Administration de l'insuline par voie intraveineuse

Si nécessaire, Liprolog peut également être administré par voie intraveineuse, par exemple, en vue de contrôler la glycémie en cas d'acidocétose, de maladie aiguë, en période opératoire ou post-opératoire. Liprolog 100 unités/mL est disponible en flacons si une injection par voie intraveineuse est nécessaire.

L'injection d'insuline par voie intraveineuse doit être réalisée selon les pratiques cliniques courantes liées aux injections intraveineuses, par exemple, par le biais d'un bolus ou d'une perfusion. Un contrôle fréquent de la glycémie est nécessaire.

Les préparations pour perfusion à une concentration comprise entre 0,1 unités/mL et 1,0 unités/mL d'insuline lispro diluée dans du chlorure de sodium à 0,9 % ou du dextrose à 5 % restent stables 48 heures à température ambiante. Il est recommandé d'amorcer le système avant de commencer la perfusion au patient.

4.3. Contre-indications

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

Hypoglycémie.

4.4. Mises en gardes spéciales et précautions d'emploi

Traçabilité

Afin d'améliorer la traçabilité des médicaments biologiques, le nom et le numéro de lot du produit administré doivent être clairement enregistrés.

Transfert d'un patient à un autre type d'insuline ou à une autre marque

Le transfert d'un patient à un autre type d'insuline ou à une autre marque doit se faire sous strict contrôle médical. Le changement de concentration, de marque (fabricant), de type d'insuline (rapide/soluble, NPH/isophane, etc.), d'espèce (animale, humaine, analogue d'insuline humaine), et/ou de méthode de fabrication (ADN recombinant vs. insuline d'origine animale) peut nécessiter une modification de posologie. Pour les insulines d'action rapide, les patients recevant également une insuline basale doivent optimiser les doses des deux insulines pour obtenir un bon contrôle glycémique tout au long de la journée, particulièrement la nuit et à jeun.

Flacon

Liprolog, de durée d'action plus courte, doit être aspiré dans la seringue en premier, afin d'éviter la contamination du flacon par une insuline de durée d'action plus longue. Le mélange d'insulines à l'avance ou juste avant l'injection ne doit se faire que sur les conseils du médecin. Cependant, des habitudes constantes doivent être suivies.

Hypoglycémie et hyperglycémie

Certaines conditions telles qu'un diabète de longue durée, une insulinothérapie intensifiée, une neuropathie diabétique ou un traitement médicamenteux tel que les bêtabloquants peuvent rendre les signes précurseurs de l'hypoglycémie différents ou moins prononcés.

Quelques patients ayant présenté des réactions hypoglycémiques après transfert d'une insuline d'origine animale à une insuline humaine ont signalé que les signes précurseurs de l'hypoglycémie étaient moins prononcés ou différents de ceux ressentis lors de leur traitement insulinique antérieur. L'hypoglycémie non corrigée ou les réactions d'hyperglycémie peuvent entraîner une perte de connaissance, un coma ou la mort.

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

Technique d'injection

Les patients doivent avoir pour instruction d'effectuer une rotation continue des sites d'injection afin de réduire le risque de développer une lipodystrophie ou une amyloïdose cutanée. Il existe un risque potentiel d'absorption retardée de l'insuline et d'aggravation du contrôle de la glycémie suite à des injections d'insuline au niveau de sites présentant ces réactions. Il a été rapporté qu'un changement soudain du site d'injection vers une zone non affectée entraîne une hypoglycémie. La surveillance de la glycémie est recommandée après changement du site d'injection, et un ajustement de la dose des médicaments antidiabétiques peut être envisagé.

Besoins en insuline et ajustement de la posologie

Les besoins en insuline peuvent augmenter au cours d'une maladie ou de perturbations affectives.

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.

Association de Liprolog 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 Liprolog 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.

Prévention des erreurs médicamenteuses

Les patients doivent être informés de toujours vérifier l'étiquette de l'insuline avant chaque injection afin d'éviter des mélanges accidentels entre les deux différentes concentrations de Liprolog KwikPen ainsi qu'avec d'autres insulines.

Les patients doivent vérifier visuellement les unités sélectionnées sur l'indicateur de dose du stylo. Par conséquent, pour pouvoir s'auto-injecter, les patients doivent être capables de lire l'indicateur de dose du stylo. Informer les patients aveugles ou malvoyants de toujours demander de l'aide/assistance à une autre personne ayant une bonne vision et formée à l'utilisation du stylo à insuline.

Excipients

Ce médicament contient moins de 1 mmol de sodium par dose (23 mg) c'est-à-dire qu'il est essentiellement « sans sodium ».

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

Les besoins en insuline peuvent être augmentés par les médicaments à effet hyperglycémiant, tels que les contraceptifs oraux, les corticostéroïdes ou les traitements substitutifs par hormones thyroïdiennes, le danazol, les bêta-2 sympathomimétiques (tels que ritodrine, salbutamol, terbutaline).

Les besoins en insuline peuvent diminuer en présence de médicaments à effet hypoglycémiant, tels que les hypoglycémiantes oraux, les salicylés (par exemple, l'acide acétylsalicylique), les sulfamides antibactériens, certains antidépresseurs (inhibiteurs de la mono-amine oxydase, inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine), certains inhibiteurs de l'enzyme de conversion (captopril, énalapril), les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II, les bêtabloquants, l'octréotide ou l'alcool.

Le médecin doit être consulté en cas de prise simultanée d'autres médicaments avec Liprolog (voir rubrique 4.4).

4.6. Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Les données sur un grand nombre de grossesses exposées n'indiquent pas d'effet indésirable de l'insuline lispro sur la grossesse ou sur la santé du fœtus/nouveau-né.

Il est essentiel de maintenir un bon équilibre glycémique chez la patiente traitée avec de l'insuline (diabète insulino-dépendant ou gestationnel) pendant toute la grossesse. Les besoins en insuline chutent habituellement au cours du premier trimestre et augmentent au cours des deuxième et troisième trimestres. Les patientes diabétiques doivent informer leur médecin si elles sont enceintes ou envisagent une grossesse. Une surveillance attentive de la glycémie et de l'état de santé général, est primordiale pendant la grossesse chez les patientes diabétiques.

Allaitement

Les patientes diabétiques allaitantes peuvent nécessiter une adaptation de la dose d'insuline, de leur régime ou des deux.

Fertilité

L'insuline lispro n'a pas provoqué d'altération de la fertilité dans les études animales (voir rubrique 5.3).

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

Les capacités de concentration et les réflexes peuvent être diminués en cas d'hypoglycémie. Ceci représente un risque pour les patients 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. Cela est particulièrement important pour ceux chez qui les symptômes annonciateurs d'hypoglycémie sont absents ou diminués ou pour ceux qui ont de fréquents épisodes d'hypoglycémie. La capacité à conduire un véhicule doit être mise en question dans ces circonstances.

4.8. Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

L'hypoglycémie est l'effet indésirable le plus fréquent lors du traitement par insuline chez le patient diabétique. L'hypoglycémie sévère peut entraîner la perte de connaissance allant, dans des cas extrêmes, jusqu'à la mort. 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.

Liste tabulée des effets indésirables

Les effets indésirables rapportés lors des études cliniques sont repris ci-dessous, selon les termes de la classification MedDRA, par classes de systèmes d'organes et dans l'ordre décroissant des fréquences de survenue (très fréquent : $\geq 1/10$; fréquent : $\geq 1/100$, $< 1/10$; peu fréquent : $\geq 1/1000$, $< 1/100$; rare : $\geq 1/10\,000$, $< 1/1000$; très rare : $< 1/10\,000$) ; fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés suivant un ordre décroissant de gravité.

Classes de systèmes d'organes MedDRA	Très fréquent	Fréquent	Peu fréquent	Rare	Très rare	Fréquence indéterminée
Affections du système immunitaire						
Allergie locale		X				
Allergie générale				X		
Affections de la peau et du tissu sous-cutané						
Lipodystrophie			X			
Amyloïdose cutanée						X

Description des effets indésirables

Allergie locale

L'allergie locale est fréquente. Une rougeur, un œdème et des démangeaisons peuvent survenir au point d'injection. Cette réaction, habituellement, disparaît en quelques jours voire quelques semaines. Dans certains cas, cette réaction peut être liée à des facteurs autres que l'insuline, tels que des produits irritants contenus dans le désinfectant cutané ou une mauvaise technique d'injection.

Allergie générale

L'allergie générale, qui est rare mais potentiellement plus grave, correspond à une généralisation de l'allergie 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 une transpiration. Les cas sévères d'allergie généralisée peuvent menacer le pronostic vital.

Affections de la peau et du tissu sous-cutané

Une lipodystrophie et une amyloïdose cutanée peuvent survenir au site d'injection, ce qui peut retarder la résorption locale de l'insuline. Une rotation continue des sites d'injection dans une zone donnée peut aider à diminuer ou à éviter ces réactions (voir rubrique 4.4).

Oedèmes

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.

Déclaration des effets indésirables suspectés

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.

4.9. Surdosage

Il n'existe aucune définition spécifique du surdosage insulinique. En effet, la glycémie résulte d'interactions complexes entre les taux d'insuline sérique, la disponibilité du glucose et d'autres processus métaboliques. L'hypoglycémie peut être due à un excès d'activité de l'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, d'autres sucres ou d'autres produits sucrés.

Une hypoglycémie modérément sévère peut être corrigée par l'administration intramusculaire ou sous-cutanée de glucagon, suivie d'une réalimentation avec hydrates de carbone lorsque le patient sera 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 une solution de 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. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Médicaments utilisés dans le diabète, insulines et analogues pour injection à action rapide, Code ATC : A10AB04

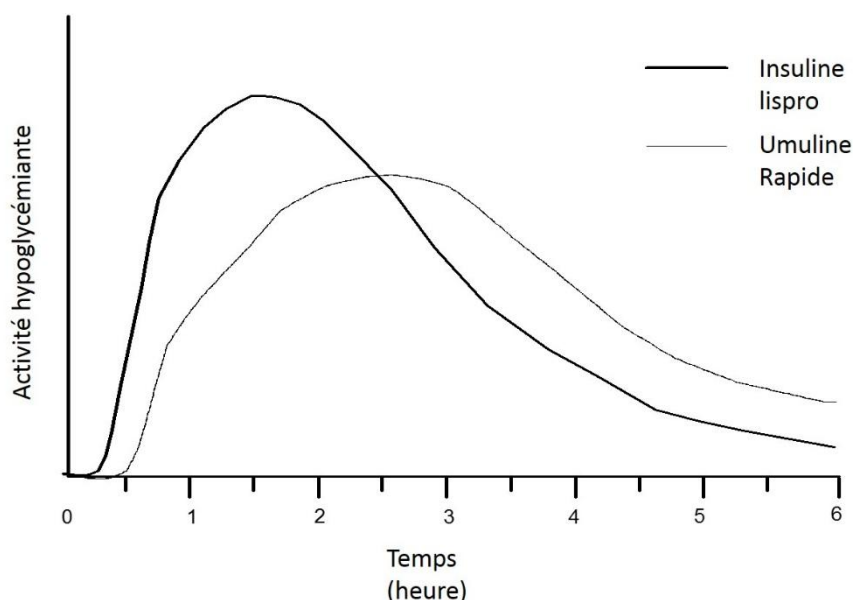
L'activité principale de l'insuline lispro est la régulation du métabolisme glucidique.

De plus, les insulines possèdent plusieurs actions anaboliques et anti-cataboliques dans différents tissus. Dans le tissu musculaire, ces effets comprennent une augmentation de la synthèse du glycogène, des acides gras, du glycérol, des protéines et une augmentation de la fixation des acides aminés ainsi qu'une diminution de la glycogénolyse, de la néoglucogenèse, de la cétogenèse, de la lipolyse, du catabolisme protéique et de l'élimination des acides aminés.

L'insuline lispro possède un délai d'action rapide (environ 15 minutes) permettant ainsi son administration peu de temps avant les repas (dans les 15 minutes précédant le repas) par rapport à l'insuline rapide (administration 30 à 45 minutes avant les repas). L'insuline lispro agit rapidement et possède une durée d'action plus courte (2 à 5 heures) que l'insuline rapide.

Les études cliniques chez les patients diabétiques de type 1 et de type 2 ont montré une hyperglycémie postprandiale diminuée avec l'insuline lispro comparée à l'insuline humaine rapide.

Comme pour toutes les préparations d'insuline, l'évolution dans le temps de l'action de l'insuline lispro peut varier d'un sujet à l'autre ou à différents moments chez un même sujet et dépend de la dose, du site d'injection, de la vascularisation, de la température et de l'activité physique. Le schéma suivant montre le profil d'activité type, après injection sous-cutanée.



La représentation ci-dessus reflète en fonction du temps la quantité relative de glucose, nécessaire pour maintenir la glycémie du sujet proche de la valeur à jeun et est un indicateur de l'effet de ces insulines sur le métabolisme du glucose en fonction du temps.

Des études cliniques ont été conduites chez les enfants (61 patients âgés de 2 à 11 ans) et chez les enfants et adolescents (481 patients âgés de 9 à 19 ans), comparant l'insuline lispro à l'insuline humaine rapide. Le profil pharmacodynamique de l'insuline lispro chez les enfants est similaire à celui observé chez les adultes.

Administré par pompe à perfusion sous-cutanée, le traitement par insuline lispro a permis d'obtenir des taux d'hémoglobine glycosylée plus bas comparé à l'insuline rapide. Dans une étude en double aveugle, cross-over, la réduction des taux d'hémoglobine glycosylée après 12 semaines de traitement était de 0,37 % pour l'insuline lispro et de 0,03 % pour l'insuline rapide ($p = 0,004$).

Chez les patients diabétiques de type 2 traités avec des doses maximales de sulfamides hypoglycémisants, les études ont montré que l'association avec l'insuline lispro réduisait significativement les taux d'hémoglobine glycosylée comparativement aux sulfamides hypoglycémisants utilisés seuls. La diminution de l'HbA1c devrait aussi être attendue avec les autres insulines comme par exemple l'insuline rapide humaine ou l'insuline isophane.

Les études cliniques chez les patients diabétiques de type 1 et de type 2 ont montré un nombre réduit d'épisodes d'hypoglycémie nocturne avec l'insuline lispro comparée à l'insuline humaine rapide. Dans quelques études, la réduction de l'hypoglycémie nocturne était aussi associée avec une augmentation du nombre d'épisodes hypoglycémiques durant la journée.

La réponse glucodynamique à l'insuline lispro n'est pas affectée par une altération de la fonction rénale ou hépatique. Les différences pharmacodynamiques entre l'insuline lispro et l'insuline rapide humaine, mesurées durant une épreuve de clamp, sont maintenues pour de larges variations de la fonction rénale.

En terme molaire, l'insuline lispro est aussi efficace que l'insuline humaine rapide mais son action est plus rapide et de plus courte durée.

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

La pharmacocinétique de l'insuline lispro révèle une absorption rapide et un pic sanguin atteint 30 à 70 minutes après l'administration sous-cutanée. Pour déterminer la signification clinique de cette

cinétique, il est plus approprié d'examiner les courbes de l'activité des insulines sur l'utilisation du glucose par l'organisme (présentées à la rubrique 5.1).

L'insuline lispro conserve une absorption plus rapide comparée à l'insuline rapide humaine chez les patients ayant une insuffisance rénale. Chez les patients présentant un diabète de type 2, les différences pharmacocinétiques entre l'insuline lispro et l'insuline rapide humaine sont en général maintenues pour de larges variations de la fonction rénale et se sont révélées être indépendantes de la fonction rénale. L'insuline lispro garde une absorption et une élimination plus rapides comparées à l'insuline rapide humaine chez les patients ayant une insuffisance hépatique.

5.3. Données de sécurité préclinique

Dans les tests *in vitro*, y compris la fixation sur les récepteurs de l'insuline et les effets sur les cellules en phase de croissance, l'insuline lispro s'est comporté de façon très semblable à l'insuline humaine. Des études montrent que la dissociation de la liaison de l'insuline lispro au récepteur à l'insuline est équivalente à celle de l'insuline humaine. Les études de toxicologie aiguë, à un mois et à 12 mois n'ont pas permis de mettre en évidence d'effets toxiques significatifs.

L'insuline lispro n'a pas provoqué d'altération de la fertilité, d'embryotoxicité ou de tératogénicité dans les études réalisées chez l'animal.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients

Métacrésol

Glycérol

Phosphate disodique heptahydraté

Oxyde de zinc

Eau pour préparations injectables

Acide chlorhydrique et hydroxyde de sodium peuvent être utilisés pour l'ajustement du pH.

6.2. Incompatibilités

Cartouche, KwikPen et Junior KwikPen

Ces médicaments ne doivent être mélangés avec aucune autre insuline ou avec aucun autre médicament.

Flacon

Ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments à l'exception de ceux mentionnés dans la rubrique 6.6.

6.3. Durée de conservation

Avant utilisation

3 ans.

Après première utilisation / après insertion de la cartouche

28 jours.

6.4. Précautions particulières de conservation

Ne pas congeler. Ne pas exposer à une chaleur excessive ou au soleil.

Avant utilisation

A conserver au réfrigérateur (entre 2 °C et 8 °C).

Après première utilisation / après insertion de la cartouche

Flacon

A conserver au réfrigérateur (entre 2 °C et 8 °C) ou à une température ne dépassant pas 30 °C.

Cartouche

A conserver à une température ne dépassant pas 30 °C. Ne pas réfrigérer. Le stylo avec la cartouche à l'intérieur ne doit pas être conservé avec l'aiguille vissée dessus.

KwikPen et Junior KwikPen

A conserver à une température ne dépassant pas 30 °C. Ne pas réfrigérer. Le stylo pré-rempli ne doit pas être conservé avec l'aiguille vissée dessus.

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

Flacon

La solution est contenue dans des flacons en verre de type I, fermés par des bouchons en butyle ou halobutyle, et sécurisés par un opercule en aluminium. Les bouchons peuvent être traités par une émulsion de diméthicone ou de silicone.

Flacon de 10 mL : Boîte de 1 ou 2 ou emballage multiple de 5 (5 boîtes de 1). Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

Cartouche

La solution est contenue dans des cartouches en verre de type I, fermées par des bouchons en butyle ou halobutyle et des têtes de piston, et sécurisées par un opercule en aluminium. Le piston de la cartouche et/ou la cartouche en verre auront pu être traités par une émulsion de diméthicone ou de silicone.

Cartouche de 3 mL : Boîte de 5 ou 10. Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

KwikPen

La solution est contenue dans des cartouches en verre de type I, fermées par un bouchon et un joint de piston en butyle ou halobutyle, le bouchon étant sécurisé par un opercule en aluminium. Le piston de la cartouche et/ou la cartouche en verre auront pu être traités par une émulsion de diméthicone ou de silicone. Les cartouches de 3 mL sont scellées dans un stylo injecteur jetable, appelé « KwikPen ». Les aiguilles ne sont pas fournies.

Stylo KwikPen de 3 mL : Boîte de 5 ou emballage multiple de 10 (2 boîtes de 5). Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

Junior KwikPen

Cartouches en verre de type I, scellées par un bouchon en halobutyle sécurisé par un opercule en aluminium et un joint de piston en bromobutyle. Le piston de la cartouche a pu être traité par une émulsion de diméthicone ou de silicone. Les cartouches de 3 mL sont scellées dans un stylo injecteur jetable, appelé « Junior KwikPen ». Les aiguilles ne sont pas fournies.

Stylo Junior KwikPen de 3 mL : Boîte de 5 ou emballage multiple de 10 (2 boîtes de 5). Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6. Précautions particulières d'élimination et manipulation

Instructions pour l'utilisation et la manipulation

Afin de prévenir la transmission éventuelle de maladies, chaque cartouche ou stylo doit être utilisé uniquement par un seul patient, même si l'aiguille fixée sur le dispositif d'administration est changée.

Les patients utilisant des flacons ne doivent jamais partager les aiguilles ou les seringues. Le patient doit jeter l'aiguille après chaque injection.

La solution de Liprolog doit être limpide et incolore. Liprolog ne doit pas être utilisée si elle apparaît trouble, épaissie ou légèrement colorée, ou si elle présente des particules visibles.

Ne pas mélanger de l'insuline en flacon avec de l'insuline en cartouche. Voir rubrique 6.2.

Préparation d'une dose

Flacon

Le flacon doit être utilisé avec une seringue appropriée (graduée à 100 unités).

i) Liprolog

1. Se laver les mains.
2. S'il s'agit d'un flacon neuf, retirer la capsule de protection en plastique, mais **ne pas** retirer le bouchon.
3. Si le schéma thérapeutique nécessite l'injection simultanée d'insuline basale et de Liprolog, les deux produits peuvent être mélangés dans la même seringue. S'il s'agit de mélanger deux insulines, reportez-vous aux instructions pour le mélange ci-dessous (II) et à la rubrique 6.2.
4. Aspirer dans la seringue un volume d'air égal à celui de la dose prescrite de Liprolog. Essuyer l'extrémité supérieure du flacon avec un coton. Insérer l'aiguille dans le bouchon en caoutchouc du flacon de Liprolog et injecter l'air dans le flacon.
5. Retourner le flacon et la seringue. Tenir le flacon et la seringue fermement dans une main.
6. En s'assurant que la pointe de l'aiguille se trouve dans la solution de Liprolog, aspirer la dose correcte dans la seringue.
7. Avant de retirer l'aiguille du flacon, vérifier que la seringue ne contient pas de bulles d'air qui pourraient réduire la quantité de Liprolog. Si des bulles sont présentes, tenir la seringue droite et tapoter sur les côtés jusqu'à ce que les bulles d'air remontent. Les chasser à l'aide du piston et aspirer la dose correcte.
8. Retirer l'aiguille du flacon et poser la seringue à plat en s'assurant que rien n'entre en contact avec l'aiguille.

ii) Préparation d'un mélange de Liprolog et d'une insuline humaine à action plus prolongée (voir rubrique 6.2)

1. Liprolog ne doit être mélangé avec des insulines humaines à action plus prolongée que sur les conseils d'un médecin.
2. Aspirer dans la seringue un volume d'air égal au volume à injecter d'insuline à action plus prolongée. Insérer l'aiguille dans le flacon d'insuline à action prolongée et injecter l'air. Retirer l'aiguille.
3. Puis, injecter de l'air de la même façon dans le flacon de Liprolog mais **ne pas** retirer l'aiguille.
4. Retourner le flacon et la seringue.
5. En s'assurant que la pointe de l'aiguille se trouve dans la solution de Liprolog, aspirer la dose correcte de Liprolog dans la seringue.

6. Avant de retirer l'aiguille du flacon, vérifier que la seringue ne contient pas de bulles d'air qui pourraient réduire la quantité de Liprolog. Si des bulles sont présentes, tenir la seringue droite et tapoter sur les côtés jusqu'à ce que les bulles d'air remontent. Les chasser à l'aide du piston et aspirer la dose correcte.
7. Retirer l'aiguille du flacon de Liprolog et l'insérer dans le flacon d'insuline à action plus prolongée. Retourner le flacon et la seringue. Tenir le flacon et la seringue fermement dans une main et agiter doucement. S'assurer que la pointe de l'aiguille plonge dans la solution d'insuline puis, retirer la dose d'insuline à action plus prolongée.
8. Retirer l'aiguille du flacon et poser la seringue à plat en s'assurant que rien n'entre en contact avec l'aiguille.

Cartouche

Les cartouches de Liprolog doivent être utilisées avec un stylo d'insuline réutilisable Lilly ou un stylo BerliPen® areo 3 et ne doivent pas être utilisées avec tout autre stylo réutilisable car la précision du dosage n'a pas été établie avec les autres stylos.

Les instructions particulières du fabricant pour chaque stylo injecteur doivent être suivies pour charger la cartouche, fixer l'aiguille et pratiquer l'injection d'insuline.

KwikPen et Junior KwikPen

Avant d'utiliser le stylo pré-rempli, lire attentivement le manuel d'utilisation inclus dans la notice d'information de l'utilisateur. Le stylo pré-rempli doit être utilisé selon les recommandations du manuel d'utilisation.

Les stylos ne doivent pas être utilisés si des parties semblent cassées ou endommagées.

Injection d'une dose

La description qui suit est d'ordre général. Lors de l'utilisation d'un stylo pré-rempli ou d'un stylo réutilisable, se reporter aux instructions détaillées pour la préparation du stylo et l'injection de la dose.

1. Se laver les mains.
2. Choisir un site d'injection.
3. Nettoyer la peau selon les instructions.
4. Stabiliser la peau en étirant ou en pinçant une zone de peau assez large. Piquer et injecter selon les instructions.
5. Retirer l'aiguille et appliquer une pression doucement sur le point d'injection pendant quelques secondes. Ne pas frotter la peau.
6. Jeter la seringue et l'aiguille selon les consignes de sécurité. Pour un dispositif d'injection, dévisser l'aiguille à l'aide de son capuchon externe et la jeter de manière sécurisée.
7. Il est nécessaire de varier les points d'injection afin que le même point ne soit pas utilisé approximativement plus d'une fois par mois.

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

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

Eli Lilly Nederland B.V., Orteliuslaan 1000, 3528 BD Utrecht, Pays-Bas

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

EU/1/01/195/001
EU/1/01/195/002
EU/1/01/195/008
EU/1/01/195/009
EU/1/01/195/010
EU/1/01/195/016
EU/1/01/195/017
EU/1/01/195/030
EU/1/01/195/031

9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION / DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation : 1^{er} Août 2001
Date du dernier renouvellement : 1^{er} Août 2006

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <https://www.ema.europa.eu>.

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Liprolog Mix25 100 unités/mL, suspension injectable en cartouche
Liprolog Mix25 100 unités/mL KwikPen, suspension injectable en stylo pré-rempli

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque mL contient 100 unités d'insuline lispro* (équivalent à 3,5 mg).

Liprolog Mix25 contient 25 % d'insuline lispro en solution et 75 % d'insuline lispro protamine en suspension.

Cartouche

Chaque cartouche contient 300 unités d'insuline lispro dans 3 mL de suspension.

KwikPen

Chaque stylo pré-rempli contient 300 unités d'insuline lispro dans 3 mL de suspension.

Chaque stylo KwikPen délivre de 1 à 60 unités par paliers de 1 unité.

*produite par *E. coli* par la technique de l'ADN recombinante.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Suspension injectable.

Suspension blanche.

4. INFORMATIONS CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

Liprolog Mix25 est indiqué pour le traitement des patients atteints de diabète nécessitant un traitement par insuline pour maintenir un équilibre glycémique normal.

4.2. Posologie et mode d'administration

Posologie

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

Liprolog Mix25 peut être administré peu de temps avant les repas. Quand cela est nécessaire, Liprolog Mix25 peut être administré juste après les repas. Liprolog Mix25 doit être administré par injection sous-cutanée stricte. En aucun cas Liprolog Mix25 ne doit être administré par voie intraveineuse.

La rapidité d'action et le pic d'activité précoce propres à Liprolog lui-même sont observés après administration sous-cutanée de Liprolog Mix25. Ceci permet d'administrer une injection de Liprolog Mix25 à un moment proche des repas. La durée d'action de la composante insuline lispro protamine en suspension dans Liprolog Mix25 est proche de celle d'une insuline basale (isophane).

L'évolution dans le temps de l'action de toute insuline peut varier de façon importante d'un sujet à un autre, ou à différents moments chez le même sujet. Comme pour toutes les préparations d'insuline, la

durée d'action de Liprolog Mix25 dépend de la dose, du site d'injection, de la vascularisation, de la température et de l'activité physique.

Populations particulières

Insuffisance rénale

Les besoins en insuline peuvent diminuer en présence d'une insuffisance rénale.

Insuffisance hépatique

Les besoins en insuline peuvent diminuer chez les patients présentant une insuffisance hépatique du fait d'une diminution de la capacité de la gluconéogenèse et de la diminution de l'élimination de l'insuline ; cependant, chez les patients ayant une insuffisance hépatique chronique, l'augmentation de l'insulinorésistance peut conduire à une augmentation des besoins en insuline.

Population pédiatrique

L'administration de Liprolog Mix25 aux enfants de moins de 12 ans doit être envisagée uniquement dans le cas d'un bénéfice attendu par rapport à l'insuline rapide.

Mode d'administration

L'administration sous-cutanée doit être effectuée dans les bras, les cuisses, les fesses ou l'abdomen. Il est nécessaire de varier les points d'injection afin de ne pas utiliser le même point d'injection plus d'une fois par mois environ afin de diminuer le risque de développer une lipodystrophie ou une amyloïdose cutanée (voir rubriques 4.4 et 4.8).

Lors de l'injection sous-cutanée de Liprolog Mix25, s'assurer que l'aiguille n'a pas pénétré dans un vaisseau sanguin. Après injection, ne pas masser le point d'injection. Les patients doivent être éduqués pour utiliser une technique d'injection correcte.

KwikPen

Le stylo KwikPen délivre de 1 à 60 unités en une seule injection, par paliers de 1 unité. La dose nécessaire est sélectionnée en unités. **Le nombre d'unités s'affiche dans la fenêtre de lecture du stylo.**

4.3. Contre-indications

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

Hypoglycémie.

4.4. Mises en gardes spéciales et précautions d'emploi

Traçabilité

Afin d'améliorer la traçabilité des médicaments biologiques, le nom et le numéro de lot du produit administré doivent être clairement enregistrés.

Ne jamais administrer Liprolog Mix25 par voie intraveineuse.

Transfert d'un patient à un autre type d'insuline ou à une autre marque

Le transfert d'un patient à un autre type d'insuline ou à une autre marque doit se faire sous strict contrôle médical. Le changement de concentration, de marque (fabricant), de type d'insuline (rapide/soluble, NPH/isophane, etc.), d'espèce (animale, humaine, analogue d'insuline humaine), et/ou de méthode de fabrication (ADN recombinant vs. insuline d'origine animale) peut nécessiter une modification de posologie.

Hypoglycémie et hyperglycémie

Certaines conditions telles qu'un diabète de longue durée, une insulinothérapie intensifiée, une neuropathie diabétique ou un traitement médicamenteux tel que les bêtabloquants peuvent rendre les signes précurseurs de l'hypoglycémie différents ou moins prononcés.

Quelques patients ayant présenté des réactions hypoglycémiques après transfert d'une insuline d'origine animale à une insuline humaine ont signalé que les signes précurseurs de l'hypoglycémie étaient moins prononcés ou différents de ceux ressentis lors de leur traitement insulinaire antérieur. L'hypoglycémie non corrigée ou les réactions d'hyperglycémie peuvent entraîner une perte de connaissance, un coma ou la mort.

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

Technique d'injection

Les patients doivent avoir pour instruction d'effectuer une rotation continue des sites d'injection afin de réduire le risque de développer une lipodystrophie ou une amyloïdose cutanée. Il existe un risque potentiel d'absorption retardée de l'insuline et d'aggravation du contrôle de la glycémie suite à des injections d'insuline au niveau de sites présentant ces réactions. Il a été rapporté qu'un changement soudain du site d'injection vers une zone non affectée entraîne une hypoglycémie. La surveillance de la glycémie est recommandée après changement du site d'injection, et un ajustement de la dose des médicaments antidiabétiques peut être envisagé.

Besoins en insuline et ajustement de la posologie

Les besoins en insuline peuvent augmenter au cours d'une maladie ou de perturbations affectives.

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.

Association de Liprolog Mix25 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 Liprolog 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.

Prévention des erreurs médicamenteuses

Les patients doivent être informés de toujours vérifier l'étiquette de l'insuline avant chaque injection afin d'éviter des mélanges accidentels entre les deux différentes concentrations de Liprolog KwikPen ainsi qu'avec d'autres insulines.

Les patients doivent vérifier visuellement les unités sélectionnées sur l'indicateur de dose du stylo. Par conséquent, pour pouvoir s'auto-injecter, les patients doivent être capables de lire l'indicateur de dose du stylo. Informer les patients aveugles ou malvoyants de toujours demander de l'aide/assistance à une autre personne ayant une bonne vision et formée à l'utilisation du stylo à insuline.

Excipients

Ce médicament contient moins de 1 mmol de sodium par dose (23 mg) c'est-à-dire qu'il est essentiellement « sans sodium ».

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

Les besoins en insuline peuvent être augmentés par les médicaments à effet hyperglycémiant, tels que les contraceptifs oraux, les corticostéroïdes ou les traitements substitutifs par hormones thyroïdiennes, le danazol, les bêta-2 sympathomimétiques (tels que ritodrine, salbutamol, terbutaline).

Les besoins en insuline peuvent diminuer en présence de médicaments à effet hypoglycémiant, tels que les hypoglycémiantes oraux, les salicylés (par exemple, l'acide acétylsalicylique), les sulfamides antibactériens, certains antidépresseurs (inhibiteurs de la mono-amine oxydase, inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine), certains inhibiteurs de l'enzyme de conversion (captopril, énalapril), les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II, les bêtabloquants, l'octréotide ou l'alcool.

Le mélange de Liprolog Mix25 avec d'autres insulines n'a pas été étudié.

Le médecin doit être consulté en cas de prise simultanée d'autres médicaments avec Liprolog Mix25 (voir rubrique 4.4).

4.6. Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Les données sur un grand nombre de grossesses exposées n'indiquent pas d'effet indésirable de l'insuline lispro sur la grossesse ou sur la santé du fœtus/nouveau-né.

Il est essentiel de maintenir un bon équilibre glycémique chez la patiente traitée avec de l'insuline (diabète insulino-dépendant ou gestationnel) pendant toute la grossesse. Les besoins en insuline chutent habituellement au cours du premier trimestre et augmentent au cours des deuxième et troisième trimestres. Les patientes diabétiques doivent informer leur médecin si elles sont enceintes ou envisagent une grossesse. Une surveillance attentive de la glycémie et de l'état de santé général, est primordiale pendant la grossesse chez les patientes diabétiques.

Allaitement

Les patientes diabétiques allaitantes peuvent nécessiter une adaptation de la dose d'insuline, de leur régime ou des deux.

Fertilité

L'insuline lispro n'a pas provoqué d'altération de la fertilité dans les études animales (voir rubrique 5.3).

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

Les capacités de concentration et les réflexes peuvent être diminués en cas d'hypoglycémie. Ceci représente un risque pour les patients 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. Cela est particulièrement important pour ceux chez qui les symptômes annonciateurs d'hypoglycémie sont absents ou diminués ou pour ceux qui ont de fréquents épisodes d'hypoglycémie. La capacité à conduire un véhicule doit être mise en question dans ces circonstances.

4.8. Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

L'hypoglycémie est l'effet indésirable le plus fréquent lors du traitement par insuline chez le patient diabétique. L'hypoglycémie sévère peut entraîner la perte de connaissance allant, dans des cas extrêmes, jusqu'à la mort. 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.

Liste tabulée des effets indésirables

Les effets indésirables rapportés lors des études cliniques sont repris ci-dessous, selon les termes de la classification MedDRA, par classes de systèmes d'organes et dans l'ordre décroissant des fréquences de survenue (très fréquent : $\geq 1/10$; fréquent : $\geq 1/100$, $< 1/10$; peu fréquent : $\geq 1/1000$, $< 1/100$; rare : $\geq 1/10\ 000$, $< 1/1000$; très rare : $< 1/10\ 000$) ; fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés suivant un ordre décroissant de gravité.

Classes de systèmes d'organes MedDRA	Très fréquent	Fréquent	Peu fréquent	Rare	Très rare	Fréquence indéterminée
Affections du système immunitaire						
Allergie locale		X				
Allergie générale				X		
Affections de la peau et du tissu sous-cutané						
Lipodystrophie			X			
Amyloïdose cutanée						X

Description des effets indésirables

Allergie locale

L'allergie locale est fréquente. Une rougeur, un œdème et des démangeaisons peuvent survenir au point d'injection. Cette réaction, habituellement, disparaît en quelques jours voire quelques semaines. Dans certains cas, cette réaction peut être liée à des facteurs autres que l'insuline, tels que des produits irritants contenus dans le désinfectant cutané ou une mauvaise technique d'injection.

Allergie générale

L'allergie générale, qui est rare mais potentiellement plus grave, correspond à une généralisation de l'allergie 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 une transpiration. Les cas sévères d'allergie généralisée peuvent menacer le pronostic vital.

Affections de la peau et du tissu sous-cutané

Une lipodystrophie et une amyloïdose cutanée peuvent survenir au site d'injection, ce qui peut retarder la résorption locale de l'insuline. Une rotation continue des sites d'injection dans une zone donnée peut aider à diminuer ou à éviter ces réactions (voir rubrique 4.4).

Oedèmes

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.

Déclaration des effets indésirables suspectés

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.

4.9. Surdosage

Il n'existe aucune définition spécifique du surdosage insulinique. En effet, la glycémie résulte d'interactions complexes entre les taux d'insuline sérique, la disponibilité du glucose et d'autres

processus métaboliques. L'hypoglycémie peut être due à un excès d'activité de l'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, d'autres sucres ou d'autres produits sucrés.

Une hypoglycémie modérément sévère peut être corrigée par l'administration intramusculaire ou sous-cutanée de glucagon, suivie d'une réalimentation avec hydrates de carbone lorsque le patient sera 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 une solution de 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. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Médicaments utilisés dans le diabète, insulines et analogues d'action intermédiaire ou d'action lente et à début d'action rapide par voie injectable, Code ATC : A10AD04.

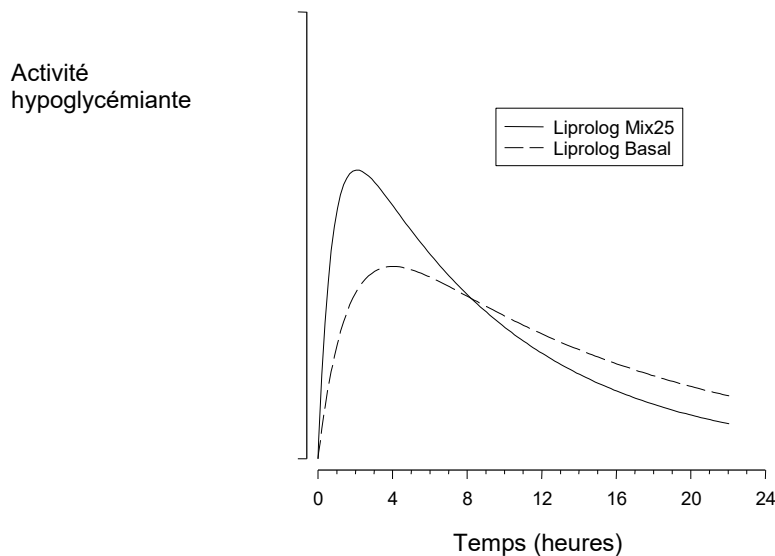
L'activité principale de l'insuline lispro est la régulation du métabolisme glucidique.

De plus, les insulines possèdent plusieurs actions anaboliques et anti-cataboliques dans différents tissus. Dans le tissu musculaire, ces effets comprennent une augmentation de la synthèse du glycogène, des acides gras, du glycérol, des protéines et une augmentation de la fixation des acides aminés ainsi qu'une diminution de la glycogénolyse, de la néoglucogenèse, de la cétogenèse, de la lipolyse, du catabolisme protéique et de l'élimination des acides aminés.

L'insuline lispro possède un délai d'action rapide (environ 15 minutes) permettant ainsi son administration peu de temps avant les repas (dans les 15 minutes précédant le repas) par rapport à l'insuline rapide (administration 30 à 45 minutes avant les repas). La rapidité d'action et le pic d'activité précoce de l'insuline lispro sont observés après administration sous-cutanée de Liprolog Mix25. Liprolog BASAL a un profil d'activité très proche de celui d'une insuline basale (isophane) sur une durée de 15 heures environ.

Les études cliniques chez les patients diabétiques de type 1 et de type 2 ont montré une hyperglycémie postprandiale diminuée avec Liprolog Mix25 comparé à l'insuline humaine pré-mélangée 30/70. Dans une étude clinique, il y a eu une faible (0,38 mmol/L) augmentation de la glycémie durant la nuit (3 heures).

La figure ci-dessus illustre la pharmacodynamie de Liprolog Mix25 et de Liprolog BASAL.



La représentation ci-dessus reflète en fonction du temps la quantité relative de glucose nécessaire pour maintenir la glycémie du sujet proche de la valeur à jeun et est un indicateur de l'effet de ces insulines sur le métabolisme du glucose en fonction du temps.

La réponse glucodynamique à l'insuline lispro n'est pas affectée par une altération de la fonction rénale ou hépatique. Les différences pharmacodynamiques entre l'insuline lispro et l'insuline rapide humaine, mesurées durant une épreuve de clamp, sont maintenues pour de larges variations de la fonction rénale.

En terme molaire, l'insuline lispro est aussi efficace que l'insuline humaine rapide mais son action est plus rapide et de plus courte durée.

Dans deux études cliniques d'une durée de 8 mois en ouvert et en crossover, des patients diabétiques de type 2 qui n'avaient jamais été traités par de l'insuline ou qui étaient déjà traités par de l'insuline en une ou deux injections, ont reçu soit un traitement par Liprolog Mix25 pendant 4 mois (2 fois par jour en association avec de la metformine) soit un traitement par insuline glargine pendant 4 mois (1 fois par jour en association avec de la metformine) selon une séquence randomisée. Des informations détaillées sont disponibles dans le tableau ci-dessous.

	Patients n'ayant jamais été traités par de l'insuline n = 78	Patients déjà traités par de l'insuline n = 97
Dose quotidienne moyenne d'insuline à la fin de l'étude	0,63 unités/kg	0,42 unités/kg
Réduction de l'Hémoglobine A1c ¹	1,30 % (moyenne à l'inclusion = 8,7 %)	1,00 % (moyenne à l'inclusion = 8,5 %)
Réduction de la moyenne combinant les glycémies post-prandiales du matin et du soir ¹	3,46 mM	2,48 mM
Réduction de la glycémie à jeun moyenne ¹	0,55 mM	0,65 mM
Incidence des hypoglycémies à la fin de l'étude	25 %	25 %
Prise de poids ²	2,33 kg	0,96 kg

¹ entre l'inclusion et la fin du traitement par Liprolog Mix25

² chez les patients randomisés dans le bras Liprolog Mix25 pendant la première période de crossover

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

La pharmacocinétique de l'insuline lispro révèle une absorption rapide et un pic sanguin atteint 30 à 70 minutes après l'administration sous-cutanée. La pharmacocinétique de l'insuline lispro protamine en suspension concorde avec celle d'une insuline à action intermédiaire, telle que l'insuline isophane. La pharmacocinétique de Liprolog Mix25 est représentative des propriétés pharmacocinétiques de ses deux composantes. Pour déterminer la signification clinique de cette cinétique, il est plus approprié d'examiner les courbes de l'activité des insulines sur l'utilisation du glucose par l'organisme (présentées à la rubrique 5.1).

L'insuline lispro conserve une absorption plus rapide comparée à l'insuline rapide humaine chez les patients ayant une insuffisance rénale. Chez les patients présentant un diabète de type 2, les différences pharmacocinétiques entre l'insuline lispro et l'insuline rapide humaine sont en général maintenues pour de larges variations de la fonction rénale et se sont révélées être indépendantes de la fonction rénale. L'insuline lispro garde une absorption et une élimination plus rapides comparées à l'insuline rapide humaine chez les patients ayant une insuffisance hépatique.

5.3. Données de sécurité préclinique

Dans les tests *in vitro*, y compris la fixation sur les récepteurs de l'insuline et les effets sur les cellules en phase de croissance, l'insuline lispro s'est comporté de façon très semblable à l'insuline humaine. Des études montrent que la dissociation de la liaison de l'insuline lispro au récepteur à l'insuline est équivalente à celle de l'insuline humaine. Les études de toxicologie aiguë, à un mois et à 12 mois n'ont pas permis de mettre en évidence d'effets toxiques significatifs.

L'insuline lispro n'a pas provoqué d'altération de la fertilité, d'embryotoxicité ou de tératogénicité dans les études réalisées chez l'animal.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients

Sulfate de protamine
Métacrésol
Phénol
Glycérol

Phosphate disodique heptahydraté

Oxyde de zinc

Eau pour préparations injectables

Acide chlorhydrique et hydroxyde de sodium peuvent être utilisés pour l'ajustement du pH.

6.2. Incompatibilités

Le mélange de Liprolog Mix25 avec d'autres insulines n'a pas été étudié. En l'absence d'études de compatibilité, ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments.

6.3. Durée de conservation

Avant utilisation

3 ans.

Après insertion de la cartouche / après insertion de la cartouche

28 jours.

6.4. Précautions particulières de conservation

Ne pas congeler. Ne pas exposer à une chaleur excessive ou au soleil.

Avant utilisation

A conserver au réfrigérateur (entre 2 °C et 8 °C).

Après première utilisation / après insertion de la cartouche

Cartouche

A conserver à une température ne dépassant pas 30 °C. Ne pas réfrigérer. Le stylo avec la cartouche à l'intérieur ne doit pas être conservé avec l'aiguille vissée dessus.

KwikPen

A conserver à une température ne dépassant pas 30 °C. Ne pas réfrigérer. Le stylo pré-rempli ne doit pas être conservé avec l'aiguille vissée dessus.

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

Cartouche

La suspension est contenue dans des cartouches en verre de type I, fermées par des bouchons en butyle ou halobutyle et des têtes de piston et sécurisées par des opercules en aluminium. Le piston de la cartouche et/ou la cartouche en verre auront pu être traités par une émulsion de diméthicone ou de silicone.

Cartouche de 3 mL : Boîte de 5 ou 10. Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

KwikPen

La suspension est contenue dans des cartouches en verre de type I, fermées par un bouchon et un joint de piston en halobutyle, le bouchon étant sécurisé par un opercule en aluminium. Le piston de la cartouche et/ou la cartouche en verre auront pu être traités par une émulsion de diméthicone ou de silicone. Les cartouches de 3 mL sont intégrées dans un stylo injecteur jetable, appelé « KwikPen ». Les aiguilles ne sont pas fournies.

Stylo de 3 mL KwikPen : Boîte de 5 ou emballage multiple de 10 (2 boîtes de 5). Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6. Précautions particulières d'élimination et manipulation

Instructions pour l'utilisation et la manipulation

Afin de prévenir la transmission éventuelle de maladies, chaque cartouche ou stylo doit être utilisé uniquement par un seul patient, même si l'aiguille fixée sur le dispositif d'administration est changée. Le patient doit jeter l'aiguille après chaque injection.

Les suspensions de Liprolog Mix25 doivent être examinées régulièrement et ne doivent pas être utilisées si elles présentent des grumeaux visibles ou si des particules blanches restent collées au fond de la cartouche ou sur les parois, lui donnant un aspect givré.

Préparation d'une dose

Faire rouler les cartouches et les stylos KwikPen de Liprolog Mix25 10 fois entre les paumes des mains et les retourner à 180° 10 fois, immédiatement avant leur utilisation, afin de remettre l'insuline en suspension, jusqu'à ce qu'elle prenne un aspect uniformément trouble ou laiteux.

Si cet aspect n'est pas obtenu, répéter la procédure ci-dessus, jusqu'à ce que le contenu de la cartouche soit bien mélangé. Les cartouches contiennent une petite bille de remise en suspension pour faciliter le mélange.

Ne pas agiter vigoureusement, car la formation d'une mousse pourrait gêner la mesure exacte de la dose.

Cartouche

Les cartouches de Liprolog Mix25 doivent être utilisées avec un stylo d'insuline réutilisable Lilly ou un stylo BerliPen® areo 3 et ne doivent pas être utilisées avec tout autre stylo réutilisable car la précision du dosage n'a pas été établie avec les autres stylos.

Les instructions particulières du fabricant pour chaque stylo injecteur doivent être suivies pour charger la cartouche, fixer l'aiguille et pratiquer l'injection d'insuline.

KwikPen

Avant d'utiliser le stylo KwikPen, lire attentivement le manuel d'utilisation inclus dans la notice d'information de l'utilisateur. Le stylo KwikPen doit être utilisé selon les recommandations du manuel d'utilisation.

Les stylos ne doivent pas être utilisés si des parties semblent cassées ou endommagées.

Injection d'une dose

La description qui suit est d'ordre général. Lors de l'utilisation d'un stylo pré-rempli ou d'un stylo réutilisable, se reporter aux instructions détaillées pour la préparation du stylo et l'injection de la dose.

1. Se laver les mains.
2. Choisir un site d'injection.
3. Nettoyer la peau selon les instructions.
4. Stabiliser la peau en étirant ou en pinçant une zone de peau assez large. Piquer selon les instructions.
5. Retirer l'aiguille et appliquer une pression doucement sur le point d'injection pendant quelques secondes. Ne pas frotter la peau.
6. A l'aide du capuchon extérieur de l'aiguille, dévisser l'aiguille et la jeter selon les consignes de sécurité.

7. Il est nécessaire de varier les points d'injection afin que le même point ne soit pas utilisé approximativement plus d'une fois par mois.

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

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

Eli Lilly Nederland B.V., Orteliuslaan 1000, 3528 BD Utrecht, Pays-Bas

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

EU/1/01/195/003

EU/1/01/195/011

EU/1/01/195/018

EU/1/01/195/019

9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION / DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation : 1^{er} Août 2001

Date du dernier renouvellement : 1^{er} Août 2006

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <https://www.ema.europa.eu>.

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Liprolog Mix50 100 unités/mL, suspension injectable en cartouche
Liprolog Mix50 100 unités/mL KwikPen, suspension injectable en stylo pré-rempli

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque ml contient 100 unités d'insuline lispro* (équivalent à 3,5 mg)

Liprolog Mix50 contient 50 % d'insuline lispro en solution et 50 % d'insuline lispro protamine en suspension.

Cartouche

Chaque cartouche contient 300 unités d'insuline lispro dans 3 mL de suspension.

KwikPen

Chaque stylo pré-rempli contient 300 unités d'insuline lispro dans 3 mL de suspension.

Chaque stylo KwikPen délivre de 1 à 60 unités par paliers de 1 unité.

*produite par *E. coli* par la technique de l'ADN recombinante.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Suspension injectable.

Suspension blanche.

4. INFORMATIONS CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

Liprolog Mix50 est indiqué pour le traitement des patients atteints de diabète nécessitant un traitement par insuline pour maintenir un équilibre glycémique normal.

4.2. Posologie et mode d'administration

Posologie

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

Liprolog Mix50 peut être administré peu de temps avant les repas. Quand cela est nécessaire, Liprolog Mix50 peut être administré juste après les repas. Liprolog Mix50 doit être administré par injection sous-cutanée stricte. En aucun cas Liprolog Mix50 ne doit être administré par voie intraveineuse.

La rapidité d'action et le pic d'activité précoce propres à Liprolog lui-même sont observés après administration sous-cutanée de Liprolog Mix50. Ceci permet d'administrer une injection de Liprolog Mix50 à un moment proche des repas. La durée d'action de la composante insuline lispro protamine en suspension dans Liprolog Mix50 est proche de celle d'une insuline basale (isophane).

L'évolution dans le temps de l'action de toute insuline peut varier de façon importante d'un sujet à un autre, ou à différents moments chez le même sujet. Comme pour toutes les préparations d'insuline, la

durée d'action de Liprolog Mix50 dépend de la dose, du site d'injection, de la vascularisation, de la température et de l'activité physique.

Populations particulières

Insuffisance rénale

Les besoins en insuline peuvent diminuer en présence d'une insuffisance rénale.

Insuffisance hépatique

Les besoins en insuline peuvent diminuer chez les patients présentant une insuffisance hépatique du fait d'une diminution de la capacité de la gluconéogenèse et de la diminution de l'élimination de l'insuline ; cependant, chez les patients ayant une insuffisance hépatique chronique, l'augmentation de l'insulinorésistance peut conduire à une augmentation des besoins en insuline.

Population pédiatrique

L'administration de Liprolog Mix50 aux enfants de moins de 12 ans doit être envisagée uniquement dans le cas d'un bénéfice attendu par rapport à l'insuline rapide.

Mode d'administration

L'administration sous-cutanée doit être effectuée dans les bras, les cuisses, les fesses ou l'abdomen. Il est nécessaire de varier les points d'injection afin de ne pas utiliser le même point d'injection plus d'une fois par mois environ afin de diminuer le risque de développer une lipodystrophie ou une amyloïdose cutanée (voir rubriques 4.4 et 4.8).

Lors de l'injection sous-cutanée de Liprolog Mix50, s'assurer que l'aiguille n'a pas pénétré dans un vaisseau sanguin. Après injection, ne pas masser le point d'injection. Les patients doivent être éduqués pour utiliser une technique d'injection correcte.

KwikPen

Le stylo KwikPen délivre de 1 à 60 unités en une seule injection, par paliers de 1 unité. La dose nécessaire est sélectionnée en unités. **Le nombre d'unités s'affiche dans la fenêtre de lecture du stylo.**

4.3. Contre-indications

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

Hypoglycémie.

4.4. Mises en gardes spéciales et précautions d'emploi

Traçabilité

Afin d'améliorer la traçabilité des médicaments biologiques, le nom et le numéro de lot du produit administré doivent être clairement enregistrés.

Ne jamais administrer Liprolog Mix50 par voie intraveineuse.

Transfert d'un patient à un autre type d'insuline ou à une autre marque

Le transfert d'un patient à un autre type d'insuline ou à une autre marque doit se faire sous strict contrôle médical. Le changement de concentration, de marque (fabricant), de type d'insuline (rapide/soluble, NPH/isophane, etc.), d'espèce (animale, humaine, analogue d'insuline humaine), et/ou de méthode de fabrication (ADN recombinant vs. insuline d'origine animale) peut nécessiter une modification de posologie.

Hypoglycémie et hyperglycémie

Certaines conditions telles qu'un diabète de longue durée, une insulinothérapie intensifiée, une neuropathie diabétique ou un traitement médicamenteux tel que les bêtabloquants peuvent rendre les signes précurseurs de l'hypoglycémie différents ou moins prononcés.

Quelques patients ayant présenté des réactions hypoglycémiques après transfert d'une insuline d'origine animale à une insuline humaine ont signalé que les signes précurseurs de l'hypoglycémie étaient moins prononcés ou différents de ceux ressentis lors de leur traitement insulinaire antérieur. L'hypoglycémie non corrigée ou les réactions d'hyperglycémie peuvent entraîner une perte de connaissance, un coma ou la mort.

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

Technique d'injection

Les patients doivent avoir pour instruction d'effectuer une rotation continue des sites d'injection afin de réduire le risque de développer une lipodystrophie ou une amyloïdose cutanée. Il existe un risque potentiel d'absorption retardée de l'insuline et d'aggravation du contrôle de la glycémie suite à des injections d'insuline au niveau de sites présentant ces réactions. Il a été rapporté qu'un changement soudain du site d'injection vers une zone non affectée entraîne une hypoglycémie. La surveillance de la glycémie est recommandée après changement du site d'injection, et un ajustement de la dose des médicaments antidiabétiques peut être envisagé.

Besoins en insuline et ajustement de la posologie

Les besoins en insuline peuvent augmenter au cours d'une maladie ou de perturbations affectives.

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.

Association de Liprolog Mix50 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 Liprolog Mix50 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.

Prévention des erreurs médicamenteuses

Les patients doivent être informés de toujours vérifier l'étiquette de l'insuline avant chaque injection afin d'éviter des mélanges accidentels entre les deux différentes concentrations de Liprolog KwikPen ainsi qu'avec d'autres insulines.

Les patients doivent vérifier visuellement les unités sélectionnées sur l'indicateur de dose du stylo. Par conséquent, pour pouvoir s'auto-injecter, les patients doivent être capables de lire l'indicateur de dose du stylo. Informer les patients aveugles ou malvoyants de toujours demander de l'aide/assistance à une autre personne ayant une bonne vision et formée à l'utilisation du stylo à insuline.

Excipients

Ce médicament contient moins de 1 mmol de sodium par dose (23 mg) c'est-à-dire qu'il est essentiellement « sans sodium ».

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

Les besoins en insuline peuvent être augmentés par les médicaments à effet hyperglycémiant, tels que les contraceptifs oraux, les corticostéroïdes ou les traitements substitutifs par hormones thyroïdiennes, le danazol, les bêta-2 sympathomimétiques (tels que ritodrine, salbutamol, terbutaline).

Les besoins en insuline peuvent diminuer en présence de médicaments à effet hypoglycémiant, tels que les hypoglycémiantes oraux, les salicylés (par exemple : l'acide acétylsalicylique), les sulfamides antibactériens, certains antidépresseurs (inhibiteurs de la mono-amine oxydase, inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine), certains inhibiteurs de l'enzyme de conversion (captopril, énalapril), les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II, les bêtabloquants, l'octréotide ou l'alcool.

Le mélange de Liprolog Mix50 avec d'autres insulines n'a pas été étudié.

Le médecin doit être consulté en cas de prise simultanée d'autres médicaments avec Liprolog Mix50 (voir rubrique 4.4).

4.6. Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Les données sur un grand nombre de grossesses exposées n'indiquent pas d'effet indésirable de l'insuline lispro sur la grossesse ou sur la santé du fœtus/nouveau-né.

Il est essentiel de maintenir un bon équilibre glycémique chez la patiente traitée avec de l'insuline (diabète insulino-dépendant ou gestationnel) pendant toute la grossesse. Les besoins en insuline chutent habituellement au cours du premier trimestre et augmentent au cours des deuxième et troisième trimestres. Les patientes diabétiques doivent informer leur médecin si elles sont enceintes ou envisagent une grossesse. Une surveillance attentive de la glycémie et de l'état de santé général, est primordiale pendant la grossesse chez les patientes diabétiques.

Allaitement

Les patientes diabétiques allaitantes peuvent nécessiter une adaptation de la dose d'insuline, de leur régime ou des deux.

Fertilité

L'insuline lispro n'a pas provoqué d'altération de la fertilité dans les études animales (voir rubrique 5.3).

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

Les capacités de concentration et les réflexes peuvent être diminués en cas d'hypoglycémie. Ceci représente un risque pour les patients 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. Cela est particulièrement important pour ceux chez qui les symptômes annonciateurs d'hypoglycémie sont absents ou diminués ou pour ceux qui ont de fréquents épisodes d'hypoglycémie. La capacité à conduire un véhicule doit être mise en question dans ces circonstances.

4.8. Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

L'hypoglycémie est l'effet indésirable le plus fréquent lors du traitement par insuline chez le patient diabétique. L'hypoglycémie sévère peut entraîner la perte de connaissance allant, dans des cas extrêmes, jusqu'à la mort. 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.

Liste tabulée des effets indésirables

Les effets indésirables rapportés lors des études cliniques sont repris ci-dessous, selon les termes de la classification MedDRA, par classes de systèmes d'organes et dans l'ordre décroissant des fréquences de survenue (très fréquent : $\geq 1/10$; fréquent : $\geq 1/100$, $< 1/10$; peu fréquent : $\geq 1/1000$, $< 1/100$; rare : $\geq 1/10\ 000$, $< 1/1000$; très rare : $< 1/10\ 000$) ; fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés suivant un ordre décroissant de gravité.

Classes de systèmes d'organes MedDRA	Très fréquent	Fréquent	Peu fréquent	Rare	Très rare	Fréquence indéterminée
Affections du système immunitaire						
Allergie locale		X				
Allergie générale				X		
Affections de la peau et du tissu sous-cutané						
Lipodystrophie			X			
Amyloïdose cutanée						X

Description des effets indésirables

Allergie locale

L'allergie locale est fréquente. Une rougeur, un œdème et des démangeaisons peuvent survenir au point d'injection. Cette réaction, habituellement, disparaît en quelques jours voire quelques semaines. Dans certains cas, cette réaction peut être liée à des facteurs autres que l'insuline, tels que des produits irritants contenus dans le désinfectant cutané ou une mauvaise technique d'injection.

Allergie générale

L'allergie générale, qui est rare mais potentiellement plus grave, correspond à une généralisation de l'allergie 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 une transpiration. Les cas sévères d'allergie généralisée peuvent menacer le pronostic vital.

Affections de la peau et du tissu sous-cutané

Une lipodystrophie et une amyloïdose cutanée peuvent survenir au site d'injection, ce qui peut retarder la résorption locale de l'insuline. Une rotation continue des sites d'injection dans une zone donnée peut aider à diminuer ou à éviter ces réactions (voir rubrique 4.4).

Œdème

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.

Déclaration des effets indésirables suspectés

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.

4.9. Surdosage

Il n'existe aucune définition spécifique du surdosage insulinique. En effet, la glycémie résulte d'interactions complexes entre les taux d'insuline sérique, la disponibilité du glucose et d'autres

processus métaboliques. L'hypoglycémie peut être due à un excès d'activité de l'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, d'autres sucres ou d'autres produits sucrés.

Une hypoglycémie modérément sévère peut être corrigée par l'administration intramusculaire ou sous-cutanée de glucagon, suivie d'une réalimentation avec hydrates de carbone lorsque le patient sera 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 une solution de 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. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

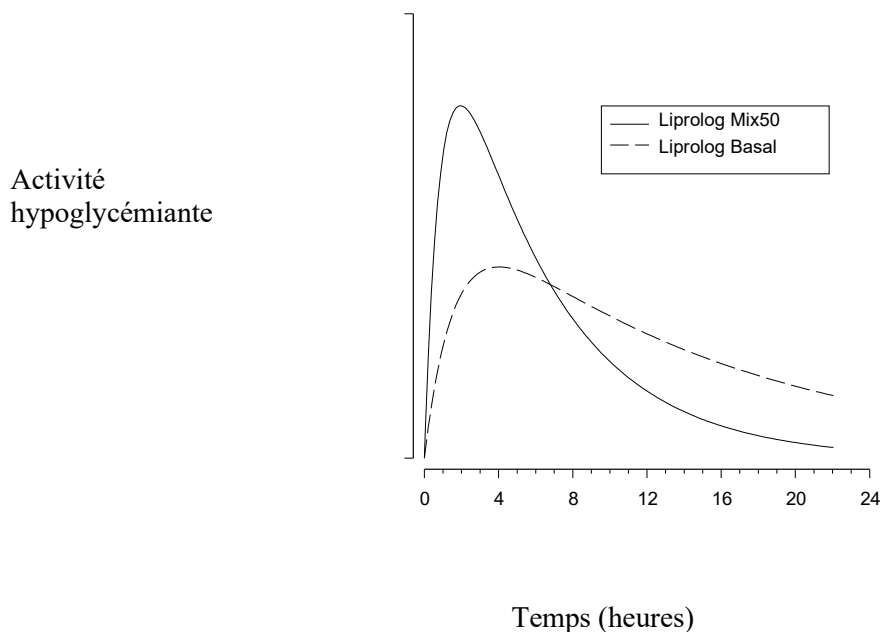
5.1. Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Médicaments utilisés dans le diabète, insulines et analogues d'action intermédiaire ou d'action lente et à début d'action rapide par voie injectable, Code ATC : A10AD04.

L'activité principale de l'insuline lispro est la régulation du métabolisme glucidique.

De plus, les insulines possèdent plusieurs actions anaboliques et anti-cataboliques dans différents tissus. Dans le tissu musculaire, ces effets comprennent une augmentation de la synthèse du glycogène, des acides gras, du glycérol, des protéines et une augmentation de la fixation des acides aminés ainsi qu'une diminution de la glycogénolyse, de la néoglucogenèse, de la cétogenèse, de la lipolyse, du catabolisme protéique et de l'élimination des acides aminés.

L'insuline lispro possède un délai d'action rapide (environ 15 minutes) permettant ainsi son administration peu de temps avant les repas (dans les 15 minutes précédant le repas) par rapport à l'insuline rapide (administration 30 à 45 minutes avant les repas). La rapidité d'action et le pic d'activité précoce de l'insuline lispro sont observés après administration sous-cutanée de Liprolog Mix50. Liprolog BASAL a un profil d'activité très proche de celui d'une insuline basale (isophane) sur une durée de 15 heures environ. La figure ci-dessous illustre la pharmacodynamie de Liprolog Mix50 et de Liprolog BASAL.



La représentation ci-dessus reflète en fonction du temps la quantité relative de glucose nécessaire pour maintenir la glycémie du sujet proche de la valeur à jeun et est un indicateur de l'effet de ces insulines sur le métabolisme du glucose en fonction du temps.

La réponse glucodynamique à l'insuline lispro n'est pas affectée par une altération de la fonction rénale ou hépatique. Les différences pharmacodynamiques entre l'insuline lispro et l'insuline rapide humaine, mesurées durant une épreuve de clamp, sont maintenues pour de larges variations de la fonction rénale.

En terme molaire, l'insuline lispro est aussi efficace que l'insuline humaine rapide mais son action est plus rapide et de plus courte durée.

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

La pharmacocinétique de l'insuline lispro révèle une absorption rapide et un pic sanguin atteint 30 à 70 minutes après l'administration sous-cutanée. La pharmacocinétique de l'insuline lispro protamine en suspension concorde avec celle d'une insuline à action intermédiaire, telle que l'insuline isophane. La pharmacocinétique de Liprolog Mix50 est représentative des propriétés pharmacocinétiques de ses deux composantes. Pour déterminer la signification clinique de cette cinétique, il est plus approprié d'examiner les courbes de l'activité des insulines sur l'utilisation du glucose par l'organisme (présentées à la rubrique 5.1).

L'insuline lispro conserve une absorption plus rapide comparée à l'insuline rapide humaine chez les patients ayant une insuffisance rénale. Chez les patients présentant un diabète de type 2, les différences pharmacocinétiques entre l'insuline lispro et l'insuline rapide humaine sont en général maintenues pour de larges variations de la fonction rénale et se sont révélées être indépendantes de la fonction rénale. L'insuline lispro garde une absorption et une élimination plus rapides comparées à l'insuline rapide humaine chez les patients ayant une insuffisance hépatique.

5.3. Données de sécurité préclinique

Dans les tests *in vitro*, y compris la fixation sur les récepteurs de l'insuline et les effets sur les cellules en phase de croissance, l'insuline lispro s'est comporté de façon très semblable à l'insuline humaine.

Des études montrent que la dissociation de la liaison de l'insuline lispro au récepteur à l'insuline est équivalente à celle de l'insuline humaine. Les études de toxicologie aiguë, à un mois et à 12 mois n'ont pas permis de mettre en évidence d'effets toxiques significatifs.

L'insuline lispro n'a pas provoqué d'altération de la fertilité, d'embryotoxicité ou de tératogénicité dans les études réalisées chez l'animal.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients

Sulfate de protamine

Métacrésol

Phénol

Glycérol

Phosphate disodique heptahydraté

Oxyde de zinc

Eau pour préparations injectables

Acide chlorhydrique et hydroxyde de sodium peuvent être utilisés pour l'ajustement du pH.

6.2. Incompatibilités

Le mélange de Liprolog Mix50 avec d'autres insulines n'a pas été étudié. En l'absence d'études de compatibilité, ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments.

6.3. Durée de conservation

Avant utilisation

3 ans.

Après première utilisation / après insertion de la cartouche

28 jours.

6.4. Précautions particulières de conservation

Ne pas congeler. Ne pas exposer à une chaleur excessive ou au soleil.

Avant utilisation

A conserver au réfrigérateur (entre 2 °C et 8 °C).

Après première utilisation / après insertion de la cartouche

Cartouche

A conserver à une température ne dépassant pas 30 °C. Ne pas réfrigérer. Le stylo avec la cartouche à l'intérieur ne doit pas être conservé avec l'aiguille vissée dessus.

KwikPen

A conserver à une température ne dépassant pas 30 °C. Ne pas réfrigérer. Le stylo ne doit pas être conservé avec l'aiguille vissée dessus.

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

Cartouche

La suspension est contenue dans des cartouches en verre de type I, fermées par des bouchons en butyle ou halobutyle et des têtes de piston et sécurisées par des opercules en aluminium. Le piston de la

cartouche et/ou la cartouche en verre auront pu être traités par une émulsion de diméthicone ou de silicone.

Cartouche de 3 mL : Boîte de 5 ou 10. Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

KwikPen

La suspension est contenue dans des cartouches en verre de type I, fermées par un bouchon et un joint de piston en halobutyle, le bouchon étant sécurisé par un opercule en aluminium. Le piston de la cartouche et/ou la cartouche en verre auront pu être traités par une émulsion de diméthicone ou de silicone. Les cartouches de 3 mL sont intégrées dans un stylo injecteur jetable, appelé « KwikPen ». Les aiguilles ne sont pas fournies.

Stylo de 3 mL KwikPen : Boîte de 5 ou emballage multiple de 10 (2 boîtes de 5). Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6. Précautions particulières d'élimination et manipulation

Instructions pour l'utilisation et la manipulation

Afin de prévenir la transmission éventuelle de maladies, chaque cartouche ou stylo doit être utilisée uniquement par un seul patient, même si l'aiguille fixée sur le dispositif d'administration est changée. Le patient doit jeter l'aiguille après chaque injection.

Les suspensions de Liprolog Mix50 doivent être examinées régulièrement et ne doivent pas être utilisées si elles présentent des grumeaux visibles ou si des particules blanches restent collées au fond de la cartouche ou sur les parois, lui donnant un aspect givré.

Préparation d'une dose

Faire rouler les cartouches ou les stylos KwikPen de Liprolog Mix50 10 fois entre les paumes des mains et les retourner à 180° 10 fois, immédiatement avant leur utilisation, afin de remettre l'insuline en suspension, jusqu'à ce qu'elle prenne un aspect uniformément trouble ou laiteux. Si cet aspect n'est pas obtenu, répéter la procédure ci-dessus, jusqu'à ce que le contenu de la cartouche soit bien mélangé. Les cartouches contiennent une petite bille de remise en suspension pour faciliter le mélange.

Ne pas agiter vigoureusement, car la formation d'une mousse pourrait gêner la mesure exacte de la dose.

Cartouche

Les cartouches de Liprolog Mix50 doivent être utilisées avec un stylo d'insuline réutilisable Lilly ou un stylo BerliPen® areo 3 et ne doivent pas être utilisées avec tout autre stylo réutilisable car la précision du dosage n'a pas été établie avec les autres stylos.

Les instructions particulières du fabricant pour chaque stylo injecteur doivent être suivies pour charger la cartouche, fixer l'aiguille et pratiquer l'injection d'insuline.

KwikPen

Avant d'utiliser le stylo KwikPen, lire attentivement le manuel d'utilisation inclus dans la notice d'information de l'utilisateur. Le stylo KwikPen doit être utilisé selon les recommandations du manuel d'utilisation.

Les stylos ne doivent pas être utilisés si des parties semblent cassées ou endommagées.

Injection d'une dose

La description qui suit est d'ordre général. Lors de l'utilisation d'un stylo pré-rempli ou d'un stylo réutilisable, se reporter aux instructions détaillées pour la préparation du stylo et l'injection de la dose.

1. Se laver les mains.
2. Choisir un site d'injection.
3. Nettoyer la peau selon les instructions.
4. Stabiliser la peau en étirant ou en pinçant une zone de peau assez large. Piquer et injecter selon les instructions.
5. Retirer l'aiguille et appliquer une pression doucement sur le point d'injection pendant quelques secondes. Ne pas frotter la peau.
6. A l'aide du capuchon extérieur de l'aiguille, dévisser l'aiguille et la jeter selon les consignes de sécurité.
7. Il est nécessaire de varier les points d'injection afin que le même point ne soit pas utilisé approximativement plus d'une fois par mois.

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

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

Eli Lilly Nederland B.V., Orteliuslaan 1000, 3528 BD Utrecht, Pays-Bas

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

EU/1/01/195/004

EU/1/01/195/012

EU/1/01/195/020

EU/1/01/195/021

9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION / DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation : 1^{er} Août 2001

Date du dernier renouvellement : 1^{er} Août 2006

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <https://www.ema.europa.eu>.

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Liprolog 200 unités/mL KwikPen, solution injectable en stylo pré-rempli

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque mL contient 200 unités d'insuline lispro* (équivalent à 6,9 mg).

Chaque stylo pré-rempli contient 600 unités d'insuline lispro dans une solution de 3 mL.

Chaque stylo KwikPen délivre de 1 à 60 unités par paliers de 1 unité.

*produite par *E. coli* par la technologie de l'ADN recombinant.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Solution injectable.

Solution aqueuse, limpide, incolore.

4. INFORMATIONS CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

Traitement des adultes atteints de diabète nécessitant un traitement par insuline pour maintenir un équilibre glycémique normal. Liprolog 200 unités/mL KwikPen est également indiqué pour la stabilisation initiale du diabète.

4.2. Posologie et mode d'administration

Posologie

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

Liprolog peut être administré peu de temps avant les repas. Quand cela est nécessaire, Liprolog peut être administré juste après les repas.

Après administration sous-cutanée, Liprolog agit rapidement et possède une durée d'action (2 à 5 heures) plus courte que l'insuline rapide. Cette rapidité d'action permet d'administrer une injection de Liprolog très peu de temps avant ou après le repas. L'évolution dans le temps de l'action de toute insuline peut varier de façon importante d'un sujet à un autre ou à différents moments chez le même sujet. Le début d'action, plus rapide comparé à l'insuline humaine rapide, est maintenu indépendamment du site d'injection. La durée d'action de Liprolog dépend de la dose, du site d'injection, de la vascularisation, de la température et de l'activité physique.

Liprolog peut être utilisé en association avec une insuline de plus longue durée d'action ou des sulfamides hypoglycémiantes, sur les conseils du médecin.

Liprolog KwikPen

Liprolog KwikPen est disponible en deux concentrations. Liprolog 200 unités/mL KwikPen (et Liprolog 100 unités/mL KwikPen, voir RCP séparé) délivre de 1 à 60 unités en une seule injection par paliers de 1 unité. **Le nombre d'unités d'insuline s'affiche dans la fenêtre de lecture du stylo**

indépendamment de la concentration et **aucune** conversion de dose ne doit être effectuée en cas de changement de la concentration administrée à un patient ou de changement de stylo avec un palier de dose différent.

Liprolog 200 unités/mL KwikPen doit être réservé pour le traitement des patients atteints de diabète nécessitant des doses quotidiennes de plus de 20 unités d'insuline d'action rapide. La solution d'insuline lispro contenant 200 unités/mL ne doit pas être prélevée du stylo pré-rempli (appelé « KwikPen ») ou mélangée avec toute autre insuline (voir rubrique 4.4 et rubrique 6.2).

Populations particulières

Insuffisance rénale

Les besoins en insuline peuvent diminuer en présence d'une insuffisance rénale.

Insuffisance hépatique

Les besoins en insuline peuvent diminuer chez les patients présentant une insuffisance hépatique du fait d'une diminution de la capacité de la gluconéogenèse et de la diminution de l'élimination de l'insuline ; cependant, chez les patients ayant une insuffisance hépatique chronique, l'augmentation de l'insulinorésistance peut conduire à une augmentation des besoins en insuline.

Mode d'administration

Liprolog solution injectable doit être administré par voie sous-cutanée.

L'administration sous-cutanée doit être effectuée dans les bras, les cuisses, les fesses ou l'abdomen. Il est nécessaire de varier les points d'injection afin de ne pas utiliser le même point d'injection plus d'une fois par mois environ afin de diminuer le risque de développer une lipodystrophie ou une amyloïdose cutanée (voir rubriques 4.4 et 4.8).

Lors de l'injection sous-cutanée de Liprolog, s'assurer que l'aiguille n'a pas pénétré dans un vaisseau sanguin. Après injection, ne pas masser le point d'injection. Les patients doivent être éduqués pour utiliser une technique d'injection correcte.

Liprolog 200 unités/mL KwikPen solution injectable ne doit pas être utilisé dans une pompe à insuline.

Liprolog 200 unités/mL KwikPen solution injectable ne doit pas être utilisé par voie intraveineuse.

4.3. Contre-indications

Hypersensibilité au principe actif ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

Hypoglycémie.

4.4. Mises en gardes spéciales et précautions d'emploi

Traçabilité

Afin d'améliorer la traçabilité des médicaments biologiques, le nom et le numéro de lot du produit administré doivent être clairement enregistrés.

Transfert d'un patient à un autre type d'insuline ou à une autre marque

Le transfert d'un patient à un autre type d'insuline ou à une autre marque doit se faire sous strict contrôle médical. Le changement de concentration, de marque (fabricant), de type d'insuline (rapide/soluble, NPH/isophane, etc.), d'espèce (animale, humaine, analogue d'insuline humaine), et/ou de méthode de fabrication (ADN recombinant vs. insuline d'origine animale) peut nécessiter une modification de posologie. Pour les insulines d'action rapide, les patients recevant également une

insuline basale doivent optimiser les doses des deux insulines pour obtenir un bon contrôle glycémique tout au long de la journée, particulièrement la nuit et à jeun.

Hypoglycémie et hyperglycémie

Certaines conditions telles qu'un diabète de longue durée, une insulinothérapie intensifiée, une neuropathie diabétique ou un traitement médicamenteux tel que les bêtabloquants peuvent rendre les signes précurseurs d'hypoglycémie différents ou moins prononcés.

Quelques patients ayant présenté des réactions hypoglycémiques après transfert d'une insuline d'origine animale à une insuline humaine ont signalé que les signes précurseurs d'hypoglycémie étaient moins prononcés ou différents de ceux ressentis lors de leur traitement insulinaire antérieur. L'hypoglycémie non corrigée ou les réactions d'hyperglycémie peuvent entraîner une perte de connaissance, un coma ou la mort.

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

Technique d'injection

Les patients doivent avoir pour instruction d'effectuer une rotation continue des sites d'injection afin de réduire le risque de développer une lipodystrophie ou une amyloïdose cutanée. Il existe un risque potentiel d'absorption retardée de l'insuline et d'aggravation du contrôle de la glycémie suite à des injections d'insuline au niveau de sites présentant ces réactions. Il a été rapporté qu'un changement soudain du site d'injection vers une zone non affectée entraîne une hypoglycémie. La surveillance de la glycémie est recommandée après changement du site d'injection, et un ajustement de la dose des médicaments antidiabétiques peut être envisagé.

Besoins en insuline et ajustement de la posologie

Les besoins en insuline peuvent augmenter au cours d'une maladie ou de perturbations affectives. 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.

Association de Liprolog 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 Liprolog 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.

Prévention des erreurs médicamenteuses lors de l'utilisation de l'insuline lispro (200 unités/mL) en stylo pré-rempli :

La solution injectable d'insuline lispro contenant 200 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 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 l'insuline avant chaque injection afin d'éviter des mélanges accidentels entre les deux différentes concentrations de Liprolog ainsi qu'avec les autres produits d'insuline.

Les patients doivent vérifier visuellement les unités sélectionnées sur l'indicateur de dose du stylo. Par conséquent, pour pouvoir s'auto-injecter, les patients doivent être capables de lire l'indicateur de dose du stylo. Informer les patients aveugles ou malvoyants de toujours demander de l'aide/assistance à une autre personne ayant une bonne vision et formée à l'utilisation du stylo à insuline.

Excipients

Ce médicament contient moins de 1 mmol de sodium par dose (23 mg) c'est-à-dire qu'il est essentiellement « sans sodium ».

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

Les besoins en insuline peuvent être augmentés par les médicaments à effet hyperglycémiant, tels que les contraceptifs oraux, les corticostéroïdes ou les traitements substitutifs par hormones thyroïdiennes, le danazol, les bêta-2 sympathomimétiques (tels que ritodrine, salbutamol, terbutaline).

Les besoins en insuline peuvent diminuer en présence de médicaments à effet hypoglycémiant, tels que les hypoglycémiantes oraux, les salicylés (par exemple, l'acide acétylsalicylique), les sulfamides antibactériens, certains antidépresseurs (inhibiteurs de la mono-amine oxydase, inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine), certains inhibiteurs de l'enzyme de conversion (captopril, énalapril), les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II, les bêtabloquants, l'octréotide ou l'alcool.

Le médecin doit être consulté en cas de prise simultanée d'autres médicaments avec Liprolog 200 unités/mL KwikPen (voir rubrique 4.4).

4.6. Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Les données sur un grand nombre de grossesses exposées n'indiquent pas d'effet indésirable de l'insuline lispro sur la grossesse ou sur la santé du fœtus/nouveau-né.

Il est essentiel de maintenir un bon équilibre glycémique chez la patiente traitée avec de l'insuline (diabète insulino-dépendant ou gestationnel) pendant toute la grossesse. Les besoins en insuline chutent habituellement au cours du premier trimestre et augmentent au cours des deuxième et troisième trimestres. Les patientes diabétiques doivent informer leur médecin si elles sont enceintes ou envisagent une grossesse. Une surveillance attentive de la glycémie et de l'état de santé général est primordiale pendant la grossesse chez les patientes diabétiques.

Allaitement

Les patientes diabétiques allaitantes peuvent nécessiter une adaptation de la dose d'insuline, de leur régime ou des deux.

Fertilité

L'insuline lispro n'a pas provoqué d'altération de la fertilité dans les études animales (voir rubrique 5.3).

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

Les capacités de concentration et les réflexes peuvent être diminués en cas d'hypoglycémie. Ceci représente un risque pour les patients 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. Cela est particulièrement important pour ceux chez qui les symptômes annonciateurs d'hypoglycémie sont absents ou diminués ou pour ceux qui ont de fréquents épisodes d'hypoglycémie. La capacité à conduire un véhicule doit être mise en question dans ces circonstances.

4.8. Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

L'hypoglycémie est l'effet indésirable le plus fréquent lors du traitement par insuline chez le patient diabétique. L'hypoglycémie sévère peut entraîner la perte de connaissance allant, dans des cas extrêmes, jusqu'à la mort. 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.

Liste tabulée des effets indésirables

Les effets indésirables rapportés lors des études cliniques sont repris ci-dessous, selon les termes de la classification MedDRA, par classes de systèmes d'organes et dans l'ordre décroissant des fréquences de survenue (très fréquent : $\geq 1/10$; fréquent : $\geq 1/100$, $< 1/10$; peu fréquent : $\geq 1/1000$, $< 1/100$; rare : $\geq 1/10\ 000$, $< 1/1000$; très rare : $< 1/10\ 000$) ; fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés suivant un ordre décroissant de gravité.

Classes de systèmes d'organes MedDRA	Très fréquent	Fréquent	Peu fréquent	Rare	Très rare	Fréquence indéterminée
Affections du système immunitaire						
Allergie locale		X				
Allergie générale				X		
Affections de la peau et du tissu sous-cutané						
Lipodystrophie			X			
Amyloïdose cutanée						X

Description des effets indésirables

Allergie locale

L'allergie locale est fréquente. Une rougeur, un œdème et des démangeaisons peuvent survenir au point d'injection. Cette réaction, habituellement, disparaît en quelques jours voire quelques semaines. Dans certains cas, cette réaction peut être liée à des facteurs autres que l'insuline, tels que des produits irritants contenus dans le désinfectant cutané ou une mauvaise technique d'injection.

Allergie générale

L'allergie générale, qui est rare mais potentiellement plus grave, correspond à une généralisation de l'allergie 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 une transpiration. Les cas sévères d'allergie généralisée peuvent menacer le pronostic vital.

Affections de la peau et du tissu sous-cutané

Une lipodystrophie et une amyloïdose cutanée peuvent survenir au site d'injection, ce qui peut retarder la résorption locale de l'insuline. Une rotation continue des sites d'injection dans une zone donnée peut aider à diminuer ou à éviter ces réactions (voir rubrique 4.4).

Oedèmes

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.

Déclaration des effets indésirables suspectés

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.

4.9. Surdosage

Il n'existe aucune définition spécifique du surdosage insulinique. En effet, la glycémie résulte d'interactions complexes entre les taux d'insuline sérique, la disponibilité du glucose et d'autres processus métaboliques. L'hypoglycémie peut être due à un excès d'activité de l'insuline par rapport à l'apport alimentaire et à la dépense énergétique.

L'hypoglycémie peut se manifester par 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, d'autres sucres ou d'autres produits sucrés.

Une hypoglycémie modérément sévère peut être corrigée par l'administration intramusculaire ou sous-cutanée de glucagon, suivie d'une réalimentation avec hydrates de carbone lorsque le patient sera suffisamment rétabli. Les patients qui ne répondent pas au glucagon peuvent 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 une solution de 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. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Médicaments utilisés dans le diabète, insulines et analogues pour injection à action rapide, Code ATC : A10AB04

L'activité principale de l'insuline lispro est la régulation du métabolisme glucidique.

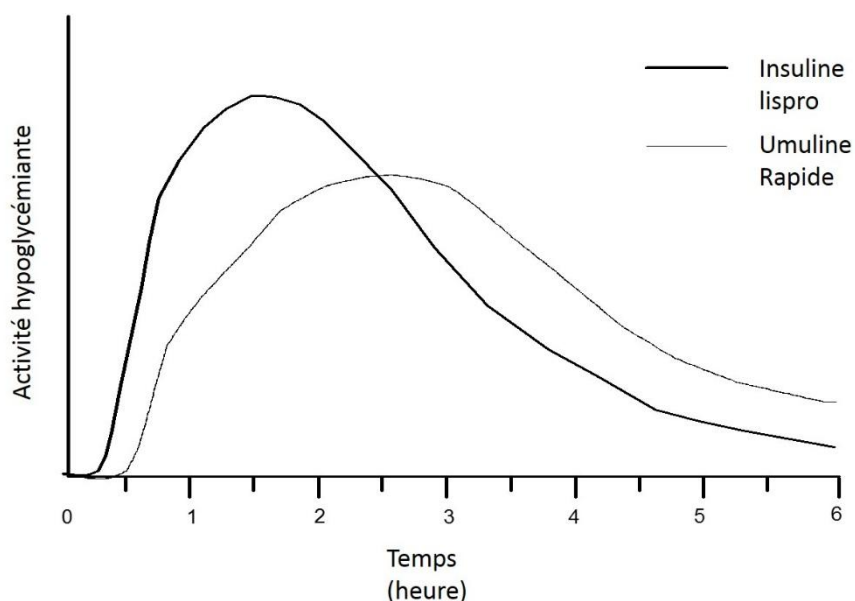
De plus, les insulines possèdent plusieurs actions anaboliques et anti-cataboliques dans différents tissus. Dans le tissu musculaire, ces effets comprennent une augmentation de la synthèse du glycogène, des acides gras, du glycérol, des protéines et une augmentation de la fixation des acides aminés ; ainsi qu'une diminution de la glycogénolyse, de la néoglucogenèse, de la cétogenèse, de la lipolyse, du catabolisme protéique et de l'élimination des acides aminés.

L'insuline lispro possède un délai d'action rapide (environ 15 minutes), permettant ainsi son administration peu de temps avant les repas (dans les 15 minutes précédant le repas) par rapport à l'insuline rapide (administration 30 à 45 minutes avant les repas). L'insuline lispro agit rapidement et possède une durée d'action plus courte (2 à 5 heures) que l'insuline rapide.

Les études cliniques chez les patients diabétiques de type 1 et de type 2 ont montré une hyperglycémie postprandiale diminuée avec l'insuline lispro comparée à l'insuline humaine rapide.

L'évolution dans le temps de l'action de l'insuline lispro peut varier d'un sujet à l'autre ou à différents moments chez un même sujet et dépend de la dose, du site d'injection, de la vascularisation, de la température et de l'activité physique. Le schéma suivant montre le profil d'activité type, après injection sous-cutanée.

Schéma 1 :



La représentation, ci-dessus (schéma 1), reflète en fonction du temps la quantité relative de glucose nécessaire pour maintenir la glycémie du sujet proche de la valeur à jeun et est un indicateur de l'effet de ces insulines (100 unités/mL) sur le métabolisme du glucose en fonction du temps.

Les réponses pharmacodynamiques de l'insuline lispro 200 unités/mL solution injectable étaient similaires à celles pour l'insuline lispro 100 unités/mL solution injectable après administration sous-cutanée d'une dose unique de 20 unités chez des sujets sains comme présenté dans le graphique ci-dessous (schéma 2).

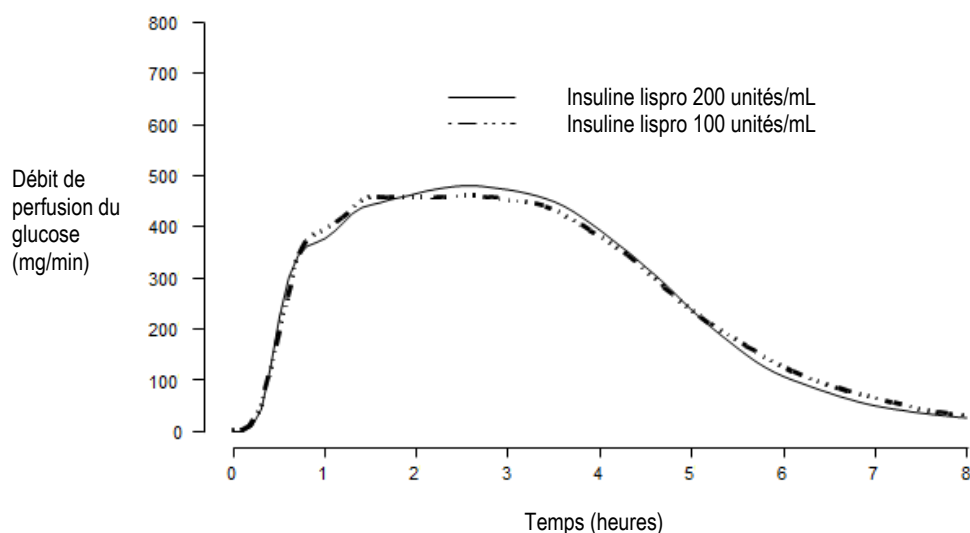


Schéma 2 : Moyenne arithmétique du débit de perfusion du glucose en fonction du temps après administration sous-cutanée de 20 unités d'insuline lispro 200 unités/mL ou d'insuline lispro 100 unités/mL.

Chez les patients diabétiques de type 2 traités avec des doses maximales de sulfamides hypoglycémisants, les études ont montré que l'association avec l'insuline lispro réduisait significativement les taux d'hémoglobine glycosylée comparativement aux sulfamides hypoglycémisants utilisés seuls. La diminution de l'HbA1c devrait aussi être attendue avec les autres insulines comme par exemple l'insuline rapide humaine ou l'insuline isophane.

Les études cliniques chez les patients diabétiques de type 1 et de type 2 ont montré un nombre réduit d'épisodes d'hypoglycémie nocturne avec l'insuline lispro comparée à l'insuline humaine rapide. Dans quelques études, la réduction de l'hypoglycémie nocturne était aussi associée avec une augmentation du nombre d'épisodes hypoglycémiques durant la journée.

La réponse glucodynamique à l'insuline lispro n'est pas affectée par une altération de la fonction rénale ou hépatique. Les différences pharmacodynamiques entre l'insuline lispro et l'insuline rapide humaine, mesurées durant une épreuve de clamp, sont maintenues pour de larges variations de la fonction rénale.

En terme molaire, l'insuline lispro est aussi efficace que l'insuline humaine rapide mais son action est plus rapide et de plus courte durée.

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

La pharmacocinétique de l'insuline lispro révèle une absorption rapide et un pic sanguin atteint 30 à 70 minutes après l'administration sous-cutanée. Pour déterminer la signification clinique de cette cinétique, il est plus approprié d'examiner les courbes de l'activité des insulines sur l'utilisation du glucose par l'organisme (présentées à la rubrique 5.1).

L'insuline lispro conserve une absorption plus rapide comparée à l'insuline rapide humaine chez les patients ayant une insuffisance rénale. Chez les patients présentant un diabète de type 2, les différences pharmacocinétiques entre l'insuline lispro et l'insuline rapide humaine sont en général maintenues pour de larges variations de la fonction rénale et se sont révélées être indépendantes de la fonction rénale. L'insuline lispro garde une absorption et une élimination plus rapides comparées à l'insuline rapide humaine chez les patients ayant une insuffisance hépatique.

L'insuline lispro 200 unités/mL solution injectable était bioéquivalente à l'insuline lispro 100 unités/mL solution injectable après administration sous-cutanée d'une dose unique de 20 unités chez des sujets sains. Le temps pour atteindre la concentration maximale était également similaire entre les formulations.

5.3. Données de sécurité préclinique

Dans les tests *in vitro*, y compris la fixation sur les récepteurs de l'insuline et les effets sur les cellules en phase de croissance, l'insuline lispro s'est comportée de façon très semblable à l'insuline humaine. Des études montrent que la dissociation de la liaison de l'insuline lispro au récepteur à l'insuline est équivalente à celle de l'insuline humaine. Les études de toxicologie aiguë, à un mois et à 12 mois n'ont pas permis de mettre en évidence d'effets toxiques significatifs.

L'insuline lispro n'a pas provoqué d'altération de la fertilité, d'embryotoxicité ou de tératogénicité dans les études réalisées chez l'animal.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients

Métacrésol

Glycérol

Trométamol

Oxyde de zinc

Eau pour préparations injectables

Acide chlorhydrique et hydroxyde de sodium peuvent être utilisés pour l'ajustement du pH.

6.2. Incompatibilités

Ce médicament ne doit être mélangé avec aucune autre insuline ou avec aucun autre médicament. La solution injectable ne doit pas être diluée.

6.3. Durée de conservation

Avant utilisation

3 ans.

Après première utilisation

28 jours.

6.4. Précautions particulières de conservation

Ne pas congeler. Ne pas exposer à une chaleur excessive ou au soleil.

Avant utilisation

A conserver au réfrigérateur (entre 2 °C et 8 °C).

Après première utilisation

A conserver à une température ne dépassant pas 30 °C. Ne pas réfrigérer. Le stylo pré-rempli ne doit pas être conservé avec l'aiguille vissée dessus.

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

Cartouches en verre de type I, fermées par un bouchon et un joint de piston en halobutyle, le bouchon étant sécurisé par un opercule en aluminium. Le piston de la cartouche et/ou la cartouche en verre auront pu être traités par une émulsion de diméthicone ou de silicone. Les cartouches de 3 mL qui contiennent 600 unités d'insuline lispro (200 unités/mL) sont scellées dans un stylo injecteur jetable, appelé « KwikPen ». Les aiguilles ne sont pas fournies.

5 stylos pré-remplis de 3 mL.

Emballage multiple contenant 10 (2 boîtes de 5) stylos pré-remplis de 3 mL.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6. Précautions particulières d'élimination et manipulation

Instructions pour l'utilisation et la manipulation

Afin de prévenir la transmission éventuelle de maladies, chaque stylo doit être utilisé uniquement par un seul patient, même si l'aiguille est changée. Le patient doit jeter l'aiguille après chaque injection.

La solution de Liprolog doit être limpide et incolore. Liprolog ne doit pas être utilisée si elle apparaît trouble, épaissie ou légèrement colorée, ou si elle présente des particules visibles.

Manipulation du stylo pré-rempli

Avant d'utiliser le stylo KwikPen, lire attentivement le manuel d'utilisation inclus dans la notice d'information de l'utilisateur. Le stylo KwikPen doit être utilisé selon les recommandations du manuel d'utilisation.

Les stylos ne doivent pas être utilisés si des parties semblent cassées ou endommagées.

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

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

Eli Lilly Nederland B.V., Orteliuslaan 1000, 3528 BD Utrecht, Pays-Bas

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

EU/1/01/195/028

EU/1/01/195/029

9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION / DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation: 1er août 2001

Date du dernier renouvellement : 1er août 2006

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <https://www.ema.europa.eu/>.

ANNEXE II

- A. FABRICANTS DE LA SUBSTANCE ACTIVE D'ORIGINE BIOLOGIQUE ET FABRICANTS RESPONSABLES DE LA LIBÉRATION DES LOTS**
- B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION**
- C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**
- D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT**

A. FABRICANTS DE LA SUBSTANCE ACTIVE D'ORIGINE BIOLOGIQUE ET FABRICANTS RESPONSABLES DE LA LIBÉRATION DES LOTS

Noms et adresses des fabricants de la substance active d'origine biologique

Fermentation

Eli Lilly and Company, Lilly Technology Center Building 333 and 324, Indianapolis, Indiana, Etats-Unis

Lilly del Caribe, Inc., Puerto Rico Industrial Park, 12.3 KM (PR05), 65th Infantry Road, Carolina, Porto Rico 00985

Granule recovery

Eli Lilly and Company, Lilly Technology Center Building 130, Indianapolis, Indiana, Etats-Unis
Lilly del Caribe, Inc., Puerto Rico Industrial Park, 12.3 KM (PR05), 65th Infantry Road, Carolina, Porto Rico 00985

Noms et adresses des fabricants responsables de la libération des lots

Flacons

Lilly S.A., Avda. de la Industria 30, 28108 Alcobendas, Madrid, Espagne.

Cartouches

Lilly France SAS, Rue du Colonel Lilly, 67640 Fegersheim, France.

Eli Lilly Italia S.p.A., Via Gramsci 731-733, 50019 Sesto Fiorentino, (FI) Italie.

*Liprolog 100 unités/mL KwikPen, Liprolog Mix25 100 unités/mL KwikPen,
Liprolog Mix50 100 unités/mL KwikPen et Liprolog 200 unités/mL KwikPen*

Lilly France SAS, Rue du Colonel Lilly, 67640 Fegersheim, France.

Eli Lilly Italia S.p.A., Via Gramsci 731-733, 50019 Sesto Fiorentino, (FI) Italie.

Liprolog 100 unités/mL Junior KwikPen

Lilly France SAS, Rue du Colonel Lilly, 67640 Fegersheim, France.

Le nom et l'adresse du fabricant responsable de la libération du lot concerné doivent figurer sur la notice du médicament.

B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION

Médicament soumis à prescription médicale.

C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

• Rapports périodiques actualisés de sécurité (PSURs)

Les exigences relatives à la soumission des PSURs pour ce médicament sont définies dans la liste des dates de référence pour l'Union (liste EURD) prévue à l'article 107 quater, paragraphe 7, de la directive 2001/83/CE et ses actualisations publiées sur le portail web européen des médicaments.

D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT

- **Plan de gestion des risques (PGR)**

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché réalise les activités de pharmacovigilance et interventions requises décrites dans le PGR adopté et présenté dans le Module 1.8.2 de l'autorisation de mise sur le marché, ainsi que toutes actualisations ultérieures adoptées du PGR.

De plus, un PGR actualisé doit être soumis:

- à la demande de l'Agence européenne des médicaments;
- dès lors que le système de gestion des risques est modifié, notamment en cas de réception de nouvelles informations pouvant entraîner un changement significatif du profil bénéfice/risque, ou lorsqu'une étape importante (pharmacovigilance ou réduction du risque) est franchie.

ANNEXE III
ETIQUETAGE ET NOTICE

A. ETIQUETAGE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR**ÉTUI – Flacon. Boîtes de 1 et 2****1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Liprolog 100 unités/mL, solution injectable en flacon
insuline lispro

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Un mL de solution contient 100 unités d'insuline lispro (équivalent à 3,5 mg).

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Contient du glycérol, de l'oxyde de zinc, du phosphate disodique heptahydraté avec du métacrésol comme conservateur dans de l'eau pour préparations injectables.
Hydroxyde de sodium et/ou acide chlorhydrique peuvent être ajoutés pour ajuster le pH.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Solution injectable

1 flacon de 10 mL
2 flacons de 10 mL

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.
Voies sous-cutanée et intraveineuse.

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

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

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE**8. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

A conserver au réfrigérateur (entre 2 °C et 8 °C).
Ne pas congeler. Ne pas exposer au soleil, ni à une chaleur excessive.

Après la première utilisation, les flacons peuvent être utilisés pendant 28 jours maximum. Les flacons en cours d'utilisation doivent être conservés à une température inférieure à 30 °C.

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ
--

Eli Lilly Nederland B.V.
Orteliuslaan 1000, 3528 BD Utrecht
Pays-Bas

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/01/195/001
EU/1/01/195/008

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE
--

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D
--

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS
--

PC
SN
NN

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR**ÉTUI INTERMÉDIAIRE (sans blue box) fait partie d'un emballage multiple – Flacon****1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Liprolog 100 unités/mL, solution injectable en flacon
insuline lispro

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Un mL de solution contient 100 unités d'insuline lispro (équivalent à 3,5 mg).

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Contient du glycérol, de l'oxyde de zinc, du phosphate disodique heptahydraté avec du métacrésol comme conservateur dans de l'eau pour préparations injectables.
Hydroxyde de sodium et/ou acide chlorhydrique peuvent être ajoutés pour ajuster le pH.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Solution injectable

Emballage multiple : 5 flacons de 10 mL. Font partie d'un emballage multiple, ne peuvent pas être vendus séparément.

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.
Voies sous-cutanée et intraveineuse.

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDICANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

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

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE**8. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

A conserver au réfrigérateur (entre 2 °C et 8 °C).
Ne pas congeler. Ne pas exposer au soleil, ni à une chaleur excessive.

Après la première utilisation, les flacons peuvent être utilisés pendant 28 jours maximum. Les flacons en cours d'utilisation doivent être conservés à une température inférieure à 30 °C.

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ
--

Eli Lilly Nederland B.V.
Orteliuslaan 1000, 3528 BD Utrecht
Pays-Bas

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/01/195/009

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE
--

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR**ÉTUI (avec blue box) emballage multiple – Flacon****1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Liprolog 100 unités/mL, solution injectable en flacon
insuline lispro

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE ACTIVE

Un mL de solution contient 100 unités d'insuline lispro (équivalent à 3,5 mg).

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Contient du glycérol, de l'oxyde de zinc, du phosphate disodique heptahydraté avec du métacrésol comme conservateur dans de l'eau pour préparations injectables.
Hydroxyde de sodium et/ou acide chlorhydrique peuvent être ajoutés pour ajuster le pH.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Solution injectable.

Emballage multiple : 5 (5 boîtes de 1) flacons de 10 mL.

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.
Voies sous-cutanée et intraveineuse.

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

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

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE**8. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

A conserver au réfrigérateur (entre 2 °C et 8 °C).
Ne pas congeler. Ne pas exposer au soleil, ni à une chaleur excessive.
Après la première utilisation, les flacons peuvent être utilisés pendant 28 jours maximum. Les flacons en cours d'utilisation doivent être conservés à une température inférieure à 30 °C.

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Eli Lilly Nederland B.V.
Orteliuslaan 1000, 3528 BD Utrecht
Pays-Bas

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

EU/1/01/195/009

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC
SN
NN

MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS PRIMAIRES
--

ÉTIQUETTE

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION
--

Liprolog 100 unités/mL, solution injectable en flacon
insuline lispro
Voies sous-cutanée et intraveineuse.

2. MODE D'ADMINISTRATION

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP

4. NUMÉRO DU LOT

Lot

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITÉ

10 mL (3,5 mg/mL)

6. AUTRE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR**ÉTUI – Cartouches. Boîtes de 5 et 10****1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Liprolog 100 unités/mL, solution injectable en cartouche
insuline lispro

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Un mL de solution contient 100 unités d'insuline lispro (équivalent à 3,5 mg).

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Contient du glycérol, de l'oxyde de zinc, du phosphate disodique heptahydraté avec du métacrésol comme conservateur dans de l'eau pour préparations injectables.
Hydroxyde de sodium et/ou acide chlorhydrique peuvent être ajoutés pour ajuster le pH.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Solution injectable

5 cartouches de 3 mL

10 cartouches de 3 mL

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.
Voie sous-cutanée.

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

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

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

Ces cartouches doivent être utilisées uniquement avec un stylo Lilly de 3 mL ou un stylo BerliPen[®] areo 3.

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

A conserver au réfrigérateur (entre 2 °C et 8 °C).

Ne pas congeler. Ne pas exposer au soleil, ni à une chaleur excessive.

Après la première utilisation, les cartouches peuvent être utilisées pendant 28 jours maximum. Après insertion dans le stylo, la cartouche et le stylo doivent être conservés à une température inférieure à 30 °C et ne doivent pas être réfrigérés.

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Eli Lilly Nederland B.V.
Orteliuslaan 1000, 3528 BD Utrecht
Pays-Bas

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/01/195/002
EU/1/01/195/010

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

(Pour ouvrir, soulever et tirer)
L'ETUI A ETE OUVERT

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Liprolog

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC
SN
NN

MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS PRIMAIRES
--

ETIQUETTE

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION
--

Liprolog 100 unités/mL, solution injectable en cartouche
insuline lispro
Voie sous-cutanée.

2. MODE D'ADMINISTRATION

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP

4. NUMÉRO DU LOT

Lot

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITÉ

3 mL (3,5 mg/mL)

6. AUTRE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR**ÉTUI – Cartouches. Boîtes de 5 et 10****1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Liprolog Mix25 100 unités/mL, suspension injectable en cartouche
insuline lispro 25 % et insuline lispro protamine en suspension 75 %

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Un mL de suspension contient 100 unités d'insuline lispro (équivalent à 3,5 mg).

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Contient du sulfate de protamine, du glycérol, de l'oxyde de zinc, du phosphate disodique heptahydraté avec du métacrésol et du phénol comme conservateurs dans de l'eau pour préparations injectables.

Hydroxyde de sodium et/ou acide chlorhydrique peuvent être ajoutés pour ajuster le pH.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Suspension injectable

5 cartouches de 3 mL

10 cartouches de 3 mL

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.

Voie sous-cutanée.

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

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

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

A mélanger soigneusement. Voir la notice jointe.

Ces cartouches doivent être utilisées uniquement avec un stylo Lilly de 3 mL ou un stylo BerliPen® areo 3.

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

A conserver au réfrigérateur (entre 2 °C et 8 °C).

Ne pas congeler. Ne pas exposer au soleil, ni à une chaleur excessive.

Après la première utilisation, les cartouches peuvent être utilisées pendant 28 jours maximum. Après insertion dans le stylo, la cartouche et le stylo doivent être conservés à une température inférieure à 30 °C et ne doivent pas être réfrigérés.

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU**11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

Eli Lilly Nederland B.V.
Orteliuslaan 1000, 3528 BD Utrecht
Pays-Bas

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/01/195/003

EU/1/01/195/011

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE**15. INDICATIONS D'UTILISATION**

(Pour ouvrir, soulever et tirer)
L'ETUI A ETE OUVERT

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Liprolog Mix25

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC
SN
NN

MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS PRIMAIRES
--

ETIQUETTE

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION
--

Liprolog Mix25 100 unités/mL, suspension injectable en cartouche
insuline lispro 25 % et insuline lispro protamine en suspension 75 %
Voie sous-cutanée.

2. MODE D'ADMINISTRATION

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP

4. NUMÉRO DU LOT

Lot

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITÉ

3 mL (3,5 mg/mL)

6. AUTRE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR**ÉTUI – Cartouches. Boîtes de 5 et 10****1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Liprolog Mix50 100 unités/mL, suspension injectable en cartouche
insuline lispro 50 % et insuline lispro protamine en suspension 50 %

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Un mL de suspension contient 100 unités d'insuline lispro (équivalent à 3,5 mg).

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Contient du sulfate de protamine, du glycérol, de l'oxyde de zinc, du phosphate disodique heptahydraté avec du métacrésol et du phénol comme conservateurs dans de l'eau pour préparations injectables.

Hydroxyde de sodium et/ou acide chlorhydrique peuvent être ajoutés pour ajuster le pH.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Suspension injectable

5 cartouches de 3 mL

10 cartouches de 3 mL

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.

Voie sous-cutanée.

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDICANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

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

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

A mélanger soigneusement. Voir la notice jointe.

Ces cartouches doivent être utilisées uniquement avec un stylo Lilly de 3 mL ou un stylo BerliPen[®] areo 3.

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

A conserver au réfrigérateur (entre 2 °C et 8 °C).

Ne pas congeler. Ne pas exposer au soleil, ni à une chaleur excessive.

Après la première utilisation, les cartouches peuvent être utilisées pendant 28 jours maximum. Après insertion dans le stylo, la cartouche et le stylo doivent être conservés à une température inférieure à 30 °C et ne doivent pas être réfrigérés.

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU**11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

Eli Lilly Nederland B.V.

Orteliuslaan 1000, 3528 BD Utrecht

Pays-Bas

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/01/195/004

EU/1/01/195/012

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE**15. INDICATIONS D'UTILISATION**

(Pour ouvrir, soulever et tirer)

L'ETUI A ETE OUVERT

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Liprolog Mix50

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC

SN

NN

MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS PRIMAIRES
--

ETIQUETTE

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION
--

Liprolog Mix50 100 unités/mL, suspension injectable en cartouche
insuline lispro 50 % et insuline lispro protamine en suspension 50 %
Voie sous-cutanée.

2. MODE D'ADMINISTRATION

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP

4. NUMÉRO DU LOT

Lot

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITÉ

3 mL (3,5 mg/mL)

6. AUTRE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR**ÉTUI – KwikPen. Boîte de 5****1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Liprolog 100 unités/mL KwikPen, solution injectable en stylo pré-rempli
insuline lispro

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Un mL de solution contient 100 unités d'insuline lispro (équivalent à 3,5 mg).

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Contient du glycérol, de l'oxyde de zinc, du phosphate disodique heptahydraté avec du métacrésol
comme conservateur dans de l'eau pour préparations injectables.
Hydroxyde de sodium et/ou acide chlorhydrique peuvent être ajoutés pour ajuster le pH.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Solution injectable.

5 stylos de 3 mL.

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.
Voie sous-cutanée.

**6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE
CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS**

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

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE**8. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

A conserver au réfrigérateur (entre +2 °C et +8 °C).
Ne pas congeler. Ne pas exposer au soleil, ni à une chaleur excessive.
Après la première utilisation, les stylos peuvent être utilisés pendant 28 jours. Les stylos en cours
d'utilisation doivent être conservés à une température inférieure à 30 °C et ne doivent pas être
réfrigérés.

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Eli Lilly Nederland B.V.
Orteliuslaan 1000, 3528 BD Utrecht
Pays-Bas

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/01/195/016

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

Si l'étui a été ouvert avant la première utilisation, contactez votre pharmacien.

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Liprolog KwikPen

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC
SN
NN

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR**ÉTUI INTERMÉDIAIRE (sans blue box) fait partie d'un emballage multiple – KwikPen****1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Liprolog 100 unités/mL KwikPen, solution injectable en stylo pré-rempli
insuline lispro

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Un mL de solution contient 100 unités d'insuline lispro (équivalent à 3,5 mg).

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Contient du glycérol, de l'oxyde de zinc, du phosphate disodique heptahydraté avec du métacrésol comme conservateur dans de l'eau pour préparations injectables.
Hydroxyde de sodium et/ou acide chlorhydrique peuvent être ajoutés pour ajuster le pH.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Solution injectable.

Emballage multiple : 5 stylos de 3 mL. Font partie d'un emballage multiple, ne peuvent pas être vendus séparément.

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.
Voie sous-cutanée.

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

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

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE**8. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

A conserver au réfrigérateur (entre +2 °C et +8 °C).
Ne pas congeler. Ne pas exposer au soleil, ni à une chaleur excessive.

Après la première utilisation, les stylos peuvent être utilisés pendant 28 jours. Les stylos en cours d'utilisation doivent être conservés à une température inférieure à 30 °C et ne doivent pas être réfrigérés.

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ
--

Eli Lilly Nederland B.V.
Orteliuslaan 1000, 3528 BD Utrecht
Pays-Bas

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/01/195/017

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE
--

15. INDICATIONS D'UTILISATION

Si l'étui a été ouvert avant la première utilisation, contactez votre pharmacien.

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Liprolog KwikPen

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR**ÉTUI (avec blue box) emballage multiple – KwikPen****1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Liprolog 100 unités/mL KwikPen, solution injectable en stylo pré-rempli
insuline lispro

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Un mL de solution contient 100 unités d'insuline lispro (équivalent à 3,5 mg).

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Contient du glycérol, de l'oxyde de zinc, du phosphate disodique heptahydraté avec du métacrésol comme conservateur dans de l'eau pour préparations injectables.
Hydroxyde de sodium et/ou acide chlorhydrique peuvent être ajoutés pour ajuster le pH.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Solution injectable.

Emballage multiple : 10 (2 boîtes de 5) stylos de 3 mL.

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.
Voie sous-cutanée.

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

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

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE**8. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

A conserver au réfrigérateur (entre +2 °C et +8 °C).
Ne pas congeler. Ne pas exposer au soleil ou à une chaleur excessive.
Après la première utilisation, les stylos peuvent être utilisés pendant 28 jours. Les stylos en cours d'utilisation doivent être conservés à une température inférieure à 30 °C et ne doivent pas être réfrigérés.

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ
--

Eli Lilly Nederland B.V.
Orteliuslaan 1000, 3528 BD Utrecht
Pays-Bas

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/01/195/017

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE
--

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Liprolog KwikPen

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D
--

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS
--

PC
SN
NN

MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS PRIMAIRES
--

ETIQUETTE

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION
--

Liprolog 100 unités/mL KwikPen, solution injectable
insuline lispro
Voie sous-cutanée.

2. MODE D'ADMINISTRATION

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP

4. NUMÉRO DU LOT

Lot

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITÉ

3 mL (3,5 mg/mL)

6. AUTRE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR**ÉTUI – KwikPen. Boîte de 5****1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Liprolog Mix25 100 unités/mL KwikPen, suspension injectable en stylo pré-rempli
insuline lispro 25 % et insuline lispro protamine en suspension 75 %

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Un mL de suspension contient 100 unités d'insuline lispro (équivalent à 3,5 mg).

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Contient du sulfate de protamine, du glycérol, de l'oxyde de zinc, du phosphate disodique heptahydraté avec du métacrésol et du phénol comme conservateurs dans de l'eau pour préparations injectables.

Hydroxyde de sodium et/ou acide chlorhydrique peuvent être ajoutés pour ajuster le pH.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Suspension injectable.

5 stylos de 3 mL.

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.

Voie sous-cutanée.

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

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

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

A mélanger soigneusement. Voir la notice jointe.

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

A conserver au réfrigérateur (entre +2 °C et +8 °C).

Ne pas congeler. Ne pas exposer au soleil, ni à une chaleur excessive.

Après la première utilisation, les stylos peuvent être utilisés pendant 28 jours. Les stylos en cours d'utilisation doivent être conservés à une température inférieure à 30 °C et ne doivent pas être réfrigérés.

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Eli Lilly Nederland B.V.
Orteliuslaan 1000, 3528 BD Utrecht
Pays-Bas

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/01/195/018

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

Si l'étui a été ouvert avant la première utilisation, contactez votre pharmacien.

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Liprolog Mix25 KwikPen

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC
SN
NN

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR**ÉTUI INTERMÉDIAIRE (sans blue box) fait partie d'un emballage multiple - KwikPen****1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Liprolog Mix25 100 unités/mL KwikPen, suspension injectable en stylo pré-rempli
insuline lispro 25 % et insuline lispro protamine en suspension 75 %

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Un mL de suspension contient 100 unités d'insuline lispro (équivalent à 3,5 mg).

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Contient du sulfate de protamine, du glycérol, de l'oxyde de zinc, du phosphate disodique heptahydraté avec du métacrésol et du phénol comme conservateurs dans de l'eau pour préparations injectables.

Hydroxyde de sodium et/ou acide chlorhydrique peuvent être ajoutés pour ajuster le pH.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Suspension injectable.

Emballage multiple : 5 stylos de 3 mL. Font partie d'un emballage multiple, ne peuvent pas être vendus séparément.

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.

Voie sous-cutanée.

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

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

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

A mélanger soigneusement. Voir la notice jointe.

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

A conserver au réfrigérateur (entre +2 °C et +8 °C).

Ne pas congeler. Ne pas exposer au soleil, ni à une chaleur excessive.

Après la première utilisation, les stylos peuvent être utilisés pendant 28 jours. Les stylos en cours d'utilisation doivent être conservés à une température inférieure à 30 °C et ne doivent pas être réfrigérés.

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ
--

Eli Lilly Nederland B.V.
Orteliuslaan 1000, 3528 BD Utrecht
Pays-Bas

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/01/195/019

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE
--

15. INDICATIONS D'UTILISATION

Si l'étui a été ouvert avant la première utilisation, contactez votre pharmacien.

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Liprolog Mix25 KwikPen

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR**ÉTUI (avec blue box) emballage multiple - KwikPen****1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Liprolog Mix25 100 unités/mL KwikPen, suspension injectable en stylo pré-rempli
insuline lispro 25 % et insuline lispro protamine en suspension 75 %

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Un mL de suspension contient 100 unités d'insuline lispro (équivalent à 3,5 mg).

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Contient du sulfate de protamine, du glycérol, de l'oxyde de zinc, du phosphate disodique heptahydraté avec du métacrésol et du phénol comme conservateurs dans de l'eau pour préparations injectables. Hydroxyde de sodium et/ou acide chlorhydrique peuvent être ajoutés pour ajuster le pH.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Suspension injectable.

Emballage multiple : 10 (2 boîtes de 5) stylos de 3 mL.

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.
Voie sous-cutanée.

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

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

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

A mélanger soigneusement. Voir la notice jointe.

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

A conserver au réfrigérateur (entre +2 °C et +8 °C).
Ne pas congeler. Ne pas exposer au soleil ou à une chaleur excessive.

Après la première utilisation, les stylos peuvent être utilisés pendant 28 jours. Les stylos en cours d'utilisation doivent être conservés à une température inférieure à 30 °C et ne doivent pas être réfrigérés.

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ
--

Eli Lilly Nederland B.V.
Orteliuslaan 1000, 3528 BD Utrecht
Pays-Bas

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/01/195/019

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE
--

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Liprolog Mix25 KwikPen

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D
--

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS
--

PC
SN
NN

MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS PRIMAIRES
--

ETIQUETTE

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION
--

Liprolog Mix25 100 unités/mL KwikPen, suspension injectable
insuline lispro 25 % et insuline lispro protamine en suspension 75 %
Voie sous-cutanée.

2. MODE D'ADMINISTRATION

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP

4. NUMÉRO DU LOT

Lot

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITÉ

3 mL (3,5 mg/mL)

6. AUTRE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR**ÉTUI – KwikPen. Boîte de 5****1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Liprolog Mix50 100 unités/mL KwikPen, suspension injectable en stylo pré-rempli
insuline lispro 50 % et insuline lispro protamine en suspension 50 %

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Un mL de suspension contient 100 unités d'insuline lispro (équivalent à 3,5 mg).

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Contient du sulfate de protamine, du glycérol, de l'oxyde de zinc, du phosphate disodique heptahydraté avec du métacrésol et du phénol comme conservateurs dans de l'eau pour préparations injectables.

Hydroxyde de sodium et/ou acide chlorhydrique peuvent être ajoutés pour ajuster le pH.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Suspension injectable.

5 stylos de 3 mL.

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.

Voie sous-cutanée.

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

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

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

A mélanger soigneusement. Voir la notice jointe.

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

A conserver au réfrigérateur (entre +2 °C et +8 °C).

Ne pas congeler. Ne pas exposer au soleil, ni à une chaleur excessive.

Après la première utilisation, les stylos peuvent être utilisés pendant 28 jours. Les stylos en cours d'utilisation doivent être conservés à une température inférieure à 30 °C et ne doivent pas être réfrigérés.

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Eli Lilly Nederland B.V.
Orteliuslaan 1000, 3528 BD Utrecht
Pays-Bas

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/01/195/020

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

Si l'étui a été ouvert avant la première utilisation, contactez votre pharmacien.

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Liprolog Mix50 KwikPen

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC
SN
NN

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR**ÉTUI INTERMEDIAIRE (sans la blue box) fait partie d'un emballage multiple – KwikPen****1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Liprolog Mix50 100 unités/mL KwikPen, suspension injectable en stylo pré-rempli
insuline lispro 50 % et insuline lispro protamine en suspension 50 %

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Un mL de suspension contient 100 unités d'insuline lispro (équivalent à 3,5 mg).

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Contient du sulfate de protamine, du glycérol, de l'oxyde de zinc, du phosphate disodique heptahydraté avec du métacrésol et du phénol comme conservateurs dans de l'eau pour préparations injectables.

Hydroxyde de sodium et/ou acide chlorhydrique peuvent être ajoutés pour ajuster le pH.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Suspension injectable.

Emballage multiple : 5 stylos de 3 mL. Font partie d'un emballage multiple, ne peuvent pas être vendus séparément.

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.

Voie sous-cutanée.

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

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

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

A mélanger soigneusement. Voir la notice jointe.

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

A conserver au réfrigérateur (entre +2 °C et +8 °C).

Ne pas congeler. Ne pas exposer au soleil, ni à une chaleur excessive.

Après la première utilisation, les stylos peuvent être utilisés pendant 28 jours. Les stylos en cours d'utilisation doivent être conservés à une température inférieure à 30 °C et ne doivent pas être réfrigérés.

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ
--

Eli Lilly Nederland B.V.
Orteliuslaan 1000, 3528 BD Utrecht
Pays-Bas

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/01/195/021

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE
--

15. INDICATIONS D'UTILISATION

Si l'étui a été ouvert avant la première utilisation, contactez votre pharmacien.

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Liprolog Mix50 KwikPen

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR**ÉTUI (avec la blue box) emballage multiple – KwikPen****1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Liprolog Mix50 100 unités/mL KwikPen, suspension injectable en stylo pré-rempli
insuline lispro 50 % et insuline lispro protamine en suspension 50 %

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Un mL de suspension contient 100 unités d'insuline lispro (équivalent à 3,5 mg).

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Contient du sulfate de protamine, du glycérol, de l'oxyde de zinc, du phosphate disodique heptahydraté avec du métacrésol et du phénol comme conservateurs dans de l'eau pour préparations injectables. Hydroxyde de sodium et/ou acide chlorhydrique peuvent être ajoutés pour ajuster le pH.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Suspension injectable.

Emballage multiple : 10 (2 boîtes de 5) stylos de 3 mL.

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.
Voie sous-cutanée.

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

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

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

A mélanger soigneusement. Voir la notice jointe.

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

A conserver au réfrigérateur (entre +2 °C et +8 °C).
Ne pas congeler. Ne pas exposer au soleil ou à une chaleur excessive.

Après la première utilisation, les stylos peuvent être utilisés pendant 28 jours. Les stylos en cours d'utilisation doivent être conservés à une température inférieure à 30 °C et ne doivent pas être réfrigérés.

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ
--

Eli Lilly Nederland B.V.
Orteliuslaan 1000, 3528 BD Utrecht
Pays-Bas

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/01/195/021

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE
--

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Liprolog Mix50 KwikPen

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D
--

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS
--

PC
SN
NN

MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS PRIMAIRES
--

ÉTIQUETTE

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION
--

Liprolog Mix50 100 unités/mL KwikPen, suspension injectable
insuline lispro 50 % et insuline lispro protamine en suspension 50 %
Voie sous-cutanée.

2. MODE D'ADMINISTRATION

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP

4. NUMÉRO DU LOT

Lot

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITÉ

3 mL (3,5 mg/mL)

6. AUTRE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR**ETUI - KwikPen. Boîte de 5****1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Liprolog 200 unités/mL KwikPen, solution injectable en stylo pré-rempli
insuline lispro

2. COMPOSITION EN PRINCIPE ACTIF

Un mL de solution contient 200 unités (équivalent à 6,9 mg) d'insuline lispro.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Contient du glycérol, de l'oxyde de zinc, du trométamol, du métacrésol et de l'eau pour préparations injectables.

De l'hydroxyde de sodium et/ou de l'acide chlorhydrique peuvent être ajoutés pour ajuster le pH.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Solution injectable.

5 stylos de 3 mL.

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.

Voie sous-cutanée.

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTEE DES ENFANTS

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

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

A utiliser uniquement dans ce stylo, sinon un surdosage grave peut survenir.

Si l'étui a été ouvert avant la première utilisation, contactez votre pharmacien.

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

A conserver au réfrigérateur (entre +2 °C et +8 °C).

Ne pas congeler. Ne pas exposer au soleil ou à une chaleur excessive.

Après la première utilisation, les stylos peuvent être utilisés pendant 28 jours. Les stylos en cours d'utilisation doivent être conservés à une température inférieure à 30 °C et ne doivent pas être réfrigérés.

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ
--

Eli Lilly Nederland B.V.
Orteliuslaan 1000, 3528 BD Utrecht
Pays-Bas

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/01/195/028

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE
--

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Liprolog 200 unités/mL

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D
--

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS
--

PC
SN
NN

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR**ETUI INTERMEDIAIRE (sans la blue box) fait partie d'un emballage multiple - KwikPen****1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Liprolog 200 unités/mL KwikPen, solution injectable en stylo pré-rempli
insuline lispro

2. COMPOSITION EN PRINCIPE ACTIF

Un mL de solution contient 200 unités (équivalent à 6,9 mg) d'insuline lispro.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Contient du glycérol, de l'oxyde de zinc, du trométamol, du métacrésol et de l'eau pour préparations injectables.

De l'hydroxyde de sodium et/ou de l'acide chlorhydrique peuvent être ajoutés pour ajuster le pH.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Solution injectable.

Emballage multiple : 5 stylos de 3 mL. Font partie d'un emballage multiple, ne peut pas être vendu séparément.

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.

Voie sous-cutanée.

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

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

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

A utiliser uniquement dans ce stylo, sinon un surdosage grave peut survenir.

Si l'étui a été ouvert avant la première utilisation, contactez votre pharmacien.

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

A conserver au réfrigérateur (entre +2 °C et +8 °C).

Ne pas congeler. Ne pas exposer au soleil ou à une chaleur excessive.

Après la première utilisation, les stylos peuvent être utilisés pendant 28 jours. Les stylos en cours d'utilisation doivent être conservés à une température inférieure à 30 °C et ne doivent pas être réfrigérés.

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ
--

Eli Lilly Nederland B.V.

Orteliuslaan 1000, 3528 BD Utrecht

Pays-Bas

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/01/195/029

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE
--

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Liprolog 200 unités/mL

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR**ETUI (avec blue box) emballage multiple - KwikPen****1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Liprolog 200 unités/mL KwikPen, solution injectable en stylo pré-rempli
insuline lispro

2. COMPOSITION EN PRINCIPE ACTIF

Un mL de solution contient 200 unités (équivalent à 6,9 mg) d'insuline lispro.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Contient du glycérol, de l'oxyde de zinc, du trométamol, du métacrésol et de l'eau pour préparations injectables.

De l'hydroxyde de sodium et/ou de l'acide chlorhydrique peuvent être ajoutés pour ajuster le pH.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Solution injectable.

Emballage multiple : 10 (2 boîtes de 5) stylos de 3 mL.

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.

Voie sous-cutanée.

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

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

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

A utiliser uniquement dans ce stylo, sinon un surdosage grave peut survenir.

Si l'étui a été ouvert avant la première utilisation, contactez votre pharmacien.

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

A conserver au réfrigérateur (entre +2 °C et +8 °C).

Ne pas congeler. Ne pas exposer au soleil ou à une chaleur excessive.

Après la première utilisation, les stylos peuvent être utilisés pendant 28 jours. Les stylos en cours d'utilisation doivent être conservés à une température inférieure à 30 °C et ne doivent pas être réfrigérés.

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ
--

Eli Lilly Nederland B.V.
Orteliuslaan 1000, 3528 BD Utrecht
Pays-Bas

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/01/195/029

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE
--

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Liprolog 200 unités/mL

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D
--

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS
--

PC
SN
NN

MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS PRIMAIRES
--

ÉTIQUETTE

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION
--

Liprolog 200 unités/mL KwikPen, solution injectable
insuline lispro
Voie sous-cutanée.

2. MODE D'ADMINISTRATION

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP

4. NUMÉRO DU LOT

Lot

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITÉ

3 mL

6. AUTRE

A UTILISER UNIQUEMENT DANS CE STYLO, SINON UN SURDOSAGE GRAVE PEUT SURVENIR.

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR**ÉTUI – Junior KwikPen. Boîte de 5****1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Liprolog 100 unités/mL Junior KwikPen, solution injectable en stylo pré-rempli
insuline lispro

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Un mL de solution contient 100 unités d'insuline lispro (équivalent à 3,5 mg).

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Contient du glycérol, de l'oxyde de zinc, du phosphate disodique heptahydraté, du métacrésol et de l'eau pour préparations injectables.
De l'hydroxyde de sodium et/ou de l'acide chlorhydrique peuvent être ajoutés pour ajuster le pH.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Solution injectable.

5 stylos de 3 mL.

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.
Voie sous-cutanée.

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

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

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

Le stylo délivre de 0,5 à 30 unités par paliers de 0,5 unité.

Si l'étui a été ouvert avant la première utilisation, contactez votre pharmacien.

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

A conserver au réfrigérateur (entre +2 °C et +8 °C).

Ne pas congeler. Ne pas exposer au soleil ou à une chaleur excessive.
Après la première utilisation, les stylos peuvent être utilisés pendant 28 jours. Les jeter au bout de 28 jours même s'ils contiennent encore de l'insuline. Les stylos en cours d'utilisation doivent être conservés à une température inférieure à 30 °C et ne doivent pas être réfrigérés.

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Eli Lilly Nederland B.V.
Orteliuslaan 1000, 3528 BD Utrecht
Pays-Bas

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/01/195/030

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Liprolog 100 unités/mL Junior KwikPen

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC
SN
NN

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR

ÉTUI INTERMEDIAIRE (sans la blue box) fait partie d'un emballage multiple – Junior KwikPen

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Liprolog 100 unités/mL Junior KwikPen, solution injectable en stylo pré-rempli
insuline lispro

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Un mL de solution contient 100 unités d'insuline lispro (équivalent à 3,5 mg).

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Contient du glycérol, de l'oxyde de zinc, du phosphate disodique heptahydraté, du métacrésol et de l'eau pour préparations injectables.
De l'hydroxyde de sodium et/ou de l'acide chlorhydrique peuvent être ajoutés pour ajuster le pH.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Solution injectable.

Emballage multiple : 5 stylos de 3 mL. Font partie d'un emballage multiple, ne peuvent pas être vendus séparément.

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.

Voie sous-cutanée.

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDICANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

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

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

Le stylo délivre de 0,5 à 30 unités par paliers de 0,5 unité.

Si l'étui a été ouvert avant la première utilisation, contactez votre pharmacien.

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

A conserver au réfrigérateur (entre +2 °C et +8 °C).

Ne pas congeler. Ne pas exposer au soleil ou à une chaleur excessive.

Après la première utilisation, les stylos peuvent être utilisés pendant 28 jours. Les jeter au bout de 28 jours même s'ils contiennent encore de l'insuline. Les stylos en cours d'utilisation doivent être conservés à une température inférieure à 30 °C et ne doivent pas être réfrigérés.

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ
--

Eli Lilly Nederland B.V.
Orteliuslaan 1000, 3528 BD Utrecht
Pays-Bas

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/01/195/031

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE
--

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Liprolog 100 unités/mL Junior KwikPen

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR**ÉTUI (avec blue box) emballage multiple – Junior KwikPen****1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Liprolog 100 unités/mL Junior KwikPen, solution injectable en stylo pré-rempli
insuline lispro

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Un mL de solution contient 100 unités d'insuline lispro (équivalent à 3,5 mg).

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Contient du glycérol, de l'oxyde de zinc, du phosphate disodique heptahydraté, du métacrésol et de l'eau pour préparations injectables.
De l'hydroxyde de sodium et/ou de l'acide chlorhydrique peuvent être ajoutés pour ajuster le pH.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Solution injectable.

Emballage multiple : 10 (2 boîtes de 5) stylos de 3 mL.

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.
Voie sous-cutanée.

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

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

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

Le stylo délivre de 0,5 à 30 unités par paliers de 0,5 unité.

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

A conserver au réfrigérateur (entre +2 °C et +8 °C).
Ne pas congeler. Ne pas exposer au soleil ou à une chaleur excessive.

Après la première utilisation, les stylos peuvent être utilisés pendant 28 jours. Les jeter au bout de 28 jours même s'ils contiennent encore de l'insuline. Les stylos en cours d'utilisation doivent être conservés à une température inférieure à 30 °C et ne doivent pas être réfrigérés.

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Eli Lilly Nederland B.V.
Orteliuslaan 1000, 3528 BD Utrecht
Pays-Bas

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/01/195/031

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Liprolog 100 unités/mL Junior KwikPen

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC
SN
NN

MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS PRIMAIRES
--

ÉTIQUETTE

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION
--

Liprolog 100 unités/mL Junior KwikPen, solution injectable
insuline lispro
Voie sous-cutanée.

2. MODE D'ADMINISTRATION

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP

4. NUMÉRO DU LOT

Lot

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITÉ

3 mL

6. AUTRE

B. NOTICE

Notice : Information de l'utilisateur

Liprolog 100 unités/mL, solution injectable en flacon insuline lispro

Veuillez lire attentivement cette notice avant d'utiliser ce médicament car elle contient des informations importantes pour vous.

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin ou votre pharmacien.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez pas à d'autres personnes. Il pourrait leur être nocif, même si les signes de leur maladie sont identiques aux vôtres.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.

Que contient cette notice?:

1. Qu'est-ce que Liprolog et dans quels cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant d'utiliser Liprolog
3. Comment utiliser Liprolog
4. Quels sont les effets indésirables éventuels?
5. Comment conserver Liprolog
6. Contenu de l'emballage et autres informations

1. Qu'est-ce que Liprolog et dans quels cas est-il utilisé

Liprolog est utilisé dans le traitement du diabète. Liprolog agit plus rapidement que l'insuline humaine normale car la molécule d'insuline a été légèrement modifiée.

Vous êtes diabétique lorsque votre pancréas ne produit pas suffisamment d'insuline pour réguler le niveau de glucose dans votre sang. Liprolog remplace votre propre insuline et assure un contrôle du glucose à long terme. Son action est très rapide et plus courte que celle d'une insuline rapide (2 à 5 heures). Vous utiliserez normalement Liprolog 15 minutes avant ou après un repas.

Votre médecin peut vous prescrire Liprolog ainsi qu'une insuline d'action plus prolongée. Une notice spécifique accompagne cette autre insuline. Ne changez pas d'insuline sauf sur prescription de votre médecin. Observez la plus grande prudence si vous changez d'insuline.

Liprolog convient aux adultes et aux enfants.

2. Quelles sont les informations à connaître avant d'utiliser Liprolog

N'utilisez JAMAIS Liprolog

- Si vous estimez qu'une **hypoglycémie** (abaissement du sucre dans le sang) est imminente. Il est indiqué plus loin dans cette notice comment prendre en charge une hypoglycémie légère (voir rubrique 3 : Si vous avez pris plus de Liprolog que vous n'auriez dû).
- Si vous êtes **allergique** à l'insuline lispro ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament (mentionnés dans la rubrique 6).

Avertissements et précautions

- Si votre glycémie est bien contrôlée par votre insuline actuelle, vous pourriez ne pas ressentir les symptômes annonciateurs de l'hypoglycémie. Ces symptômes sont énumérés ultérieurement dans cette notice. Réfléchissez soigneusement à l'heure à laquelle vous prendrez vos repas, à la fréquence et à l'intensité de vos exercices physiques. Vous devrez étroitement surveiller les niveaux de sucre dans votre sang grâce à des tests fréquents de votre glycémie.

- Quelques patients ayant présenté des hypoglycémies après passage d'une insuline animale à une insuline humaine ont rapporté que les symptômes annonciateurs d'hypoglycémie étaient moins prononcés ou différents de ceux provoqués par une insuline animale. En cas d'hypoglycémies fréquentes ou si vous avez des difficultés à les reconnaître, parlez-en avec votre médecin.
- Si vous répondez par l'AFFIRMATIVE à l'une des questions suivantes, informez-en votre médecin, pharmacien ou personnel infirmier.
 - 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 personnel infirmier. Le décalage horaire pourrait vous contraindre à modifier vos heures d'injection et de repas par rapport à vos heures habituelles.
- Certains patients avec un diabète de type II ancien et une maladie cardiaque ou un antécédent d'accident vasculaire cérébral, qui étaient traités avec la pioglitazone et l'insuline, ont développé une insuffisance cardiaque. Informez votre médecin le plus rapidement possible si vous avez des signes d'insuffisance cardiaque tels qu'un essoufflement inhabituel ou une augmentation rapide de poids ou un gonflement localisé (œdème).

Modifications cutanées au site d'injection

Il faut effectuer une rotation des sites d'injection pour prévenir des modifications cutanées telles que des grosseurs sous la peau. L'insuline risque de ne pas agir correctement si vous l'injectez dans une zone présentant des grosseurs (voir Comment utiliser Liprolog). Contactez votre médecin si vous injectez actuellement dans une zone présentant des grosseurs avant de commencer à injecter dans une autre zone. Votre médecin peut vous demander de contrôler votre glycémie de plus près et d'ajuster votre dose d'insuline ou celle de vos autres médicaments antidiabétiques.

Autres médicaments et Liprolog

Vos besoins en insuline peuvent être différents si vous prenez

- une pilule contraceptive,
- des corticostéroïdes,
- un traitement substitutif par hormones thyroïdiennes,
- des hypoglycémifiants oraux,
- de l'acide acétylsalicylique,
- des sulfamides antibactériens,
- de l'octréotide,
- des « bêta-2 stimulants » (ex. ritodrine, salbutamol ou terbutaline),
- des bêtabloquants, ou
- certains antidépresseurs (inhibiteurs de la mono-amine oxydase ou inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine),
- du danazol,
- certains inhibiteurs de l'enzyme de conversion (ex. captopril, énalapril) et
- des antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II.

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

Grossesse et allaitement

Etes-vous enceinte ou l'envisagez-vous ? Allaitiez-vous ? Les besoins en insuline diminuent généralement durant les trois premiers mois de grossesse et augmentent au cours des six autres mois. Si vous allaitez, l'administration de votre insuline devra peut-être être adaptée ainsi que votre régime alimentaire.

Demandez conseil à votre médecin avant de prendre tout médicament.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Vos capacités de concentration et vos réflexes peuvent être diminués en cas d'hypoglycémie. Vous devez y penser dans toutes les situations où vous pourriez mettre votre vie en danger ou celle d'autres personnes, comme la conduite automobile ou l'utilisation de machines. Vous devez interroger votre médecin sur vos capacités à conduire si vous avez :

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

Liprolog contient du sodium

Ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par dose, c'est-à-dire qu'il est essentiellement « sans sodium ».

3. Comment utiliser Liprolog

Vérifier toujours la désignation et le type d'insuline figurant sur le conditionnement et l'étiquette du flacon délivré par votre pharmacien. Assurez-vous que vous avez la forme de Liprolog prescrite par votre médecin.

Veillez à toujours utiliser Liprolog en suivant exactement les indications de votre médecin. Vérifiez auprès de votre médecin en cas de doute.

Posologie

- Vous devez normalement injecter Liprolog dans les 15 minutes précédant ou suivant un repas. Si besoin, vous pouvez pratiquer l'injection juste après le repas. Votre médecin vous aura avisé 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 (passage, par exemple, d'une insuline humaine ou animale à une présentation Liprolog), vous pouvez nécessiter un changement de dose. Ce changement peut être effectué lors de la première injection ou progressivement au cours de plusieurs semaines ou plusieurs mois.
- Injectez Liprolog sous la peau. Liprolog peut, si votre médecin vous l'a indiqué, être injecté dans un muscle.

Préparation de Liprolog

- Liprolog 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 de Liprolog

- 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 aiguille stériles pour percer le bouchon en caoutchouc et prélevez le volume de Liprolog voulu. Suivez les instructions de votre médecin ou du personnel infirmier. **Ne partagez pas vos aiguilles ou seringues avec qui que ce soit.**
- 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 que vous avez injecté votre dose en totalité. Ne frottez 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. Quel que soit le site d'injection utilisé, les bras, les cuisses, les fesses ou l'abdomen, Liprolog agira toujours plus rapidement que l'insuline humaine rapide.
- Votre médecin vous dira si vous devez mélanger Liprolog avec une autre insuline humaine. Si, par exemple, vous devez injecter un mélange, prélevez Liprolog en premier lieu dans la seringue

avant l'insuline d'action longue durée. Procédez à l'injection immédiatement après le mélange. Observez la même procédure à chaque fois. Normalement, vous ne devez pas mélanger Liprolog avec des mélanges d'insuline humaine. Liprolog ne doit jamais être mélangé avec des insulines produites par d'autres fabricants ou avec des insulines d'origine animale.

- Vous ne devez pas utiliser Liprolog par voie intraveineuse. Injectez Liprolog comme votre médecin ou votre infirmière vous l'a appris. Seul votre médecin peut administrer Liprolog par voie intraveineuse. Il le fera seulement dans certaines circonstances telles qu'une opération chirurgicale ou si vous êtes malade et que votre taux de glucose est trop élevé.

Utilisation de Liprolog dans une pompe à insuline

- Seules certaines pompes à insuline disposant d'un marquage CE peuvent être utilisées avec l'insuline lispro. Avant toute perfusion d'insuline lispro, consultez les instructions du fabricant afin de vous assurer que la pompe peut être utilisée. Lisez et suivez les instructions qui accompagnent la pompe.
- Assurez-vous d'utiliser le réservoir et le cathéter adaptés à votre pompe.
- Le matériel de perfusion (tubulure et aiguille) doit être remplacé conformément aux instructions données dans la notice d'utilisation jointe au matériel de perfusion.
- En cas d'épisode hypoglycémique, l'injection doit être arrêtée jusqu'à ce que l'épisode soit résolu. En cas d'hypoglycémie répétée ou importante, notifiez-le à votre médecin et envisagez de diminuer ou d'arrêter votre injection d'insuline.
- Un dysfonctionnement de la pompe ou l'obstruction du matériel d'injection peuvent conduire à une augmentation rapide de la glycémie. Si vous suspectez un arrêt du débit d'insuline, suivez les instructions portées dans la notice de la pompe et si nécessaire, contactez votre médecin.
- En cas d'utilisation avec une pompe à insuline, Liprolog ne doit pas être mélangé à une autre insuline.

Si vous avez pris plus de Liprolog que vous n'auriez dû

Si vous avez pris plus de Liprolog que vous n'auriez dû, un abaissement du taux de sucre dans le sang peut survenir. Vérifiez votre taux de sucre.

Si votre glycémie est basse (**hypoglycémie légère**), consommez des préparations glucosées, du sucre ou des boissons sucrées. Puis, consommez des fruits, des biscuits ou un sandwich selon les conseils de votre médecin et reposez-vous. Ceci vous permettra généralement de maîtriser une hypoglycémie légère ou un surdosage mineur d'insuline. En cas d'aggravation, si votre respiration est superficielle et si votre peau devient pâle, avisez-en immédiatement votre médecin. Une injection de glucagon peut traiter une hypoglycémie assez grave. Prenez du glucose ou du sucre après l'injection de glucagon. Si vous n'obtenez aucune réaction au glucagon, un traitement hospitalier sera nécessaire. Demandez à votre médecin des renseignements concernant le glucagon.

Si vous oubliez d'utiliser Liprolog

Si vous prenez moins de Liprolog que vous n'auriez dû, une augmentation du taux de sucre dans le sang peut survenir. Vérifiez votre taux de sucre.

Si une hypoglycémie (abaissement du sucre dans le sang) ou une hyperglycémie (trop de sucre dans le sang) n'est pas traitée, il peut s'ensuivre des complications sérieuses telles que céphalées, nausées, vomissements, déshydratation, évanouissements, coma voire même décès (voir parties A et B de la rubrique 4 « Quels sont les effets indésirables éventuels »).

Trois recommandations simples pour éviter une hypoglycémie ou une hyperglycémie :

- Ayez toujours avec vous des seringues et un flacon de Liprolog.
- Ayez toujours avec vous un document indiquant que vous êtes diabétique.
- Ayez toujours du sucre avec vous.

Si vous arrêtez d'utiliser Liprolog

Si vous prenez moins de Liprolog que vous n'auriez dû, une augmentation du taux 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 ou à votre pharmacien.

4. Quels sont les effets indésirables éventuels?

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

L'allergie générale est rare ($\geq 1/10\ 000$ à $< 1/1\ 000$). En voici les symptômes :

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

Si vous pensez avoir ce type d'allergie à l'insuline avec Liprolog, consultez votre médecin immédiatement.

L'allergie locale est fréquente ($\geq 1/100$ à $< 1/10$). 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.

La lipodystrophie est peu fréquente ($\geq 1/1\ 000$ à $< 1/100$). Si vous injectez trop souvent votre insuline au même endroit, le tissu adipeux peut devenir soit plus mince (lipoatrophie), soit plus épais (lipohypertrophie). Des grosseurs sous la peau peuvent également être causées par l'accumulation d'une protéine appelée amyloïde (amyloïdose cutanée). L'insuline risque de ne pas agir correctement si vous l'injectez dans une zone présentant des grosseurs. Changez de site d'injection à chaque fois pour éviter de telles modifications cutanées.

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.

Déclaration des effets secondaires

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien. 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 décrit en Annexe V**. En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

Problèmes courants du diabète

A. Hypoglycémie

Hypoglycémie (abaissement du sucre dans le sang) signifie qu'il n'y a pas suffisamment de sucre dans le sang et peut être provoqué par :

- une dose trop élevée de Liprolog ou d'une autre insuline ;
- le fait que vous sautiez ou retardiez vos repas ou changiez de régime alimentaire ;
- des exercices ou des activités intenses juste avant ou après un repas ;
- une infection ou une maladie (en particulier des diarrhées ou vomissements) ;
- des changements de vos besoins en insuline ; ou
- une insuffisance rénale ou hépatique en voie d'aggravation.

Les boissons alcoolisées ainsi que certains médicaments sont susceptibles d'influencer votre glycémie.

Les premiers symptômes de l'hypoglycémie apparaissent habituellement rapidement et comprennent :

- fatigue
- nervosité ou tremblements
- maux de tête
- accélération du pouls
- malaise
- sueurs froides

Lorsque vous n'êtes pas certain de votre capacité à en reconnaître les symptômes précurseurs, éviter toute situation, comme la conduite de véhicule, dans laquelle vous ou d'autres personnes pourraient être exposés à un risque du fait de votre hypoglycémie.

B. Hyperglycémie et acidocétose diabétique

Hyperglycémie (trop de sucre dans le sang) signifie que vous n'avez pas suffisamment d'insuline.

L'hyperglycémie peut être provoquée par le fait que :

- vous n'avez pas pris votre dose de Liprolog ou d'une autre insuline ;
- vous prenez moins d'insuline que la dose prescrite par votre médecin ;
- votre alimentation dépasse de beaucoup les limites permises par votre régime alimentaire ;
- vous avez de la fièvre, une infection ou êtes en état de stress.

L'hyperglycémie peut entraîner une acidocétose diabétique. Les premiers symptômes se manifestent lentement sur plusieurs heures, voire plusieurs jours. Parmi ceux-ci, citons les suivants :

- somnolence
- rougeur au visage
- soif
- absence d'appétit
- odeur acétonique de l'haleine
- sensation de malaise

Les symptômes graves sont une respiration difficile et un pouls rapide. **Consultez votre médecin immédiatement.**

C. 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.

5. Comment conserver Liprolog

Avant la première utilisation, conservez votre Liprolog au réfrigérateur (entre 2 °C et 8 °C). Ne pas congeler. Conservez votre flacon en cours d'utilisation au réfrigérateur (entre 2 °C et 8 °C) ou à température ambiante (jusqu'à 30 °C) et jetez-le après 28 jours. Ne pas exposer à une chaleur excessive ou au soleil.

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

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

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

Ne jetez aucun médicament au tout-à-l'égout ou 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. Contenu de l'emballage et autres informations

Ce que contient Liprolog 100 unités/mL, solution injectable en flacon

- La substance active est l'insuline lispro. L'insuline lispro est produite par « la technique de l'ADN recombinant ». Il s'agit d'une forme modifiée d'insuline humaine, donc différente des autres insulines humaines et animales. L'insuline humaine, à laquelle l'insuline lispro est étroitement apparentée, est une hormone naturelle produite par le pancréas.

- Les autres composants sont le métacrésol, le glycérol, le phosphate disodique heptahydraté, l'oxyde de zinc et l'eau pour préparations injectables. L'hydroxyde de sodium ou l'acide chlorhydrique peuvent avoir été utilisés pour ajuster le pH.

Comment se présente Liprolog et contenu de l'emballage extérieur

Liprolog 100 unités/mL, solution injectable est une solution aqueuse, stérile, transparente, incolore et contient 100 unités d'insuline lispro par millilitre (100 unités/mL) de solution injectable. Chaque flacon contient 1000 unités (10 millilitres). Liprolog 100 unités/mL, solution injectable en flacon est disponible en présentations de 1 flacon, 2 flacons ou en emballage multiple de 5 x 1 flacon. Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché et fabricant

Liprolog 100 unités/mL, solution injectable en flacon est fabriqué par :

- Lilly S.A., Avda. de la Industria 30, 28108 Alcobendas, Madrid, Espagne.

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché est : Eli Lilly Nederland B.V., Orteliuslaan 1000, 3528 BD Utrecht, Pays-Bas.

Pour toute information complémentaire concernant ce médicament, veuillez prendre contact avec le représentant local du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché :

Belgique/België/Belgien

Eli Lilly Benelux S.A./N.V.
Tél/Tel: + 32-(0)2 548 84 84

Lietuva

Eli Lilly Lietuva
Tel. +370 (5) 2649600

България

ТП "Ели Лили Недерланд" Б.В. - България
тел. + 359 2 491 41 40

Luxembourg/Luxemburg

Eli Lilly Benelux S.A./N.V.
Tél/Tel: + 32-(0)2 548 84 84

Česká republika

ELI LILLY ČR, s.r.o.
Tel: + 420 234 664 111

Magyarország

Lilly Hungária Kft.
Tel: + 36 1 328 5100

Danmark

Eli Lilly Danmark A/S
Tlf.: +45 45 26 6000

Malta

Charles de Giorgio Ltd.
Tel: + 356 25600 500

Deutschland

Lilly Deutschland GmbH
Tel. + 49-(0) 6172 273 2222

Nederland

Eli Lilly Nederland B.V.
Tel: + 31-(0) 30 60 25 800

Eesti

Eli Lilly Nederland B.V.
Tel: +372 6817 280

Norge

Eli Lilly Norge A.S.
Tlf: + 47 22 88 18 00

Ελλάδα

ΦΑΡΜΑΣΕΡΒ-ΛΙΛΛΥ Α.Ε.Β.Ε.
Τηλ: +30 210 629 4600

Österreich

Eli Lilly Ges. m.b.H.
Tel: + 43-(0) 1 711 780

España

Lilly S.A.
Tel: + 34-91 663 50 00

Polska

Eli Lilly Polska Sp. z o.o.
Tel: +48 22 440 33 00

France

Lilly France
Tél: +33-(0) 1 55 49 34 34

Portugal

Lilly Portugal - Produtos Farmacêuticos, Lda
Tel: + 351-21-4126600

Hrvatska

Eli Lilly Hrvatska d.o.o.
Tel: +385 1 2350 999

Ireland

Eli Lilly and Company (Ireland) Limited
Tel: + 353-(0) 1 661 4377

Ísland

Icepharma hf.
Sími + 354 540 8000

Italia

Eli Lilly Italia S.p.A.
Tel: + 39- 055 42571

Κύπρος

Phadisco Ltd
Τηλ: +357 22 715000

Latvija

Eli Lilly (Suisse) S.A Pārstāvniecība Latvijā
Tel: +371 67364000

România

Eli Lilly România S.R.L.
Tel: + 40 21 4023000

Slovenija

Eli Lilly farmacevtska družba, d.o.o.
Tel: +386 (0) 1 580 00 10

Slovenská republika

Eli Lilly Slovakia s.r.o.
Tel: + 421 220 663 111

Suomi/Finland

Oy Eli Lilly Finland Ab
Puh/Tel: + 358-(0) 9 85 45 250

Sverige

Eli Lilly Sweden AB
Tel: + 46-(0) 8 7378800

La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est {MM/AAAA}.

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne du médicament <https://www.ema.europa.eu>.

Notice : Information de l'utilisateur

Liprolog 100 unités/mL, solution injectable en cartouche insuline lispro

Veillez lire attentivement cette notice avant d'utiliser ce médicament car elle contient des informations importantes pour vous.

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin ou votre pharmacien.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez pas à d'autres personnes. Il pourrait leur être nocif, même si les signes de leur maladie sont identiques aux vôtres.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.

Que contient cette notice?:

1. Qu'est-ce que Liprolog et dans quels cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant d'utiliser Liprolog
3. Comment utiliser Liprolog
4. Quels sont les effets indésirables éventuels?
5. Comment conserver Liprolog
6. Contenu de l'emballage et autres informations

1. Qu'est-ce que Liprolog et dans quels cas est-il utilisé

Liprolog est utilisé dans le traitement du diabète. Liprolog agit plus rapidement que l'insuline humaine normale car la molécule d'insuline a été légèrement modifiée.

Vous êtes diabétique lorsque votre pancréas ne produit pas suffisamment d'insuline pour réguler le niveau de glucose dans votre sang. Liprolog remplace votre propre insuline et assure un contrôle du glucose à long terme. Son action est très rapide et plus courte que celle d'une insuline rapide (2 à 5 heures). Vous utiliserez normalement Liprolog 15 minutes avant ou après un repas.

Votre médecin peut vous prescrire Liprolog ainsi qu'une insuline d'action plus prolongée. Une notice spécifique accompagne cette autre insuline. Ne changez pas d'insuline sauf sur prescription de votre médecin. Observez la plus grande prudence si vous changez d'insuline.

Liprolog convient aux adultes et aux enfants.

2. Quelles sont les informations à connaître avant d'utiliser Liprolog

N'utilisez JAMAIS Liprolog

- Si vous estimez qu'une **hypoglycémie** (abaissement du sucre dans le sang) est imminente. Il est indiqué plus loin dans cette notice comment prendre en charge une hypoglycémie légère (voir rubrique 3 : Si vous avez pris plus de Liprolog que vous n'auriez dû).
- Si vous êtes **allergique** à l'insuline lispro ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament (mentionnés dans la rubrique 6).

Avertissements et précautions

- Si votre glycémie est bien contrôlée par votre insuline actuelle, vous pourriez ne pas ressentir les symptômes annonciateurs de l'hypoglycémie. Ces symptômes sont énumérés ultérieurement dans cette notice. Réfléchissez soigneusement à l'heure à laquelle vous prendrez vos repas, à la fréquence et à l'intensité de vos exercices physiques. Vous devrez étroitement surveiller les niveaux de sucre dans votre sang grâce à des tests fréquents de votre glycémie.

- Quelques patients ayant présenté des hypoglycémies après passage d'une insuline animale à une insuline humaine ont rapporté que les symptômes annonciateurs d'hypoglycémie étaient moins prononcés ou différents de ceux provoqués par une insuline animale. En cas d'hypoglycémies fréquentes ou si vous avez des difficultés à les reconnaître, parlez-en avec votre médecin.
- Si vous répondez par l’AFFIRMATIVE à l’une des questions suivantes, informez-en votre médecin, pharmacien ou personnel infirmier.
 - 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 personnel infirmier. Le décalage horaire pourrait vous contraindre à modifier vos heures d'injection et de repas par rapport à vos heures habituelles.
- Certains patients avec un diabète de type II ancien et une maladie cardiaque ou un antécédent d'accident vasculaire cérébral, qui étaient traités avec la pioglitazone et l'insuline, ont développé une insuffisance cardiaque. Informez votre médecin le plus rapidement possible si vous avez des signes d'insuffisance cardiaque tels qu'un essoufflement inhabituel ou une augmentation rapide de poids ou un gonflement localisé (œdème).

Modifications cutanées au site d'injection

Il faut effectuer une rotation des sites d'injection pour prévenir des modifications cutanées telles que des grosseurs sous la peau. L'insuline risque de ne pas agir correctement si vous l'injectez dans une zone présentant des grosseurs (voir Comment utiliser Liprolog). Contactez votre médecin si vous injectez actuellement dans une zone présentant des grosseurs avant de commencer à injecter dans une autre zone. Votre médecin peut vous demander de contrôler votre glycémie de plus près et d'ajuster votre dose d'insuline ou celle de vos autres médicaments antidiabétiques.

Autres médicaments et Liprolog

Vos besoins en insuline peuvent être différents si vous prenez

- une pilule contraceptive,
- des corticostéroïdes,
- un traitement substitutif par hormones thyroïdiennes,
- des hypoglycémifiants oraux,
- de l'acide acétylsalicylique,
- des sulfamides antibactériens,
- de l'octréotide,
- des « bêta-2 stimulants » (ex. ritodrine, salbutamol ou terbutaline),
- des bêtabloquants, ou
- certains antidépresseurs (inhibiteurs de la mono-amine oxydase ou inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine),
- du danazol,
- certains inhibiteurs de l'enzyme de conversion (ex. captopril, énalapril) et
- des antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II.

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

Grossesse et allaitement

Etes-vous enceinte ou l'envisagez-vous ? Allaitiez-vous ? Les besoins en insuline diminuent généralement durant les trois premiers mois de grossesse et augmentent au cours des six autres mois. Si vous allaitez, l'administration de votre insuline devra peut-être être adaptée ainsi que votre régime alimentaire.

Demandez conseil à votre médecin avant de prendre tout médicament.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Vos capacités de concentration et vos réflexes peuvent être diminués en cas d'hypoglycémie. Vous devez y penser dans toutes les situations où vous pourriez mettre votre vie en danger ou celle d'autres personnes, comme la conduite automobile ou l'utilisation de machines. Vous devez interroger votre médecin sur vos capacités à conduire si vous avez :

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

Liprolog contient du sodium

Ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par dose, c'est-à-dire qu'il est essentiellement « sans sodium ».

3. Comment utiliser Liprolog

Les cartouches de 3 mL ne doivent être utilisées qu'avec des stylos Lilly de 3 mL et le stylo BerliPen® areo 3. Elles ne doivent pas être utilisées avec des stylos de 1,5 mL.

Vérifier toujours la désignation et le type d'insuline figurant sur le conditionnement et l'étiquette de la cartouche délivrée par votre pharmacien. Assurez-vous que vous avez la forme de Liprolog prescrite par votre médecin.

Veillez à toujours utiliser Liprolog en suivant exactement les indications de votre médecin. Vérifiez auprès de votre médecin en cas de doute. Afin de prévenir la transmission éventuelle de maladies, chaque cartouche doit être uniquement utilisée par vous, même si l'aiguille fixée sur le dispositif d'administration est changée.

Posologie

- Vous devez normalement injecter Liprolog dans les 15 minutes précédant ou suivant un repas. Si besoin, vous pouvez pratiquer l'injection juste après le repas. Votre médecin vous aura avisé 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 (passage, par exemple, d'une insuline humaine ou animale à une présentation Liprolog) vous pouvez nécessiter un changement de dose. Ce changement peut être effectué lors de la première injection ou progressivement au cours de plusieurs semaines ou plusieurs mois.
- Injectez Liprolog sous la peau. Liprolog peut, si votre médecin vous l'a indiqué, être injecté dans un muscle.

Préparation de Liprolog

- Liprolog 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.

Réglage du stylo

- Lavez-vous d'abord les mains. Désinfectez la membrane en caoutchouc de la cartouche.
- **Vous ne devez utiliser les cartouches de Liprolog que dans les stylos d'insuline Lilly et le stylo BerliPen® areo 3. Assurez-vous que Liprolog ou les cartouches Lilly sont mentionnées dans la notice accompagnant votre stylo. Les cartouches de 3 mL ne s'adaptent qu'aux stylos de 3 mL.**
- Suivez les instructions jointes au stylo. Insérez la cartouche dans le stylo.
- Réglez la dose à 1 ou 2 unités. Tenez ensuite le stylo, l'aiguille pointant vers le haut, et donnez de petites tapes sur le côté du stylo pour que toutes les bulles présentes remontent à la surface. Le stylo pointant toujours vers le haut, appuyez sur le mécanisme d'injection. Continuez jusqu'à ce qu'une goutte de Liprolog s'échappe de l'aiguille. Il peut persister quelques petites bulles d'air

dans le stylo. Ces bulles sont inoffensives. Toutefois, si la taille des bulles est trop importante, l'injection de votre dose sera moins précise.

Injection de Liprolog

- Avant de procéder à l'injection, nettoyez la peau selon les instructions que l'on vous a données. 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 d'assurer que vous avez injecté votre dose en totalité. Ne frottez 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. Quel que soit le site d'injection utilisé, les bras, les cuisses, les fesses ou l'abdomen, Liprolog agira toujours plus rapidement que l'insuline humaine rapide.
- Vous ne devez pas utiliser Liprolog par voie intraveineuse. Injectez Liprolog comme votre médecin ou votre infirmière vous l'a appris. Seul votre médecin peut administrer Liprolog par voie intraveineuse. Il le fera seulement dans certaines circonstances telles qu'une opération chirurgicale ou si vous êtes malade et que votre taux de glucose est trop élevé.

Après l'injection

- Une fois l'injection terminée, retirez l'aiguille du stylo en utilisant le capuchon extérieur de l'aiguille. Cette opération permet de maintenir Liprolog stérile et empêche les fuites. Elle empêche également tout retour d'air dans le stylo et le colmatage de l'aiguille. **Ne partagez pas vos aiguilles. Ne partagez pas votre stylo.** Remplacez le bouchon sur le stylo. Laissez la cartouche dans le stylo.

Injections ultérieures

- Avant chaque injection, choisissez 1 ou 2 unités et appuyez ensuite sur le mécanisme d'injection, le stylo pointant vers le haut, jusqu'à ce qu'une goutte de Liprolog s'échappe de l'aiguille. Vous pouvez observer le volume restant de Liprolog au moyen de l'échelle figurant sur le côté de la cartouche. La distance entre chaque repère de l'échelle représente 20 unités environ. Si le volume n'est pas suffisant pour répondre à vos besoins, changez la cartouche.

Ne mélangez aucune autre insuline dans une cartouche de Liprolog. N'utilisez plus la cartouche une fois vide.

Utilisation de Liprolog dans une pompe à insuline

- Seules certaines pompes à insuline disposant d'un marquage CE peuvent être utilisées avec l'insuline lispro. Avant toute perfusion d'insuline lispro, consultez les instructions du fabricant afin de vous assurer que la pompe peut être utilisée. Lisez et suivez les instructions qui accompagnent la pompe.
- Assurez-vous d'utiliser le réservoir et le cathéter adaptés à votre pompe.
- Le matériel de perfusion (tubulure et aiguille) doit être remplacé conformément aux instructions données dans la notice d'utilisation jointe au matériel de perfusion.
- En cas d'épisode hypoglycémique, l'injection doit être arrêtée jusqu'à ce que l'épisode soit résolu. En cas d'hypoglycémie répétée ou importante, notifiez-le à votre médecin et envisagez de diminuer ou d'arrêter votre injection d'insuline.
- Un dysfonctionnement de la pompe ou l'obstruction du matériel d'injection peuvent conduire à une augmentation rapide de la glycémie. Si vous suspectez un arrêt du débit d'insuline, suivez les instructions portées dans la notice de la pompe et si nécessaire, contactez votre médecin.
- En cas d'utilisation avec une pompe à insuline, Liprolog ne doit pas être mélangé à une autre insuline.

Si vous avez pris plus de Liprolog que vous n'auriez dû

Si vous avez pris plus de Liprolog que vous n'auriez dû, un abaissement du taux de sucre dans le sang peut survenir. Vérifiez votre taux de sucre.

Si votre glycémie est basse (**hypoglycémie légère**), consommez des préparations glucosées, du sucre ou des boissons sucrées. Puis, consommez des fruits, des biscuits ou un sandwich selon les conseils de

votre médecin et reposez-vous. Ceci vous permettra généralement de maîtriser une hypoglycémie légère ou un surdosage mineur d'insuline. En cas d'aggravation, si votre respiration est superficielle et si votre peau devient pâle, avisez-en immédiatement votre médecin. Une injection de glucagon peut traiter une hypoglycémie assez grave. Prenez du glucose ou du sucre après l'injection de glucagon. Si vous n'obtenez aucune réaction au glucagon, un traitement hospitalier sera nécessaire. Demandez à votre médecin des renseignements concernant le glucagon.

Si vous oubliez d'utiliser Liprolog

Si vous prenez moins de Liprolog que vous n'auriez dû, une augmentation du taux de sucre dans le sang peut survenir. Vérifiez votre taux de sucre.

Si une hypoglycémie (abaissement du sucre dans le sang) ou une hyperglycémie (trop de sucre dans le sang) n'est pas traitée, il peut s'ensuivre des complications sérieuses telles que céphalées, nausées, vomissements, déshydratation, évanouissements, coma voire même décès (voir parties A et B de la rubrique 4 « Quels sont les effets indésirables éventuels »).

Trois recommandations simples pour éviter une hypoglycémie ou une hyperglycémie :

- Ayez toujours avec vous des seringues et un flacon de Liprolog ou un stylo et des cartouches supplémentaires, au cas où vous perdriez ou endommageriez votre stylo ou vos cartouches.
- Ayez toujours avec vous un document indiquant que vous êtes diabétique.
- Ayez toujours du sucre avec vous.

Si vous arrêtez d'utiliser Liprolog

Si vous prenez moins de Liprolog que vous n'auriez dû, une augmentation du taux 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 ou à votre pharmacien.

4. Quels sont les effets indésirables éventuels?

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

L'allergie générale est rare ($\geq 1/10\ 000$ à $< 1/1\ 000$). En voici les symptômes :

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

Si vous pensez avoir ce type d'allergie à l'insuline avec Liprolog, consultez votre médecin immédiatement.

L'allergie locale est fréquente ($\geq 1/100$ à $< 1/10$). 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.

La lipodystrophie est peu fréquente ($\geq 1/1\ 000$ à $< 1/100$). Si vous injectez trop souvent votre insuline au même endroit, le tissu adipeux peut devenir soit plus mince (lipoatrophie), soit plus épais (lipohypertrophie). Des grosseurs sous la peau peuvent également être causées par l'accumulation d'une protéine appelée amyloïde (amyloïdose cutanée). L'insuline risque de ne pas agir correctement si vous l'injectez dans une zone présentant des grosseurs. Changez de site d'injection à chaque fois pour éviter de telles modifications cutanées.

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.

Déclaration des effets secondaires

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien. 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 décrit en Annexe V**. En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

Problèmes courants du diabète

A. Hypoglycémie

Hypoglycémie (abaissement du sucre dans le sang) signifie qu'il n'y a pas suffisamment de sucre dans le sang et peut être provoqué par :

- une dose trop élevée de Liprolog ou d'une autre insuline ;
- le fait que vous sautiez ou retardiez vos repas ou changiez de régime alimentaire ;
- des exercices ou des activités intenses juste avant ou après un repas ;
- une infection ou une maladie (en particulier des diarrhées ou vomissements) ;
- des changements de vos besoins en insuline ; ou
- une insuffisance rénale ou hépatique en voie d'aggravation.

Les boissons alcoolisées ainsi que certains médicaments sont susceptibles d'influencer votre glycémie.

Les premiers symptômes de l'hypoglycémie apparaissent habituellement rapidement et comprennent :

- | | |
|-----------------------------|-------------------------|
| • fatigue | • accélération du pouls |
| • nervosité ou tremblements | • malaise |
| • maux de tête | • sueurs froides |

Lorsque vous n'êtes pas certain de votre capacité à en reconnaître les symptômes précurseurs, éviter toute situation, comme la conduite de véhicule, dans laquelle vous ou d'autres personnes pourraient être exposés à un risque du fait de votre hypoglycémie.

B. Hyperglycémie et acidocétose diabétique

Hyperglycémie (trop de sucre dans le sang) signifie que vous n'avez pas suffisamment d'insuline.

L'hyperglycémie peut être provoquée par le fait que :

- vous n'avez pas pris votre dose de Liprolog ou d'une autre insuline ;
- vous prenez moins d'insuline que la dose prescrite par votre médecin ;
- votre alimentation dépasse de beaucoup les limites permises par votre régime alimentaire ;
- vous avez de la fièvre, une infection ou êtes en état de stress.

L'hyperglycémie peut entraîner une acidocétose diabétique. Les premiers symptômes se manifestent lentement sur plusieurs heures, voire plusieurs jours. Parmi ceux-ci, citons les suivants :

- | | |
|---------------------|---------------------------------|
| • somnolence | • absence d'appétit |
| • rougeur au visage | • odeur acétonique de l'haleine |
| • soif | • sensation de malaise |

Les symptômes graves sont une respiration difficile et un pouls rapide. **Consultez votre médecin immédiatement.**

C. 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.

5. Comment conserver Liprolog

Avant la première utilisation, conservez votre Liprolog au réfrigérateur (entre 2 °C et 8 °C). Ne pas congeler.

Conservez votre cartouche en cours d'utilisation à température ambiante (entre 15 °C et 30 °C) et jetez-la après 28 jours. Ne pas exposer à une chaleur excessive ou au soleil. Ne laissez ni votre stylo ni vos cartouches en cours d'utilisation au réfrigérateur. Le stylo avec la cartouche à l'intérieur ne doit pas être conservé avec l'aiguille vissée dessus.

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

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

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

Ne jetez aucun médicament au tout-à-l'égout ou 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. Contenu de l'emballage et autres informations

Ce que contient Liprolog 100 unités/mL, solution injectable en cartouche

- La substance active est l'insuline lispro. L'insuline lispro est produite par « la technique de l'ADN recombinant ». Il s'agit d'une forme modifiée d'insuline humaine, donc différente des autres insulines humaines et animales. L'insuline humaine, à laquelle l'insuline lispro est étroitement apparentée, est une hormone naturelle produite par le pancréas.
- Les autres composants sont le métacrésol, le glycérol, le phosphate disodique heptahydraté, l'oxyde de zinc et l'eau pour préparations injectables. L'hydroxyde de sodium ou l'acide chlorhydrique peuvent avoir été utilisés pour ajuster le pH.

Comment se présente Liprolog et contenu de l'emballage extérieur

Liprolog 100 unités/mL, solution injectable est une solution aqueuse, stérile, transparente, incolore et contient 100 unités d'insuline lispro par millilitre (100 unités/mL) de solution injectable. Chaque cartouche contient 300 unités (3 millilitres).

Les cartouches sont conditionnées par boîtes de 5 ou 10 cartouches.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché et fabricant

Liprolog 100 unités/mL, solution injectable en cartouche est fabriqué par :

- Lilly France SAS, Rue du Colonel Lilly, 67640 Fegersheim, France,
- Eli Lilly Italia S.p.A., Via Gramsci 731-733, 50019 Sesto Fiorentino, (FI) Italie.

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché est : Eli Lilly Nederland B.V., Orteliuslaan 1000, 3528 BD Utrecht, Pays-Bas.

Pour toute information complémentaire concernant ce médicament, veuillez prendre contact avec le représentant local du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché :

Belgique/België/Belgien

Eli Lilly Benelux S.A./N.V.
Tél/Tel: + 32-(0)2 548 84 84

Lietuva

Eli Lilly Lietuva
Tel. +370 (5) 2649600

България

ТП "Ели Лили Недерланд" Б.В. - България
тел. + 359 2 491 41 40

Česká republika

ELI LILLY ČR, s.r.o.
Tel: + 420 234 664 111

Danmark

Eli Lilly Danmark A/S
Tlf.: +45 45 26 6000

Deutschland

Lilly Deutschland GmbH
Tel. + 49-(0) 6172 273 2222

Eesti

Eli Lilly Nederland B.V.
Tel: +372 6817 280

Ελλάδα

ΦΑΡΜΑΣΕΡΒ-ΛΙΛΛΥ Α.Ε.Β.Ε.
Τηλ: +30 210 629 4600

España

Lilly S.A.
Tel: + 34-91 663 50 00

France

Lilly France
Tél: +33-(0) 1 55 49 34 34

Hrvatska

Eli Lilly Hrvatska d.o.o.
Tel: +385 1 2350 999

Ireland

Eli Lilly and Company (Ireland) Limited
Tel: + 353-(0) 1 661 4377

Ísland

Icepharma hf.
Sími + 354 540 8000

Italia

Eli Lilly Italia S.p.A.
Tel: + 39- 055 42571

Κύπρος

Phadisco Ltd
Τηλ: +357 22 715000

Latvija

Eli Lilly (Suisse) S.A Pārštāvniecība Latvijā
Tel: +371 67364000

Luxembourg/Luxemburg

Eli Lilly Benelux S.A./N.V.
Tél/Tel: + 32-(0)2 548 84 84

Magyarország

Lilly Hungária Kft.
Tel: + 36 1 328 5100

Malta

Charles de Giorgio Ltd.
Tel: + 356 25600 500

Nederland

Eli Lilly Nederland B.V.
Tel: + 31-(0) 30 60 25 800

Norge

Eli Lilly Norge A.S.
Tlf: + 47 22 88 18 00

Österreich

Eli Lilly Ges. m.b.H.
Tel: + 43-(0) 1 711 780

Polska

Eli Lilly Polska Sp. z o.o.
Tel: +48 22 440 33 00

Portugal

Lilly Portugal - Produtos Farmacêuticos, Lda
Tel: + 351-21-4126600

România

Eli Lilly România S.R.L.
Tel: + 40 21 4023000

Slovenija

Eli Lilly farmacevtska družba, d.o.o.
Tel: +386 (0) 1 580 00 10

Slovenská republika

Eli Lilly Slovakia s.r.o.
Tel: + 421 220 663 111

Suomi/Finland

Oy Eli Lilly Finland Ab
Puh/Tel: + 358-(0) 9 85 45 250

Sverige

Eli Lilly Sweden AB
Tel: + 46-(0) 8 7378800

La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est {MM/AAAA}.

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne du médicament <https://www.ema.europa.eu>.

Notice : Information de l'utilisateur

Liprolog Mix25 100 unités/mL, suspension injectable en cartouche insuline lispro

Veuillez lire attentivement cette notice avant d'utiliser ce médicament car elle contient des informations importantes pour vous.

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin ou votre pharmacien.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez pas à d'autres personnes. Il pourrait leur être nocif, même si les signes de leur maladie sont identiques aux vôtres.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.

Que contient cette notice?:

1. Qu'est-ce que Liprolog Mix25 et dans quels cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant d'utiliser Liprolog Mix25
3. Comment utiliser Liprolog Mix25
4. Quels sont les effets indésirables éventuels?
5. Comment conserver Liprolog Mix25
6. Contenu de l'emballage et autres informations

1. Qu'est-ce que Liprolog Mix25 et dans quels cas est-il utilisé

Liprolog Mix25 est utilisé dans le traitement du diabète. Liprolog Mix25 est une suspension pré mélangée. Son principe actif est l'insuline lispro. Liprolog Mix25 contient 25 % d'insuline lispro en solution dans l'eau ; son action est plus rapide que l'insuline humaine normale car la molécule d'insuline a été légèrement modifiée. Liprolog Mix25 contient 75 % d'insuline lispro en suspension avec du sulfate de protamine ; son action est donc prolongée.

Vous êtes diabétique lorsque votre pancréas ne produit pas suffisamment d'insuline pour réguler le niveau de glucose dans votre sang. Liprolog Mix25 remplace votre propre insuline et assure un contrôle du glucose à long terme. Son action est très rapide et dure plus longtemps que celle d'une insuline rapide. Vous utiliserez normalement Liprolog Mix25 dans les 15 minutes qui précèdent ou qui suivent un repas.

Votre médecin peut vous prescrire Liprolog Mix25 ainsi qu'une insuline d'action plus prolongée. Une notice spécifique accompagne cette autre insuline. Ne changez pas d'insuline sauf sur prescription de votre médecin. Observez la plus grande prudence si vous changez d'insuline.

2. Quelles sont les informations à connaître avant d'utiliser Liprolog Mix25

N'utilisez JAMAIS Liprolog Mix25

- Si vous estimez qu'une **hypoglycémie** (abaissement du sucre dans le sang) est imminente. Il est indiqué plus loin dans cette notice comment prendre en charge une hypoglycémie légère (voir rubrique 3 : Si vous avez pris plus de Liprolog Mix25 que vous n'auriez dû).
- Si vous êtes **allergique** à l'insuline lispro ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament (mentionnés dans la rubrique 6).

Avertissements et précautions

- Si votre glycémie est bien contrôlée par votre insuline actuelle, vous pourriez ne pas ressentir les symptômes annonciateurs de l'hypoglycémie. Ces symptômes sont énumérés ultérieurement dans cette notice. Réfléchissez soigneusement à l'heure à laquelle vous prendrez vos repas, à la

fréquence et à l'intensité de vos exercices physiques. Vous devrez étroitement surveiller les niveaux de sucre dans votre sang grâce à des tests fréquents de votre glycémie.

- Quelques patients ayant présenté des hypoglycémies après passage d'une insuline animale à une insuline humaine ont rapporté que les symptômes annonciateurs d'hypoglycémie étaient moins prononcés ou différents de ceux provoqués par une insuline animale. En cas d'hypoglycémies fréquentes ou si vous avez des difficultés à les reconnaître, parlez-en avec votre médecin.
- Si vous répondez par l'AFFIRMATIVE à l'une des questions suivantes, informez-en votre médecin, pharmacien ou personnel infirmier.
 - 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 personnel infirmier. Le décalage horaire pourrait vous contraindre à modifier vos heures d'injection et de repas par rapport à vos heures habituelles.
- Certains patients avec un diabète de type II ancien et une maladie cardiaque ou un antécédent d'accident vasculaire cérébral, qui étaient traités avec la pioglitazone et l'insuline, ont développé une insuffisance cardiaque. Informez votre médecin le plus rapidement possible si vous avez des signes d'insuffisance cardiaque tels qu'un essoufflement inhabituel ou une augmentation rapide de poids ou un gonflement localisé (œdème).

Modifications cutanées au site d'injection

Il faut effectuer une rotation des sites d'injection pour prévenir des modifications cutanées telles que des grosseurs sous la peau. L'insuline risque de ne pas agir correctement si vous l'injectez dans une zone présentant des grosseurs (voir Comment utiliser Liprolog Mix25). Contactez votre médecin si vous injectez actuellement dans une zone présentant des grosseurs avant de commencer à injecter dans une autre zone. Votre médecin peut vous demander de contrôler votre glycémie de plus près et d'ajuster votre dose d'insuline ou celle de vos autres médicaments antidiabétiques.

Autres médicaments et Liprolog Mix25

Vos besoins en insuline peuvent être différents si vous prenez

- une pilule contraceptive,
- des corticostéroïdes,
- un traitement substitutif par hormones thyroïdiennes,
- des hypoglycémifiants oraux,
- de l'acide acétylsalicylique,
- des sulfamides antibactériens,
- de l'octréotide,
- des « bêta-2 stimulants » (ex. ritodrine, salbutamol ou terbutaline),
- des bêtabloquants ou
- certains antidépresseurs (inhibiteurs de la mono-amine oxydase ou inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine),
- du danazol,
- certains inhibiteurs de l'enzyme de conversion (ex. captopril, énalapril) et
- des antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II.

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

Grossesse et allaitement

Etes-vous enceinte ou l'envisagez-vous ? Allaitiez-vous ? Les besoins en insuline diminuent généralement durant les trois premiers mois de grossesse et augmentent au cours des six autres mois. Si vous allaitez, l'administration de votre insuline devra peut-être être adaptée ainsi que votre régime alimentaire.

Demandez conseil à votre médecin avant de prendre tout médicament.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Vos capacités de concentration et vos réflexes peuvent être diminués en cas d'hypoglycémie. Vous devez y penser dans toutes les situations où vous pourriez mettre votre vie en danger ou celle d'autres personnes, comme la conduite automobile ou l'utilisation de machines. Vous devez interroger votre médecin sur vos capacités à conduire si vous avez :

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

Liprolog Mix25 contient du sodium

Ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par dose, c'est-à-dire qu'il est essentiellement « sans sodium ».

3. Comment utiliser Liprolog Mix25

Les cartouches de 3 mL ne doivent être utilisées qu'avec des stylos Lilly de 3 mL et le stylo BerliPen® areo 3. Elles ne doivent pas être utilisées avec des stylos de 1,5 mL.

Vérifiez toujours la désignation et le type d'insuline figurant sur le conditionnement et l'étiquette de la cartouche délivrée par votre pharmacien. Assurez-vous que vous avez la forme de Liprolog Mix25 prescrite par votre médecin.

Veillez à toujours utiliser Liprolog Mix25 en suivant exactement les indications de votre médecin. Vérifiez auprès de votre médecin en cas de doute. Afin de prévenir la transmission éventuelle de maladies, chaque cartouche doit être uniquement utilisée par vous, même si l'aiguille fixée sur le dispositif d'administration est changée.

Posologie

- Vous devez normalement injecter Liprolog Mix25 dans les 15 minutes précédant ou suivant ou suivant un repas. Si besoin, vous pouvez pratiquer l'injection juste après le repas. Votre médecin vous aura avisé 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 (passage, par exemple, d'une insuline humaine ou animale à une présentation Liprolog) vous pouvez nécessiter un changement de dose. Ce changement peut être effectué lors de la première injection ou progressivement au cours de plusieurs semaines ou plusieurs mois.
- Injectez Liprolog Mix25 sous la peau. Ne l'administrez jamais par une autre voie d'administration. N'injectez jamais Liprolog Mix25 par voie intraveineuse.

Préparation de Liprolog Mix25

- Faites rouler la cartouche de Liprolog Mix25 10 fois entre les paumes de vos mains et renversez-la 10 fois à 180° immédiatement avant son utilisation, afin de remettre l'insuline en suspension jusqu'à ce qu'elle ait aspect uniformément trouble ou laiteux. Si tel n'est pas le cas, répéter la procédure ci-dessus jusqu'à ce que le contenu soit bien mélangé. Les cartouches contiennent une petite bille de remise en suspension pour faciliter le mélange. Ne pas agiter vigoureusement, car la formation d'une mousse pourrait gêner la mesure exacte de la dose. Examinez les cartouches régulièrement et ne pas les utiliser si la suspension présente des grumeaux visibles ou si des particules blanches restent collées au fond de la cartouche ou sur les parois, lui donnant un aspect givré. Vérifiez-le avant chaque injection.

Réglage du stylo

- Lavez-vous d'abord les mains. Désinfectez la membrane en caoutchouc de la cartouche.
- **Vous ne devez utiliser les cartouches de Liprolog Mix25 que dans des stylos d'insuline Lilly et le stylo BerliPen® areo 3. Assurez-vous que Liprolog ou les cartouches Lilly sont mentionnées dans la notice accompagnant votre stylo. Les cartouches de 3 mL ne s'adaptent qu'aux stylos de 3 mL.**

- Suivez les instructions jointes au stylo. Insérez la cartouche dans le stylo.
- Réglez la dose à 1 ou 2 unités. Tenez ensuite le stylo, l'aiguille pointant vers le haut, et donnez de petites tapes sur le côté du stylo pour que toutes les bulles présentes remontent à la surface. Le stylo pointant toujours vers le haut, appuyez sur le mécanisme d'injection. Continuez jusqu'à ce qu'une goutte de Liprolog Mix25 s'échappe de l'aiguille. Il peut persister quelques petites bulles d'air dans le stylo. Ces bulles sont inoffensives. Toutefois, si la taille des bulles est trop importante, l'injection de votre dose sera moins précise.

Injection de Liprolog Mix25

- Avant de procéder à l'injection, nettoyez la peau selon les instructions que l'on vous a données. 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 que vous avez injecté votre dose en totalité. Ne frottez 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.

Après l'injection

- Une fois l'injection terminée, retirez l'aiguille du stylo en utilisant le capuchon extérieur de l'aiguille. Cette opération permet de maintenir Liprolog Mix25 stérile et empêche les fuites. Elle empêche également tout retour d'air dans le stylo et le colmatage de l'aiguille. **Ne partagez pas vos aiguilles. Ne partagez pas votre stylo.** Remplacez le bouchon sur le stylo. Laissez la cartouche dans le stylo.

Injections ultérieures

- Avant chaque injection, choisissez 1 ou 2 unités et appuyez ensuite sur le mécanisme d'injection, le stylo pointant vers le haut, jusqu'à ce qu'une goutte de Liprolog Mix25 s'échappe de l'aiguille. Vous pouvez observer le volume restant de Liprolog Mix25 au moyen de l'échelle figurant sur le côté de la cartouche. La distance entre chaque repère de l'échelle représente 20 unités environ. Si le volume n'est pas suffisant pour répondre à vos besoins, changez la cartouche.

Ne mélangez aucune autre insuline dans une cartouche de Liprolog Mix25. N'utilisez plus la cartouche une fois vide.

Si vous avez pris plus de Liprolog Mix25 que vous n'auriez dû

Si vous avez pris plus de Liprolog Mix25 que vous n'auriez dû, un abaissement du taux de sucre dans le sang peut survenir. Vérifiez votre taux de sucre.

Si votre glycémie est basse (**hypoglycémie légère**), consommez des préparations glucosées, du sucre ou des boissons sucrées. Puis, consommez des fruits, des biscuits ou un sandwich selon les conseils de votre médecin et reposez-vous. Ceci vous permettra généralement de maîtriser une hypoglycémie légère ou un surdosage mineur d'insuline. En cas d'aggravation, si votre respiration est superficielle et si votre peau devient pâle, avisez-en immédiatement votre médecin. Une injection de glucagon peut traiter une hypoglycémie assez grave. Prenez du glucose ou du sucre après l'injection de glucagon. Si vous n'obtenez aucune réaction au glucagon, un traitement hospitalier sera nécessaire. Demandez à votre médecin des renseignements concernant le glucagon.

Si vous oubliez d'utiliser Liprolog Mix25

Si vous prenez moins de Liprolog Mix25 que vous n'auriez dû, une augmentation du taux de sucre dans le sang peut survenir. Vérifiez votre taux de sucre.

Si une hypoglycémie (abaissement du sucre dans le sang) ou une hyperglycémie (trop de sucre dans le sang) n'est pas traitée, il peut s'ensuivre des complications sérieuses telles que céphalées, nausées, vomissements, déshydratation, évanouissements, coma voire même décès (voir parties A et B de la rubrique 4 « Quels sont les effets indésirables éventuels »).

Trois recommandations simples pour éviter une hypoglycémie ou une hyperglycémie :

- Ayez toujours avec vous un stylo et des cartouches supplémentaires de Liprolog Mix25, au cas où vous perdriez ou endommageriez votre stylo ou vos cartouches.
- Ayez toujours avec vous un document indiquant que vous êtes diabétique.
- Ayez toujours du sucre avec vous.

Si vous arrêtez d'utiliser Liprolog Mix25

Si vous prenez moins de Liprolog que vous n'auriez dû, une augmentation du taux 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 ou à votre pharmacien.

4. Quels sont les effets indésirables éventuels?

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

L'allergie générale est rare ($\geq 1/10\ 000$ à $< 1/1\ 000$). En voici les symptômes :

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

Si vous pensez avoir ce type d'allergie à l'insuline avec Liprolog Mix25, consultez votre médecin immédiatement.

L'allergie locale est fréquente ($\geq 1/100$ à $< 1/10$). 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.

La lipodystrophie est peu fréquente ($\geq 1/1\ 000$ à $< 1/100$). Si vous injectez trop souvent votre insuline au même endroit, le tissu adipeux peut devenir soit plus mince (lipoatrophie), soit plus épais (lipohypertrophie). Des grosseurs sous la peau peuvent également être causées par l'accumulation d'une protéine appelée amyloïde (amyloïdose cutanée). L'insuline risque de ne pas agir correctement si vous l'injectez dans une zone présentant des grosseurs. Changez de site d'injection à chaque fois pour éviter de telles modifications cutanées.

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.

Déclaration des effets secondaires

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien. 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 décrit en Annexe V**. En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

Problèmes courants du diabète

A. Hypoglycémie

Hypoglycémie (abaissement du sucre dans le sang) signifie qu'il n'y a pas suffisamment de sucre dans le sang et peut être provoqué par :

- une dose trop élevée de Liprolog Mix25 ou d'une autre insuline ;
- le fait que vous sautiez ou retardiez vos repas ou changiez de régime alimentaire ;
- des exercices ou des activités intenses juste avant ou après un repas ;

- une infection ou une maladie (en particulier des diarrhées ou vomissements) ;
- des changements de vos besoins en insuline ; ou
- une insuffisance rénale ou hépatique en voie d'aggravation.

Les boissons alcoolisées ainsi que certains médicaments sont susceptibles d'influencer votre glycémie.

Les premiers symptômes de l'hypoglycémie apparaissent habituellement rapidement et comprennent :

- | | |
|-----------------------------|-------------------------|
| • fatigue | • accélération du pouls |
| • nervosité ou tremblements | • malaise |
| • maux de tête | • sueurs froides |

Lorsque vous n'êtes pas certain de votre capacité à en reconnaître les symptômes précurseurs, évitez toute situation, comme la conduite de véhicule, dans laquelle vous ou d'autres personnes pourraient être exposés à un risque du fait de votre hypoglycémie.

B. Hyperglycémie et acidocétose diabétique

Hyperglycémie (trop de sucre dans le sang) signifie que vous n'avez pas suffisamment d'insuline.

L'hyperglycémie peut être provoquée par le fait que :

- vous n'avez pas pris votre dose de Liprolog Mix25 ou d'une autre insuline ;
- vous prenez moins d'insuline que la dose prescrite par votre médecin ;
- votre alimentation dépasse de beaucoup les limites permises par votre régime alimentaire ;
- vous avez de la fièvre, une infection ou êtes en état de stress.

L'hyperglycémie peut entraîner une acidocétose diabétique. Les premiers symptômes se manifestent lentement sur plusieurs heures, voire plusieurs jours. Parmi ceux-ci, citons les suivants :

- | | |
|---------------------|---------------------------------|
| • somnolence | • absence d'appétit |
| • rougeur au visage | • odeur acétonique de l'haleine |
| • soif | • sensation de malaise |

Les symptômes graves sont une respiration difficile et un pouls rapide. **Consultez votre médecin immédiatement.**

C. 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.

5. Comment conserver Liprolog Mix25

Avant la première utilisation, conservez votre Liprolog Mix25 au réfrigérateur (entre 2 °C et 8 °C). Ne pas congeler.

Conservez votre cartouche en cours d'utilisation à température ambiante (entre 15 °C et 30 °C) et jetez-la après 28 jours. Ne pas exposer à une chaleur excessive ou au soleil. Ne laissez ni votre stylo ni vos cartouches en cours d'utilisation au réfrigérateur. Le stylo avec la cartouche à l'intérieur ne doit pas être conservé avec l'aiguille vissée dessus.

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

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

N'utilisez pas ce médicament si vous remarquez que la suspension présente des grumeaux visibles ou que des particules blanches restent collées au fond de la cartouche ou sur les parois, lui donnant un aspect givré. Vérifiez cela avant chaque injection.

Ne jetez aucun médicament au tout-à-l'égout ou 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. Contenu de l'emballage et autres informations

Ce que contient Liprolog Mix25 100 unités/mL, suspension injectable en cartouche

- La substance active est l'insuline lispro. L'insuline lispro est produite par « la technique de l'ADN recombinant ». Il s'agit d'une forme modifiée d'insuline humaine, donc différente des autres insulines humaines et animales. L'insuline humaine, à laquelle l'insuline lispro est étroitement apparentée, est une hormone naturelle produite par le pancréas.
- Les autres composants sont le sulfate de protamine, le métacrésol, le phénol, le glycérol, le phosphate disodique heptahydraté, l'oxyde de zinc et l'eau pour préparations injectables. L'hydroxyde de sodium ou l'acide chlorhydrique peuvent avoir été utilisés pour ajuster le pH.

Comment se présente Liprolog Mix25 100 unités/mL, suspension injectable en cartouche et contenu de l'emballage extérieur

Liprolog Mix25 100 unités/mL, suspension injectable est une suspension stérile de couleur blanche et contient 100 unités d'insuline lispro par millilitre (100 unités/mL) de suspension injectable. Liprolog Mix25 contient 25 % d'insuline lispro en solution dans l'eau et 75 % d'insuline lispro en suspension avec du sulfate de protamine. Chaque cartouche contient 300 unités (3 millilitres). Les cartouches sont conditionnées par boîtes de 5 ou 10 cartouches. Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché et fabricant

Liprolog Mix25 100 unités/mL suspension injectable en cartouche est fabriqué par :

- Lilly France SAS, Rue du Colonel Lilly, 67640 Fegersheim – France,
- Eli Lilly Italia S.p.A., Via Gramsci 731-733, 50019 Sesto Fiorentino, (FI) Italie.

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché est : Eli Lilly Nederland B.V., Orteliuslaan 1000, 3528 BD Utrecht, Pays-Bas.

Pour toute information complémentaire concernant ce médicament, veuillez prendre contact avec le représentant local du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché :

Belgique/België/Belgien

Eli Lilly Benelux S.A./N.V.
Tél/Tel: + 32-(0)2 548 84 84

Lietuva

Eli Lilly Lietuva
Tel. +370 (5) 2649600

България

ТП "Ели Лили Недерланд" Б.В. - България
тел. + 359 2 491 41 40

Luxembourg/Luxemburg

Eli Lilly Benelux S.A./N.V.
Tél/Tel: + 32-(0)2 548 84 84

Česká republika

ELI LILLY ČR, s.r.o.
Tel: + 420 234 664 111

Magyarország

Lilly Hungária Kft.
Tel: + 36 1 328 5100

Danmark

Eli Lilly Danmark A/S
Tlf.: +45 45 26 6000

Malta

Charles de Giorgio Ltd.
Tel: + 356 25600 500

Deutschland

Lilly Deutschland GmbH
Tel. + 49-(0) 6172 273 2222

Eesti

Eli Lilly Nederland B.V.
Tel: +372 6817 280

Ελλάδα

ΦΑΡΜΑΣΕΡΒ-ΛΙΛΛΥ Α.Ε.Β.Ε.
Τηλ: +30 210 629 4600

España

Lilly S.A.
Tel: + 34-91 663 50 00

France

Lilly France
Tél: +33-(0) 1 55 49 34 34

Hrvatska

Eli Lilly Hrvatska d.o.o.
Tel: +385 1 2350 999

Ireland

Eli Lilly and Company (Ireland) Limited
Tel: + 353-(0) 1 661 4377

Ísland

Icepharma hf.
Sími + 354 540 8000

Italia

Eli Lilly Italia S.p.A.
Tel: + 39- 055 42571

Κύπρος

Phadisco Ltd
Τηλ: +357 22 715000

Latvija

Eli Lilly (Suisse) S.A Pārstāvniecība Latvijā
Tel: +371 67364000

Nederland

Eli Lilly Nederland B.V.
Tel: + 31-(0) 30 60 25 800

Norge

Eli Lilly Norge A.S.
Tlf: + 47 22 88 18 00

Österreich

Eli Lilly Ges. m.b.H.
Tel: + 43-(0) 1 711 780

Polska

Eli Lilly Polska Sp. z o.o.
Tel: +48 22 440 33 00

Portugal

Lilly Portugal - Produtos Farmacêuticos, Lda
Tel: + 351-21-4126600

România

Eli Lilly România S.R.L.
Tel: + 40 21 4023000

Slovenija

Eli Lilly farmacevtska družba, d.o.o.
Tel: +386 (0) 1 580 00 10

Slovenská republika

Eli Lilly Slovakia s.r.o.
Tel: + 421 220 663 111

Suomi/Finland

Oy Eli Lilly Finland Ab
Puh/Tel: + 358-(0) 9 85 45 250

Sverige

Eli Lilly Sweden AB
Tel: + 46-(0) 8 7378800

La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est {MM/AAAA}.

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne du médicament <https://www.ema.europa.eu>.

Notice : Information de l'utilisateur

Liprolog Mix50 100 unités/mL, suspension injectable en cartouche insuline lispro

Veuillez lire attentivement cette notice avant d'utiliser ce médicament car elle contient des informations importantes pour vous.

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin ou votre pharmacien.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez pas à d'autres personnes. Il pourrait leur être nocif, même si les signes de leur maladie sont identiques aux vôtres.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.

Que contient cette notice?:

1. Qu'est-ce que Liprolog Mix50 et dans quels cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant d'utiliser Liprolog Mix50
3. Comment utiliser Liprolog Mix50
4. Quels sont les effets indésirables éventuels?
5. Comment conserver Liprolog Mix50
6. Contenu de l'emballage et autres informations

1. Qu'est-ce que Liprolog Mix50 et dans quels cas est-il utilisé

Liprolog Mix50 est utilisé dans le traitement du diabète. Liprolog Mix50 est une suspension pré mélangée. Son principe actif est l'insuline lispro. Liprolog Mix50 contient 50 % d'insuline lispro en solution dans l'eau ; son action est plus rapide que l'insuline humaine normale car la molécule d'insuline a été légèrement modifiée. Liprolog Mix50 contient 50 % d'insuline lispro en suspension avec du sulfate de protamine ; son action est donc prolongée.

Vous êtes diabétique lorsque votre pancréas ne produit pas suffisamment d'insuline pour réguler le niveau de glucose dans votre sang. Liprolog Mix50 remplace votre propre insuline et assure un contrôle du glucose à long terme. Son action est très rapide et dure plus longtemps que celle d'une insuline rapide. Vous utiliserez normalement Liprolog Mix50 dans les 15 minutes qui précèdent ou qui suivent un repas.

Votre médecin peut vous prescrire Liprolog Mix50 ainsi qu'une insuline d'action plus prolongée. Une notice spécifique accompagne cette autre insuline. Ne changez pas d'insuline sauf sur prescription de votre médecin. Observez la plus grande prudence si vous changez d'insuline.

2. Quelles sont les informations à connaître avant d'utiliser Liprolog Mix50

N'utilisez JAMAIS Liprolog Mix50

- Si vous estimez qu'une **hypoglycémie** (abaissement du sucre dans le sang) est imminente. Il est indiqué plus loin dans cette notice comment prendre en charge une hypoglycémie légère (voir rubrique 3 : Si vous avez pris plus de Liprolog Mix50 que vous n'auriez dû).
- Si vous êtes **allergique** à l'insuline lispro ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament (mentionnés dans la rubrique 6).

Avertissements et précautions

- Si votre glycémie est bien contrôlée par votre insuline actuelle, vous pourriez ne pas ressentir les symptômes annonciateurs de l'hypoglycémie. Ces symptômes sont énumérés ultérieurement dans cette notice. Réfléchissez soigneusement à l'heure à laquelle vous prendrez vos repas, à la

fréquence et à l'intensité de vos exercices physiques. Vous devrez étroitement surveiller les niveaux de sucre dans votre sang grâce à des tests fréquents de votre glycémie.

- Quelques patients ayant présenté des hypoglycémies après passage d'une insuline animale à une insuline humaine ont rapporté que les symptômes annonciateurs d'hypoglycémie étaient moins prononcés ou différents de ceux provoqués par une insuline animale. En cas d'hypoglycémies fréquentes ou si vous avez des difficultés à les reconnaître, parlez-en avec votre médecin.
- Si vous répondez par l'AFFIRMATIVE à l'une des questions suivantes, informez-en votre médecin, pharmacien ou personnel infirmier.
 - 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 personnel infirmier. Le décalage horaire pourrait vous contraindre à modifier vos heures d'injection et de repas par rapport à vos heures habituelles.
- Certains patients avec un diabète de type II ancien et une maladie cardiaque ou un antécédent d'accident vasculaire cérébral, qui étaient traités avec la pioglitazone et l'insuline, ont développé une insuffisance cardiaque. Informez votre médecin le plus rapidement possible si vous avez des signes d'insuffisance cardiaque tels qu'un essoufflement inhabituel ou une augmentation rapide de poids ou un gonflement localisé (œdème).

Modifications cutanées au site d'injection

Il faut effectuer une rotation des sites d'injection pour prévenir des modifications cutanées telles que des grosseurs sous la peau. L'insuline risque de ne pas agir correctement si vous l'injectez dans une zone présentant des grosseurs (voir Comment utiliser Liprolog Mix50). Contactez votre médecin si vous injectez actuellement dans une zone présentant des grosseurs avant de commencer à injecter dans une autre zone. Votre médecin peut vous demander de contrôler votre glycémie de plus près et d'ajuster votre dose d'insuline ou celle de vos autres médicaments antidiabétiques.

Autres médicaments et Liprolog Mix50

Vos besoins en insuline peuvent être différents si vous prenez

- une pilule contraceptive,
- des corticostéroïdes,
- un traitement substitutif par hormones thyroïdiennes,
- des hypoglycémifiants oraux,
- de l'acide acétylsalicylique,
- des sulfamides antibactériens,
- de l'octréotide,
- des « bêta-2 stimulants » (ex. ritodrine, salbutamol ou terbutaline),
- des bêtabloquants ou
- certains antidépresseurs (inhibiteurs de la mono-amine oxydase ou inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine),
- du danazol,
- certains inhibiteurs de l'enzyme de conversion (ex. captopril, énalapril) et
- des antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II.

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

Grossesse et allaitement

Etes-vous enceinte ou l'envisagez-vous ? Allaitiez-vous ? Les besoins en insuline diminuent généralement durant les trois premiers mois de grossesse et augmentent au cours des six autres mois. Si vous allaitez, l'administration de votre insuline devra peut-être être adaptée ainsi que votre régime alimentaire.

Demandez conseil à votre médecin avant de prendre tout médicament.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Vos capacités de concentration et vos réflexes peuvent être diminués en cas d'hypoglycémie. Vous devez y penser dans toutes les situations où vous pourriez mettre votre vie en danger ou celle d'autres personnes, comme la conduite automobile ou l'utilisation de machines. Vous devez interroger votre médecin sur vos capacités à conduire si vous avez :

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

Liprolog Mix50 contient du sodium

Ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par dose, c'est-à-dire qu'il est essentiellement « sans sodium ».

3. Comment utiliser Liprolog Mix50

Les cartouches de 3 mL ne doivent être utilisées qu'avec des stylos Lilly de 3 mL et le stylo BerliPen® areo 3. Elles ne doivent pas être utilisées avec des stylos de 1,5 mL.

Vérifiez toujours la désignation et le type d'insuline figurant sur le conditionnement et l'étiquette de la cartouche délivrée par votre pharmacien. Assurez-vous que vous avez la forme de Liprolog Mix50 prescrite par votre médecin.

Veillez à toujours utiliser Liprolog Mix50 en suivant exactement les indications de votre médecin. Vérifiez auprès de votre médecin en cas de doute. Afin de prévenir la transmission éventuelle de maladies, chaque cartouche doit être uniquement utilisée par vous, même si l'aiguille fixée sur le dispositif d'administration est changée.

Posologie

- Vous devez normalement injecter Liprolog Mix50 dans les 15 minutes précédant ou suivant un repas. Si besoin, vous pouvez pratiquer l'injection juste après le repas. Votre médecin vous aura avisé 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 (passage, par exemple, d'une insuline humaine ou animale à une présentation Liprolog) vous pouvez nécessiter un changement de dose. Ce changement peut être effectué lors de la première injection ou progressivement au cours de plusieurs semaines ou plusieurs mois.
- Injectez Liprolog Mix50 sous la peau. Ne l'administrez jamais par une autre voie d'administration. N'injectez jamais Liprolog Mix50 par voie intraveineuse.

Préparation de Liprolog Mix50

- Faites rouler la cartouche de Liprolog Mix50 10 fois entre les paumes de vos mains et renversez la 10 fois à 180° immédiatement avant son utilisation, afin de remettre l'insuline en suspension jusqu'à ce qu'elle ait aspect uniformément trouble ou laiteux. Si tel n'est pas le cas, répéter la procédure ci-dessus jusqu'à ce que le contenu soit bien mélangé. Les cartouches contiennent une petite bille de remise en suspension pour faciliter le mélange. Ne pas agiter vigoureusement, car la formation d'une mousse pourrait gêner la mesure exacte de la dose. Examinez les cartouches régulièrement et ne pas les utiliser si la suspension présente des grumeaux visibles ou si des particules blanches restent collées au fond de la cartouche ou sur les parois, lui donnant un aspect givré. Vérifiez-le avant chaque injection.

Réglage du stylo

- Lavez-vous d'abord les mains. Désinfectez la membrane en caoutchouc de la cartouche.
- **Vous ne devez utiliser les cartouches de Liprolog Mix50 que des stylos injecteurs Lilly et le stylo BerliPen® areo 3. Assurez-vous que Liprolog ou les cartouches Lilly sont mentionnées dans la notice accompagnant votre stylo. Les cartouches de 3 mL ne s'adaptent qu'aux stylos de 3 mL.**

- Suivez les instructions jointes au stylo. Insérez la cartouche dans le stylo.
- Réglez la dose à 1 ou 2 unités. Tenez ensuite le stylo, l'aiguille pointant vers le haut, et donnez de petites tapes sur le côté du stylo pour que toutes les bulles présentes remontent à la surface. Le stylo pointant toujours vers le haut, appuyez sur le mécanisme d'injection. Continuez jusqu'à ce qu'une goutte de Liprolog Mix50 s'échappe de l'aiguille. Il peut persister quelques petites bulles d'air dans le stylo. Ces bulles sont inoffensives. Toutefois, si la taille des bulles est trop importante, l'injection de votre dose sera moins précise.

Injection de Liprolog Mix50

- Avant de procéder à l'injection, nettoyez la peau selon les instructions que l'on vous a données. 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 que vous avez injecté votre dose en totalité. Ne frottez 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.

Après l'injection

- Une fois l'injection terminée, retirez l'aiguille du stylo en utilisant le capuchon extérieur de l'aiguille. Cette opération permet de maintenir Liprolog Mix50 stérile et empêche les fuites. Elle empêche également tout retour d'air dans le stylo et le colmatage de l'aiguille. **Ne partagez pas vos aiguilles. Ne partagez pas votre stylo.** Remplacez le bouchon sur le stylo. Laissez la cartouche dans le stylo.

Injections ultérieures

- Avant chaque injection, choisissez 1 ou 2 unités et appuyez ensuite sur le mécanisme d'injection, le stylo pointant vers le haut, jusqu'à ce qu'une goutte de Liprolog Mix50 s'échappe de l'aiguille. Vous pouvez observer le volume restant de Liprolog Mix50 au moyen de l'échelle figurant sur le côté de la cartouche. La distance entre chaque repère de l'échelle représente 20 unités environ. Si le volume n'est pas suffisant pour répondre à vos besoins, changez la cartouche.

Ne mélangez aucune autre insuline dans une cartouche de Liprolog Mix50. N'utilisez plus la cartouche une fois vide.

Si vous avez pris plus de Liprolog Mix50 que vous n'auriez dû

Si vous avez pris plus de Liprolog Mix50 que vous n'auriez dû, un abaissement du taux de sucre dans le sang peut survenir. Vérifiez votre taux de sucre.

Si votre glycémie est basse (**hypoglycémie légère**), consommez des préparations glucosées, du sucre ou des boissons sucrées. Puis, consommez des fruits, des biscuits ou un sandwich selon les conseils de votre médecin et reposez-vous. Ceci vous permettra généralement de maîtriser une hypoglycémie légère ou un surdosage mineur d'insuline. En cas d'aggravation, si votre respiration est superficielle et si votre peau devient pâle, avisez-en immédiatement votre médecin. Une injection de glucagon peut traiter une hypoglycémie assez grave. Prenez du glucose ou du sucre après l'injection de glucagon. Si vous n'obtenez aucune réaction au glucagon, un traitement hospitalier sera nécessaire. Demandez à votre médecin des renseignements concernant le glucagon.

Si vous oubliez d'utiliser Liprolog Mix50

Si vous prenez moins de Liprolog Mix50 que vous n'auriez dû, une augmentation du taux de sucre dans le sang peut survenir. Vérifiez votre taux de sucre.

Si une hypoglycémie (abaissement du sucre dans le sang) ou une hyperglycémie (trop de sucre dans le sang) n'est pas traitée, il peut s'ensuivre des complications sérieuses telles que céphalées, nausées, vomissements, déshydratation, évanouissements, coma voire même décès (voir parties A et B de la rubrique 4 « Quels sont les effets indésirables éventuels »).

Trois recommandations simples pour éviter une hypoglycémie ou une hyperglycémie :

- Ayez toujours avec vous un stylo et des cartouches supplémentaires de Liprolog Mix50, au cas où vous perdriez ou endommageriez votre stylo ou vos cartouches.
- Ayez toujours avec vous un document indiquant que vous êtes diabétique.
- Ayez toujours du sucre avec vous.

Si vous arrêtez d'utiliser Liprolog Mix50

Si vous prenez moins de Liprolog que vous n'auriez dû, une augmentation du taux 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 ou à votre pharmacien.

4. Quels sont les effets indésirables éventuels?

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

L'allergie générale est rare ($\geq 1/10\ 000$ à $< 1/1\ 000$). En voici les symptômes :

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

Si vous pensez avoir ce type d'allergie à l'insuline avec Liprolog Mix50, consultez votre médecin immédiatement.

L'allergie locale est fréquente ($\geq 1/100$ à $< 1/10$). 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.

La lipodystrophie est peu fréquente ($\geq 1/1\ 000$ à $< 1/100$). Si vous injectez trop souvent votre insuline au même endroit, le tissu adipeux peut devenir soit plus mince (lipoatrophie), soit plus épais (lipohypertrophie). Des grosseurs sous la peau peuvent également être causées par l'accumulation d'une protéine appelée amyloïde (amyloïdose cutanée). L'insuline risque de ne pas agir correctement si vous l'injectez dans une zone présentant des grosseurs. Changez de site d'injection à chaque fois pour éviter de telles modifications cutanées.

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.

Déclaration des effets secondaires

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien. 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 décrit en Annexe V**. En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

Problèmes courants du diabète

A. Hypoglycémie

Hypoglycémie (abaissement du sucre dans le sang) signifie qu'il n'y a pas suffisamment de sucre dans le sang et peut être provoquée par :

- une dose trop élevée de Liprolog Mix50 ou d'une autre insuline ;
- le fait que vous sautiez ou retardiez vos repas ou changiez de régime alimentaire ;
- des exercices ou des activités intenses juste avant ou après un repas ;

- une infection ou une maladie (en particulier des diarrhées ou vomissements) ;
- des changements de vos besoins en insuline ; ou
- une insuffisance rénale ou hépatique en voie d'aggravation.

Les boissons alcoolisées ainsi que certains médicaments sont susceptibles d'influencer votre glycémie.

Les premiers symptômes de l'hypoglycémie apparaissent habituellement rapidement et comprennent :

- fatigue
- nervosité ou tremblements
- maux de tête
- accélération du pouls
- malaise
- sueurs froides

Lorsque vous n'êtes pas certain de votre capacité à en reconnaître les symptômes précurseurs, évitez toute situation, comme la conduite de véhicule, dans laquelle vous ou d'autres personnes pourraient être exposés à un risque du fait de votre hypoglycémie.

B. Hyperglycémie et acidocétose diabétique

Hyperglycémie (trop de sucre dans le sang) signifie que vous n'avez pas suffisamment d'insuline.

L'hyperglycémie peut être provoquée par le fait que :

- vous n'avez pas pris votre dose de Liprolog Mix50 ou d'une autre insuline ;
- vous prenez moins d'insuline que la dose prescrite par votre médecin ;
- votre alimentation dépasse de beaucoup les limites permises par votre régime alimentaire ;
- vous avez de la fièvre, une infection ou êtes en état de stress.

L'hyperglycémie peut entraîner une acidocétose diabétique. Les premiers symptômes se manifestent lentement sur plusieurs heures, voire plusieurs jours. Parmi ceux-ci, citons les suivants :

- somnolence
- rougeur au visage
- soif
- absence d'appétit
- odeur acétonique de l'haleine
- sensation de malaise

Les symptômes graves sont une respiration difficile et un pouls rapide. **Consultez votre médecin immédiatement.**

C. 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.

5. Comment conserver Liprolog Mix50

Avant la première utilisation, conservez votre Liprolog Mix50 au réfrigérateur (entre 2 °C et 8 °C). Ne pas congeler.

Conservez votre cartouche en cours d'utilisation à température ambiante (entre 15 °C et 30 °C) et jetez-la après 28 jours. Ne pas exposer à une chaleur excessive ou au soleil. Ne laissez ni votre stylo ni vos cartouches en cours d'utilisation au réfrigérateur. Le stylo avec la cartouche à l'intérieur ne doit pas être conservé avec l'aiguille vissée dessus.

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

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

N'utilisez pas ce médicament si vous remarquez que la suspension présente des grumeaux visibles ou que des particules blanches restent collées au fond de la cartouche ou sur les parois, lui donnant un aspect givré. Vérifiez cela avant chaque injection.

Ne jetez aucun médicament au tout-à-l'égout ou 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. Contenu de l'emballage et autres informations

Ce que contient Liprolog Mix50 100 unités/mL, suspension injectable en cartouche

- La substance active est l'insuline lispro. L'insuline lispro est produite par « la technique de l'ADN recombinant ». Il s'agit d'une forme modifiée d'insuline humaine, donc différente des autres insulines humaines et animales. L'insuline humaine, à laquelle l'insuline lispro est étroitement apparentée, est une hormone naturelle produite par le pancréas.
- Les autres composants sont le sulfate de protamine, le métacrésol, le phénol, le glycérol, le phosphate disodique heptahydraté, l'oxyde de zinc et l'eau pour préparations injectables. L'hydroxyde de sodium ou l'acide chlorhydrique peuvent avoir été utilisés pour ajuster le pH.

Comment se présente Liprolog Mix50 100 unités/mL, suspension injectable en cartouche et contenu de l'emballage extérieur

Liprolog Mix50 100 unités/mL, suspension injectable est une suspension stérile de couleur blanche et contient 100 unités d'insuline lispro par millilitre (100 unités/mL) de suspension injectable. Liprolog Mix50 contient 50 % d'insuline lispro en solution dans l'eau et 50 % d'insuline lispro en suspension avec du sulfate de protamine. Chaque cartouche contient 300 unités (3 millilitres). Les cartouches sont conditionnées par boîtes de 5 ou 10 cartouches. Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché et fabricant

Liprolog Mix50 100 unités/mL suspension injectable en cartouche est fabriqué par :

- Lilly France SAS, Rue du Colonel Lilly, 67640 Fegersheim – France,
- Eli Lilly Italia S.p.A., Via Gramsci 731-733, 50019 Sesto Fiorentino, (FI) Italie.

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché est : Eli Lilly Nederland B.V., Orteliuslaan 1000, 3528 BD Utrecht, Pays-Bas.

Pour toute information complémentaire concernant ce médicament, veuillez prendre contact avec le représentant local du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché :

Belgique/België/Belgien

Eli Lilly Benelux S.A./N.V.
Tél/Tel: + 32-(0)2 548 84 84

Lietuva

Eli Lilly Lietuva
Tel. +370 (5) 2649600

България

ТП "Ели Лили Недерланд" Б.В. - България
тел. + 359 2 491 41 40

Luxembourg/Luxemburg

Eli Lilly Benelux S.A./N.V.
Tél/Tel: + 32-(0)2 548 84 84

Česká republika

ELI LILLY ČR, s.r.o.
Tel: + 420 234 664 111

Magyarország

Lilly Hungária Kft.
Tel: + 36 1 328 5100

Danmark

Eli Lilly Danmark A/S
Tlf.: +45 45 26 6000

Malta

Charles de Giorgio Ltd.
Tel: + 356 25600 500

Deutschland

Lilly Deutschland GmbH
Tel. + 49-(0) 6172 273 2222

Eesti

Eli Lilly Nederland B.V.
Tel: +372 6817 280

Ελλάδα

ΦΑΡΜΑΣΕΡΒ-ΛΙΛΛΥ Α.Ε.Β.Ε.
Τηλ: +30 210 629 4600

España

Lilly S.A.
Tel: + 34-91 663 50 00

France

Lilly France
Tél: +33-(0) 1 55 49 34 34

Hrvatska

Eli Lilly Hrvatska d.o.o.
Tel: +385 1 2350 999

Ireland

Eli Lilly and Company (Ireland) Limited
Tel: + 353-(0) 1 661 4377

Ísland

Icepharma hf.
Sími + 354 540 8000

Italia

Eli Lilly Italia S.p.A.
Tel: + 39- 055 42571

Κύπρος

Phadisco Ltd
Τηλ: +357 22 715000

Latvija

Eli Lilly (Suisse) S.A Pārstāvniecība Latvijā
Tel: +371 67364000

Nederland

Eli Lilly Nederland B.V.
Tel: + 31-(0) 30 60 25 800

Norge

Eli Lilly Norge A.S.
Tlf: + 47 22 88 18 00

Österreich

Eli Lilly Ges. m.b.H.
Tel: + 43-(0) 1 711 780

Polska

Eli Lilly Polska Sp. z o.o.
Tel: +48 22 440 33 00

Portugal

Lilly Portugal - Produtos Farmacêuticos, Lda
Tel: + 351-21-4126600

România

Eli Lilly România S.R.L.
Tel: + 40 21 4023000

Slovenija

Eli Lilly farmacevtska družba, d.o.o.
Tel: +386 (0) 1 580 00 10

Slovenská republika

Eli Lilly Slovakia s.r.o.
Tel: + 421 220 663 111

Suomi/Finland

Oy Eli Lilly Finland Ab
Puh/Tel: + 358-(0) 9 85 45 250

Sverige

Eli Lilly Sweden AB
Tel: + 46-(0) 8 7378800

La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est {MM/AAAA}.

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne du médicament <https://www.ema.europa.eu>.

Notice : Information de l'utilisateur

Liprolog 100 unités/mL KwikPen, solution injectable en stylo pré-rempli insuline lispro

Chaque stylo KwikPen délivre de 1 à 60 unités par paliers de 1 unité.

Veillez lire attentivement cette notice avant d'utiliser ce médicament car elle contient des informations importantes pour vous.

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin ou votre pharmacien.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez pas à d'autres personnes. Il pourrait leur être nocif, même si les signes de leur maladie sont identiques aux vôtres.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.

Que contient cette notice?:

1. Qu'est-ce que Liprolog KwikPen et dans quels cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant d'utiliser Liprolog KwikPen
3. Comment utiliser Liprolog KwikPen
4. Quels sont les effets indésirables éventuels?
5. Comment conserver Liprolog KwikPen
6. Contenu de l'emballage et autres informations

1. Qu'est-ce que Liprolog KwikPen et dans quels cas est-il utilisé

Liprolog KwikPen est utilisé dans le traitement du diabète. Son action est plus rapide que l'insuline humaine normale car la molécule d'insuline a été légèrement modifiée.

Vous êtes diabétique lorsque votre pancréas ne produit pas suffisamment d'insuline pour réguler le niveau de glucose dans votre sang. Liprolog remplace votre propre insuline et assure un contrôle du glucose à long terme. Son action est très rapide et plus courte que celle d'une insuline rapide (2 à 5 h). Vous utiliserez normalement Liprolog 15 minutes avant ou après un repas.

Votre médecin peut vous prescrire Liprolog KwikPen ainsi qu'une insuline d'action plus prolongée. Une notice spécifique accompagne cette autre insuline. Ne changez pas d'insuline sauf sur prescription de votre médecin. Observez la plus grande prudence si vous changez d'insuline.

Liprolog convient aux adultes et aux enfants.

Le stylo KwikPen est un stylo jetable pré-rempli contenant 3 mL (300 unités, 100 unités/mL) d'insuline lispro. Un stylo KwikPen contient plusieurs doses d'insuline. Le stylo KwikPen sélectionne 1 unité à la fois. **Le nombre d'unités s'affiche dans la fenêtre de lecture, vérifiez-le toujours avant votre injection.** Vous pouvez vous injecter de 1 à 60 unités en une seule injection. **Si votre dose est supérieure à 60 unités, vous devrez vous faire plus d'une injection.**

2. Quelles sont les informations à connaître avant d'utiliser Liprolog KwikPen

N'utilisez JAMAIS Liprolog KwikPen

- Si vous estimez qu'une **hypoglycémie** (abaissement du sucre dans le sang) est imminente. Il est indiqué plus loin dans cette notice comment prendre en charge une hypoglycémie légère (voir rubrique 3 : Si vous avez pris plus de Liprolog que vous n'auriez dû).
- Si vous êtes **allergique** à l'insuline lispro ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament (mentionnés dans la rubrique 6).

Avertissements et précautions

- Si votre glycémie est bien contrôlée par votre insuline actuelle, vous pourriez ne pas ressentir les symptômes annonciateurs de l'hypoglycémie. Ces symptômes sont énumérés ultérieurement dans cette notice. Réfléchissez soigneusement à l'heure à laquelle vous prendrez vos repas, à la fréquence et à l'intensité de vos exercices physiques. Vous devez étroitement surveiller les niveaux de sucre dans votre sang grâce à des tests fréquents de votre glycémie.
- Quelques patients ayant présenté des hypoglycémies après passage d'une insuline animale à une insuline humaine ont rapporté que les symptômes annonciateurs d'hypoglycémie étaient moins prononcés ou différents de ceux provoqués par une insuline animale. En cas d'hypoglycémies fréquentes ou si vous avez des difficultés à les reconnaître, parlez-en avec votre médecin.
- Si vous répondez par l'AFFIRMATIVE à l'une des questions suivantes, informez-en votre médecin, pharmacien ou personnel infirmier.
 - 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 personnel infirmier. Le décalage horaire pourrait vous contraindre à modifier vos heures d'injection et de repas par rapport à vos heures habituelles.
- Certains patients avec un diabète de type II ancien et une maladie cardiaque ou un antécédent d'accident vasculaire cérébral, qui étaient traités avec la pioglitazone et l'insuline, ont développé une insuffisance cardiaque. Informez votre médecin le plus rapidement possible si vous avez des signes d'insuffisance cardiaque tels qu'un essoufflement inhabituel ou une augmentation rapide de poids ou un gonflement localisé (œdème).
- Il est déconseillé aux personnes aveugles ou malvoyantes d'utiliser ce stylo sans se faire aider par une personne formée à l'utilisation du stylo.

Modifications cutanées au site d'injection

Il faut effectuer une rotation des sites d'injection pour prévenir des modifications cutanées telles que des grosseurs sous la peau. L'insuline risque de ne pas agir correctement si vous l'injectez dans une zone présentant des grosseurs (voir Comment utiliser Liprolog KwikPen). Contactez votre médecin si vous injectez actuellement dans une zone présentant des grosseurs avant de commencer à injecter dans une autre zone. Votre médecin peut vous demander de contrôler votre glycémie de plus près et d'ajuster votre dose d'insuline ou celle de vos autres médicaments antidiabétiques.

Autres médicaments et Liprolog KwikPen

Vos besoins en insuline peuvent être différents si vous prenez

- une pilule contraceptive,
- des corticostéroïdes,
- un traitement substitutif par hormones thyroïdiennes,
- des hypoglycémifiants oraux,
- de l'acide acétylsalicylique,
- des sulfamides antibactériens,
- de l'octréotide,
- des « bêta-2 stimulants » (ex. ritodrine, salbutamol ou terbutaline),
- des bêtabloquants ou
- certains antidépresseurs (inhibiteurs de la mono-amine oxydase ou inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine),
- du danazol,
- certains inhibiteurs de l'enzyme de conversion (ex. captopril, énalapril) et
- des antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II.

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

Grossesse et allaitement

Etes-vous enceinte ou l'envisagez-vous ? Allaitiez-vous ? Les besoins en insuline diminuent généralement durant les trois premiers mois de grossesse et augmentent au cours des six autres mois. Si vous allaitez, l'administration de votre insuline devra peut-être être adaptée ainsi que votre régime alimentaire.

Demandez conseil à votre médecin avant de prendre tout médicament.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Vos capacités de concentration et vos réflexes peuvent être diminués en cas d'hypoglycémie. Vous devez y penser dans toutes les situations où vous pourriez mettre votre vie en danger ou celle d'autres personnes, comme la conduite automobile ou l'utilisation de machines. Vous devez interroger votre médecin sur vos capacités à conduire si vous avez :

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

Liprolog KwikPen contient du sodium

Ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par dose, c'est-à-dire qu'il est essentiellement « sans sodium ».

3. Comment utiliser Liprolog KwikPen

Vérifiez toujours la désignation et le type d'insuline figurant sur le conditionnement et sur l'étiquette du stylo délivré par votre pharmacien. Assurez-vous que vous avez le stylo Liprolog KwikPen prescrit par votre médecin.

Veillez à toujours utiliser Liprolog KwikPen en suivant exactement les indications de votre médecin. Vérifiez auprès de votre médecin en cas de doute. Afin de prévenir la transmission éventuelle de maladies, chaque stylo doit être uniquement utilisé par vous, même si l'aiguille est changée.

Posologie

- Vous devez normalement injecter Liprolog dans les 15 minutes précédant ou suivant un repas. Si besoin, vous pouvez pratiquer l'injection juste après le repas. Votre médecin vous aura avisé 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 (par exemple, passage d'une insuline humaine ou animale à une présentation Liprolog), vous pouvez nécessiter un changement de dose. Ce changement peut être effectué lors de la première injection ou progressivement sur plusieurs semaines ou plusieurs premiers mois.
- Liprolog KwikPen convient uniquement pour des injections sous-cutanées. Si vous avez besoin d'injecter votre insuline par une autre voie, parlez-en à votre médecin.

Préparation de Liprolog KwikPen

- Liprolog est une solution et 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 toutes particules. Vérifiez-le avant chaque injection.

Réglage du stylo (consultez votre manuel d'utilisation)

- Lavez-vous d'abord les mains.
- Lisez les instructions pour l'utilisation de votre stylo à insuline pré-rempli et suivez-les attentivement. En voici quelques-unes :
- Utilisez une aiguille propre (les aiguilles ne sont pas fournies).
- Purgez votre stylo KwikPen avant chaque utilisation. La purge permet de vérifier que l'insuline sort et permet de chasser les bulles d'air de votre stylo KwikPen. Il peut persister quelques

petites bulles d'air, sans conséquence, dans le stylo. Toutefois, si la taille des bulles est trop importante, la dose injectée pourrait être moins précise.

Injection de Liprolog

- Avant de procéder à l'injection, nettoyez la peau selon les instructions que l'on vous a données. 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 que vous avez injecté votre dose en totalité. Ne frottez 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. Quel que soit le site d'injection utilisé, les bras, les cuisses, les fesses ou l'abdomen, Liprolog agira toujours plus rapidement que l'insuline humaine rapide.
- Vous ne devez pas utiliser Liprolog par voie intraveineuse. Injectez Liprolog comme votre médecin ou votre personnel infirmier vous l'a appris. Seul votre médecin peut administrer Liprolog par voie intraveineuse. Il le fera seulement dans certaines circonstances telles qu'une opération chirurgicale ou si vous êtes malade et que votre taux de glucose est trop élevé.

Après l'injection

- Une fois l'injection terminée, dévissez l'aiguille du stylo KwikPen en utilisant le capuchon extérieur de l'aiguille. Cette opération permet de maintenir l'insuline stérile et empêche les fuites. Elle empêche également toute entrée d'air dans le stylo et l'obstruction de l'aiguille. **Ne partagez pas vos aiguilles. Ne partagez pas votre stylo.** Replacez le capuchon sur votre stylo.

Injections ultérieures

- Lors de chaque utilisation du stylo KwikPen, vous devez utiliser une nouvelle aiguille. Avant chaque injection, chassez les bulles d'air. Vous pouvez vous assurer de la quantité d'insuline restante en tenant le stylo KwikPen l'aiguille pointée vers le haut. L'échelle qui figure sur la cartouche donne une indication du nombre d'unités restantes.
- Ne mélangez aucune autre insuline dans votre stylo jetable. N'utilisez plus le stylo KwikPen lorsqu'il est vide. Éliminez votre stylo selon les recommandations des professionnels de santé.

Utilisation de Liprolog dans une pompe à insuline

Le stylo KwikPen convient uniquement pour des injections sous-cutanées. N'utilisez pas le stylo pour administrer Liprolog par une autre voie d'administration. Si cela est nécessaire, d'autres présentations de Liprolog 100 unités/mL sont disponibles. Si besoin, parlez-en avec votre médecin.

Si vous avez pris plus de Liprolog que vous n'auriez dû

Si vous avez pris plus de Liprolog que vous n'auriez dû, un abaissement du taux de sucre dans le sang peut survenir. Vérifiez votre taux de sucre.

Si votre glycémie est basse (**hypoglycémie légère**), consommez des préparations glucosées, du sucre ou des boissons sucrées. Puis, consommez des fruits, des biscuits ou un sandwich selon les conseils de votre médecin et reposez-vous. Ceci vous permettra généralement de maîtriser une hypoglycémie légère ou un surdosage mineur d'insuline. En cas d'aggravation, si votre respiration est superficielle et si votre peau devient pâle, avisez-en immédiatement votre médecin. Une injection de glucagon peut traiter une hypoglycémie assez grave. Prenez du glucose ou du sucre après l'injection de glucagon. Si vous n'obtenez aucune réaction au glucagon, un traitement hospitalier sera nécessaire. Demandez à votre médecin des renseignements concernant le glucagon.

Si vous oubliez d'utiliser Liprolog

Si vous prenez moins de Liprolog que vous n'auriez dû, une augmentation du taux de sucre dans le sang peut survenir. Vérifiez votre taux de sucre.

Si une hypoglycémie (pas assez de sucre dans le sang) ou une hyperglycémie (trop de sucre dans le sang) n'est pas traitée, il peut s'ensuivre des complications sérieuses telles que céphalées, nausées, vomissements, déshydratation, évanouissements, coma voire même décès (voir parties A et B de la rubrique 4 « Quels sont les effets indésirables éventuels »).

Trois recommandations simples pour éviter une hypoglycémie ou une hyperglycémie :

- Ayez toujours avec vous des seringues et un flacon de Liprolog supplémentaire ou un stylo de rechange et des cartouches supplémentaires, au cas où vous perdriez ou endommageriez votre stylo Liprolog KwikPen.
- Ayez toujours avec vous un document indiquant que vous êtes diabétique.
- Ayez toujours du sucre avec vous.

Si vous arrêtez d'utiliser Liprolog

Si vous prenez moins de Liprolog que vous n'auriez dû, une augmentation du taux 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 ou à votre pharmacien.

4. Quels sont les effets indésirables éventuels?

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

L'allergie générale est rare ($\geq 1/10\ 000$ à $< 1/1\ 000$). En voici les symptômes :

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

Si vous pensez avoir ce type d'allergie à l'insuline avec Liprolog, consultez votre médecin immédiatement.

L'allergie locale est fréquente ($\geq 1/100$ à $< 1/10$). Elle peut se manifester par une rougeur, un œdème et des démangeaisons au point d'injection. Cette réaction disparaît habituellement en quelques jours voire quelques semaines. Consultez votre médecin si ceci vous arrive.

La lipodystrophie est peu fréquente ($\geq 1/1\ 000$ à $< 1/100$). Si vous injectez trop souvent votre insuline au même endroit, le tissu adipeux peut devenir soit plus mince (lipoatrophie), soit plus épais (lipohypertrophie). Des grosseurs sous la peau peuvent également être causées par l'accumulation d'une protéine appelée amyloïde (amyloïdose cutanée). L'insuline risque de ne pas agir correctement si vous l'injectez dans une zone présentant des grosseurs. Changez de site d'injection à chaque fois pour éviter de telles modifications cutanées.

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.

Déclaration des effets secondaires

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien. 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 décrit en Annexe V**. En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

Problèmes courants du diabète

A. Hypoglycémie

Hypoglycémie (pas assez de sucre dans le sang) signifie qu'il n'y a pas suffisamment de sucre dans le sang et peut être provoquée par :

- une dose trop élevée de Liprolog ou d'une autre insuline ;
- le fait que vous sautiez ou retardiez vos repas ou changiez de régime alimentaire ;

- des exercices ou des activités intenses juste avant ou après un repas ;
- une infection ou une maladie (en particulier des diarrhées ou vomissements) ;
- des changements de vos besoins en insuline ; ou
- une insuffisance rénale ou hépatique en voie d'aggravation ;

Les boissons alcoolisées ainsi que certains médicaments sont susceptibles d'influencer votre glycémie.

Les premiers symptômes de l'hypoglycémie apparaissent habituellement rapidement et comprennent :

- fatigue
- nervosité ou tremblements
- maux de tête
- accélération du pouls
- malaise
- sueurs froides

Lorsque vous n'êtes pas certain de votre capacité à en reconnaître les symptômes précurseurs, évitez toute situation, comme la conduite de véhicule, dans laquelle vous ou d'autres personnes pourraient être exposées à un risque du fait de votre hypoglycémie.

B. Hyperglycémie et acidocétose diabétique

Hyperglycémie (trop de sucre dans le sang) signifie que vous n'avez pas suffisamment d'insuline.

L'hyperglycémie peut être provoquée par le fait que :

- vous n'avez pas pris votre dose de Liprolog ou d'une autre insuline ;
- vous prenez moins d'insuline que la dose prescrite par votre médecin ;
- votre alimentation dépasse de beaucoup les limites permises par votre régime alimentaire ;
- vous avez de la fièvre, une infection ou êtes en état de stress.

L'hyperglycémie peut entraîner une acidocétose diabétique. Les premiers symptômes se manifestent lentement. Parmi ceux-ci, citons les suivants :

- somnolence
- rougeur au visage
- soif
- absence d'appétit
- odeur acétonique de l'haleine
- sensation de malaise

Les symptômes graves sont une respiration difficile et un pouls rapide. **Consultez votre médecin immédiatement.**

C. 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.

5. Comment conserver Liprolog KwikPen

Avant la première utilisation, conservez votre Liprolog KwikPen au réfrigérateur (entre 2 °C et 8 °C). Ne pas congeler.

Conservez votre Liprolog KwikPen en cours d'utilisation à température ambiante (entre 15 °C et 30 °C) et jetez-le après 28 jours. Ne pas exposer à une chaleur excessive ou au soleil. Ne laissez pas votre stylo KwikPen en cours d'utilisation au réfrigérateur. Le stylo KwikPen ne doit pas être conservé avec l'aiguille vissée dessus.

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

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

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

Ne jetez aucun médicament au tout-à-l'égout ou 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. Contenu de l'emballage et autres informations

Ce que contient Liprolog 100 unités/mL KwikPen, solution injectable

- La substance active est l'insuline lispro. L'insuline lispro est produite par « la technique de l'ADN recombinant ». Il s'agit d'une forme modifiée d'insuline humaine, donc différente des autres insulines humaines et animales. L'insuline humaine, à laquelle l'insuline lispro est étroitement apparentée, est une hormone naturelle produite par le pancréas.
- Les autres composants sont: le métacrésol, le glycérol, le phosphate disodique heptahydraté, l'oxyde de zinc et l'eau pour préparations injectables. L'hydroxyde de sodium ou l'acide chlorhydrique peuvent avoir été utilisés pour ajuster le pH.

Comment se présente Liprolog KwikPen et contenu de son emballage extérieur

Liprolog 100 unités/mL KwikPen, solution injectable est une solution aqueuse, stérile, transparente, incolore et contient 100 unités d'insuline lispro par millilitre (100 unités/mL) de solution injectable. Chaque Liprolog KwikPen contient 300 unités (3 millilitres). Les stylos Liprolog KwikPen sont conditionnés par boîte de 5 stylos pré-remplis ou en emballage multiple de 2 x 5 stylos pré-remplis. Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées. Liprolog contenu dans ce stylo est le même produit que celui contenu dans les cartouches individuelles de Liprolog. Le stylo contient simplement une cartouche incorporée. Vous ne pouvez plus utiliser le stylo pré-rempli lorsqu'il est vide.

Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché et fabricant

Liprolog 100 unités/mL KwikPen, solution injectable est fabriqué par :

- Lilly France SAS, Rue du Colonel Lilly, 67640 Fegersheim, France,
- Eli Lilly Italia S.p.A., Via Gramsci 731-733, 50019 Sesto Fiorentino, (FI) Italie.

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché est : Eli Lilly Nederland B.V., Orteliuslaan 1000, 3528 BD Utrecht, Pays-Bas.

Pour toute information complémentaire concernant ce médicament, veuillez prendre contact avec le représentant local du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché :

Belgique/België/Belgien

Eli Lilly Benelux S.A./N.V.
Tél/Tel: + 32-(0)2 548 84 84

Lietuva

Eli Lilly Lietuva
Tel. +370 (5) 2649600

България

ТП "Ели Лили Недерланд" Б.В. - България
тел. + 359 2 491 41 40

Luxembourg/Luxemburg

Eli Lilly Benelux S.A./N.V.
Tél/Tel: + 32-(0)2 548 84 84

Česká republika

ELI LILLY ČR, s.r.o.
Tel: + 420 234 664 111

Magyarország

Lilly Hungária Kft.
Tel: + 36 1 328 5100

Danmark

Eli Lilly Danmark A/S
Tlf.: +45 45 26 6000

Malta

Charles de Giorgio Ltd.
Tel: + 356 25600 500

Deutschland

Lilly Deutschland GmbH
Tel. + 49-(0) 6172 273 2222

Eesti

Eli Lilly Nederland B.V.
Tel: +372 6817 280

Ελλάδα

ΦΑΡΜΑΣΕΡΒ-ΛΙΛΛΥ Α.Ε.Β.Ε.
Τηλ: +30 210 629 4600

España

Lilly S.A.
Tel: + 34-91 663 50 00

France

Lilly France
Tél: +33-(0) 1 55 49 34 34

Hrvatska

Eli Lilly Hrvatska d.o.o.
Tel: +385 1 2350 999

Ireland

Eli Lilly and Company (Ireland) Limited
Tel: + 353-(0) 1 661 4377

Ísland

Icepharma hf.
Sími + 354 540 8000

Italia

Eli Lilly Italia S.p.A.
Tel: + 39- 055 42571

Κύπρος

Phadisco Ltd
Τηλ: +357 22 715000

Latvija

Eli Lilly (Suisse) S.A Pārstāvniecība Latvijā
Tel: +371 67364000

Nederland

Eli Lilly Nederland B.V.
Tel: + 31-(0) 30 60 25 800

Norge

Eli Lilly Norge A.S.
Tlf: + 47 22 88 18 00

Österreich

Eli Lilly Ges. m.b.H.
Tel: + 43-(0) 1 711 780

Polska

Eli Lilly Polska Sp. z o.o.
Tel: +48 22 440 33 00

Portugal

Lilly Portugal - Produtos Farmacêuticos, Lda
Tel: + 351-21-4126600

România

Eli Lilly România S.R.L.
Tel: + 40 21 4023000

Slovenija

Eli Lilly farmacevtska družba, d.o.o.
Tel: +386 (0) 1 580 00 10

Slovenská republika

Eli Lilly Slovakia s.r.o.
Tel: + 421 220 663 111

Suomi/Finland

Oy Eli Lilly Finland Ab
Puh/Tel: + 358-(0) 9 85 45 250

Sverige

Eli Lilly Sweden AB
Tel: + 46-(0) 8 7378800

La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est {MM/AAAA}.

MANUEL D'UTILISATION.

Voir le manuel d'utilisation inséré plus loin dans la notice.

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne du médicament <https://www.ema.europa.eu>.

Notice : Information de l'utilisateur

Liprolog Mix25 100 unités/mL KwikPen, suspension injectable en stylo pré-rempli insuline lispro

Chaque stylo KwikPen délivre de 1 à 60 unités par paliers de 1 unité.

Veillez lire attentivement cette notice avant d'utiliser ce médicament car elle contient des informations importantes pour vous.

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin ou votre pharmacien.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez pas à d'autres personnes. Il pourrait leur être nocif, même si les signes de leur maladie sont identiques aux vôtres.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.

Que contient cette notice?:

1. Qu'est-ce que Liprolog Mix25 KwikPen et dans quels cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant d'utiliser Liprolog Mix25 KwikPen
3. Comment utiliser Liprolog Mix25 KwikPen
4. Quels sont les effets indésirables éventuels?
5. Comment conserver Liprolog Mix25 KwikPen
6. Contenu de l'emballage et autres informations

1. Qu'est-ce que Liprolog Mix25 KwikPen et dans quels cas est-il utilisé

Liprolog Mix25 KwikPen est utilisé dans le traitement du diabète. C'est une suspension pré-mélangée. Son principe actif est l'insuline lispro. Liprolog Mix25 P KwikPen contient 25 % d'insuline lispro en solution dans l'eau dont l'action est plus rapide que l'insuline humaine normale car la molécule d'insuline a été légèrement modifiée. Liprolog Mix25 KwikPen contient 75 % d'insuline lispro en suspension avec du sulfate de protamine dont l'action est prolongée.

Vous êtes diabétique lorsque votre pancréas ne produit pas suffisamment d'insuline pour réguler le niveau de glucose dans votre sang. Liprolog Mix25 remplace votre propre insuline et assure un contrôle du glucose à long terme. Son action est très rapide et dure plus longtemps que celle d'une insuline rapide. Vous utiliserez normalement Liprolog Mix25 dans les 15 minutes qui précèdent ou qui suivent un repas.

Votre médecin peut vous prescrire Liprolog Mix25 KwikPen ainsi qu'une insuline d'action plus prolongée. Une notice spécifique accompagne cette autre insuline. Ne changez pas d'insuline sauf sur prescription de votre médecin. Observez la plus grande prudence si vous changez d'insuline.

Le stylo KwikPen est un stylo jetable pré-rempli contenant 3 mL (300 unités, 100 unités/mL) d'insuline lispro. Un stylo KwikPen contient plusieurs doses d'insuline. Le stylo KwikPen sélectionne 1 unité à la fois. **Le nombre d'unités s'affiche dans la fenêtre de lecture, vérifiez-le toujours avant votre injection.** Vous pouvez vous injecter de 1 à 60 unités en une seule injection. **Si votre dose est supérieure à 60 unités, vous devrez vous faire plus d'une injection.**

2. Quelles sont les informations à connaître avant d'utiliser Liprolog Mix25 KwikPen

N'utilisez JAMAIS Liprolog Mix25 KwikPen

- Si vous estimez qu'une **hypoglycémie** (abaissement du sucre dans le sang) est imminente. Il est indiqué plus loin dans cette notice comment prendre en charge une hypoglycémie légère (voir rubrique 3 : Si vous avez pris plus de Liprolog Mix25 que vous n'auriez dû).

- Si vous êtes **allergique** à l'insuline lispro ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament (mentionnés dans la rubrique 6).

Avertissements et précautions

- Si votre glycémie est bien contrôlée par votre insuline actuelle, vous pourriez ne pas ressentir les symptômes annonciateurs de l'hypoglycémie. Ces symptômes sont énumérés ultérieurement dans cette notice. Réfléchissez soigneusement à l'heure à laquelle vous prendrez vos repas, à la fréquence et à l'intensité de vos exercices physiques. Vous devez étroitement surveiller les niveaux de sucre dans votre sang grâce à des tests fréquents de votre glycémie.
- Quelques patients ayant présenté des hypoglycémies après passage d'une insuline animale à une insuline humaine ont rapporté que les symptômes annonciateurs d'hypoglycémie étaient moins prononcés ou différents de ceux provoqués par une insuline animale. En cas d'hypoglycémies fréquentes ou si vous avez des difficultés à les reconnaître, parlez-en avec votre médecin.
- Si vous répondez par l'AFFIRMATIVE à l'une des questions suivantes, informez-en votre médecin, pharmacien ou personnel infirmier.
 - 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 personnel infirmier. Le décalage horaire pourrait vous contraindre à modifier vos heures d'injection et de repas par rapport à vos heures habituelles.
- Certains patients avec un diabète de type II ancien et une maladie cardiaque ou un antécédent d'accident vasculaire cérébral, qui étaient traités avec la pioglitazone et l'insuline, ont développé une insuffisance cardiaque. Informez votre médecin le plus rapidement possible si vous avez des signes d'insuffisance cardiaque tels qu'un essoufflement inhabituel ou une augmentation rapide de poids ou un gonflement localisé (œdème).
- Il est déconseillé aux personnes aveugles ou malvoyantes d'utiliser ce stylo sans se faire aider par une personne formée à l'utilisation du stylo.

Modifications cutanées au site d'injection

Il faut effectuer une rotation des sites d'injection pour prévenir des modifications cutanées telles que des grosseurs sous la peau. L'insuline risque de ne pas agir correctement si vous l'injectez dans une zone présentant des grosseurs (voir Comment utiliser Liprolog Mix25 KwikPen). Contactez votre médecin si vous injectez actuellement dans une zone présentant des grosseurs avant de commencer à injecter dans une autre zone. Votre médecin peut vous demander de contrôler votre glycémie de plus près et d'ajuster votre dose d'insuline ou celle de vos autres médicaments antidiabétiques.

Autres médicaments et Liprolog Mix25 KwikPen

Vos besoins en insuline peuvent être différents si vous prenez

- une pilule contraceptive,
- des corticostéroïdes,
- un traitement substitutif par hormones thyroïdiennes,
- des hypoglycémifiants oraux,
- de l'acide acétylsalicylique,
- des sulfamides antibactériens,
- de l'octréotide,
- des « bêta-2 stimulants » (ex. ritodrine, salbutamol ou terbutaline),
- des bêtabloquants ou
- certains antidépresseurs (inhibiteurs de la mono-amine oxydase ou inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine),
- du danazol,
- certains inhibiteurs de l'enzyme de conversion (ex. captopril, énalapril) et
- des antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II.

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

Grossesse et allaitement

Etes-vous enceinte ou l'envisagez-vous ? Allaitiez-vous ? Les besoins en insuline diminuent généralement durant les trois premiers mois de grossesse et augmentent au cours des six autres mois. Si vous allaitez, l'administration de votre insuline devra peut-être être adaptée ainsi que votre régime alimentaire.

Demandez conseil à votre médecin avant de prendre tout médicament.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Vos capacités de concentration et vos réflexes peuvent être diminués en cas d'hypoglycémie. Vous devez y penser dans toutes les situations où vous pourriez mettre votre vie en danger ou celle d'autres personnes, comme la conduite automobile ou l'utilisation de machines. Vous devez interroger votre médecin sur vos capacités à conduire si vous avez :

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

Liprolog Mix25 KwikPen contient du sodium

Ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par dose, c'est-à-dire qu'il est essentiellement « sans sodium ».

3. Comment utiliser Liprolog Mix25 KwikPen

Vérifiez toujours la désignation et le type d'insuline figurant sur le conditionnement et sur l'étiquette du stylo délivrée par votre pharmacien. Assurez-vous que vous avez le stylo Liprolog Mix25 KwikPen prescrit par votre médecin.

Veillez à toujours utiliser Liprolog Mix25 KwikPen en suivant exactement les indications de votre médecin. Vérifiez auprès de votre médecin en cas de doute. Afin de prévenir la transmission éventuelle de maladies, chaque stylo doit être uniquement utilisé par vous, même si l'aiguille est changée.

Posologie

- Vous devez normalement injecter Liprolog Mix25 dans les 15 minutes précédant ou suivant un repas. Si besoin, vous pouvez pratiquer l'injection juste après le repas. Votre médecin vous aura avisé 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 (passage, par exemple, d'une insuline humaine ou animale à une présentation Liprolog), vous pouvez nécessiter un changement de dose. Ce changement peut être effectué lors de la première injection ou progressivement sur plusieurs semaines ou plusieurs mois.
- Liprolog Mix25 KwikPen convient uniquement pour des injections sous-cutanées. Si vous avez besoin d'injecter votre insuline par une autre voie, parlez-en à votre médecin.

Préparation de Liprolog Mix25 KwikPen

- Faites rouler le stylo KwikPen 10 fois entre les paumes de vos mains et retournez-le 10 fois à 180° immédiatement avant son utilisation, afin de remettre l'insuline en suspension jusqu'à ce qu'elle ait un aspect uniformément trouble ou laiteux. Si tel n'est pas le cas, répéter la procédure ci-dessus jusqu'à ce que le contenu soit bien mélangé. Les cartouches contiennent une petite bille de remise en suspension pour faciliter le mélange. Ne pas agiter vigoureusement, car la formation d'une mousse pourrait gêner la mesure exacte de la dose. Examinez les cartouches régulièrement et ne pas les utiliser si la suspension présente des grumeaux ou si des particules blanches restent collées au fond de la cartouche ou sur les parois, lui donnant un aspect givré. Vérifiez l'apparence avant chaque injection.

Réglage du stylo KwikPen (consultez votre manuel d'utilisation)

- Lavez-vous d'abord les mains.
- Lisez les instructions pour l'utilisation de votre stylo à insuline pré-rempli et suivez-les attentivement. En voici quelques-unes :
- Utilisez une aiguille propre (les aiguilles ne sont pas fournies).
- Purgez votre stylo KwikPen avant chaque utilisation. La purge permet de vérifier que l'insuline sort et permet de chasser les bulles d'air de votre stylo KwikPen. Il peut persister quelques petites bulles d'air, sans conséquence, dans le stylo. Toutefois si la taille des bulles est trop importante, la dose injectée pourrait être moins précise.

Injection de Liprolog Mix25 KwikPen

- Avant de procéder à l'injection, nettoyez la peau selon les instructions que l'on vous a données. 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 que vous avez injecté votre dose en totalité. Ne frottez 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.

Après l'injection

- Une fois l'injection terminée, retirez l'aiguille du stylo KwikPen en utilisant le capuchon extérieur de l'aiguille. Cette opération permet de maintenir l'insuline stérile et empêche les fuites. Elle empêche également toute entrée d'air dans le stylo et l'obstruction de l'aiguille. **Ne partagez pas vos aiguilles. Ne partagez pas votre stylo.** Remplacez le capuchon sur le stylo.

Injections ultérieures

- A chaque utilisation du stylo KwikPen, vous devez utiliser une nouvelle aiguille. Avant chaque injection, chassez les bulles d'air. Vous pouvez vous assurer de la quantité d'insuline restante en tenant le stylo KwikPen l'aiguille pointée vers le haut. L'échelle qui figure sur la cartouche donne une indication du nombre d'unités restantes.
- Ne mélangez aucune autre insuline dans votre stylo jetable. N'utilisez plus le stylo KwikPen lorsqu'il est vide. Éliminez votre stylo selon les recommandations des professionnels de santé.

Si vous avez pris plus de Liprolog Mix25 que vous n'auriez dû

Si vous avez pris plus de Liprolog Mix25 que vous n'auriez dû, un abaissement du taux de sucre dans le sang peut survenir. Vérifiez votre taux de sucre.

Si votre glycémie est basse (**hypoglycémie légère**), consommez des préparations glucosées, du sucre ou des boissons sucrées. Puis, consommez des fruits, des biscuits ou un sandwich selon les conseils de votre médecin et reposez-vous. Ceci vous permettra généralement de maîtriser une hypoglycémie légère ou un surdosage mineur d'insuline. En cas d'aggravation, si votre respiration est superficielle et si votre peau devient pâle, avisez-en immédiatement votre médecin. Une injection de glucagon peut traiter une hypoglycémie assez grave. Prenez du glucose ou du sucre après l'injection de glucagon. Si vous n'obtenez aucune réaction au glucagon, un traitement hospitalier sera nécessaire. Demandez à votre médecin des renseignements concernant le glucagon.

Si vous oubliez d'utiliser Liprolog Mix25

Si vous prenez moins de Liprolog Mix25 que vous n'auriez dû, une augmentation du taux de sucre dans le sang peut survenir. Vérifiez votre taux de sucre.

Si une hypoglycémie (pas assez de sucre dans le sang) ou une hyperglycémie (trop de sucre dans le sang) n'est pas traitée, il peut s'ensuivre des complications sérieuses telles que céphalées, nausées, vomissements, déshydratation, évanouissements, coma voire même décès (voir A et B de la rubrique 4 « Quels sont les effets indésirables éventuels »).

Trois recommandations simples pour éviter une hypoglycémie ou une hyperglycémie :

- Ayez toujours avec vous un stylo de rechange et des cartouches supplémentaires de Liprolog Mix25, au cas où vous perdriez ou endommageriez votre stylo KwikPen.
- Ayez toujours avec vous un document indiquant que vous êtes diabétique.
- Ayez toujours du sucre avec vous.

Si vous arrêtez d'utiliser Liprolog Mix25

Si vous prenez moins de Liprolog que vous n'auriez dû, une augmentation du taux 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 ou à votre pharmacien.

4. Quels sont les effets indésirables éventuels?

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

L'allergie générale est rare ($\geq 1/10\ 000$ à $< 1/1\ 000$). En voici les symptômes :

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

Si vous pensez avoir ce type d'allergie à l'insuline avec Liprolog Mix25, consultez votre médecin immédiatement.

L'allergie locale est fréquente ($\geq 1/100$ à $< 1/10$). 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.

La lipodystrophie est peu fréquente ($\geq 1/1\ 000$ à $< 1/100$). Si vous injectez trop souvent votre insuline au même endroit, le tissu adipeux peut devenir soit plus mince (lipoatrophie), soit plus épais (lipohypertrophie). Des grosseurs sous la peau peuvent également être causées par l'accumulation d'une protéine appelée amyloïde (amyloïdose cutanée). L'insuline risque de ne pas agir correctement si vous l'injectez dans une zone présentant des grosseurs. Changez de site d'injection à chaque fois pour éviter de telles modifications cutanées.

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.

Déclaration des effets secondaires

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien. 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 décrit en Annexe V**. En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

Problèmes courants du diabète

A. Hypoglycémie

Hypoglycémie (pas assez de sucre dans le sang) signifie qu'il n'y a pas suffisamment de sucre dans le sang et peut être provoquée par :

- une dose trop élevée de Liprolog Mix25 ou d'une autre insuline ;
- le fait que vous sautiez ou retardiez vos repas ou changiez de régime alimentaire ;
- des exercices ou des activités intenses juste avant ou après un repas ;
- une infection ou une maladie (en particulier des diarrhées ou vomissements) ;

- des changements de vos besoins en insuline ; ou
- une insuffisance rénale ou hépatique en voie d'aggravation.

Les boissons alcoolisées ainsi que certains médicaments sont susceptibles d'influencer votre glycémie.

Les premiers symptômes de l'hypoglycémie apparaissent habituellement rapidement et comprennent :

- | | |
|-----------------------------|-------------------------|
| • fatigue | • accélération du pouls |
| • nervosité ou tremblements | • malaise |
| • maux de tête | • sueurs froides |

Lorsque vous n'êtes pas certain de votre capacité à en reconnaître les symptômes précurseurs, évitez toute situation, comme la conduite de véhicule, dans laquelle vous ou d'autres personnes pourraient être exposés à un risque du fait de votre hypoglycémie.

B. Hyperglycémie et acidocétose diabétique

Hyperglycémie (trop de sucre dans le sang) signifie que vous n'avez pas suffisamment d'insuline.

L'hyperglycémie peut être provoquée par le fait que :

- vous n'avez pas pris votre dose de Liprolog Mix25 ou d'une autre insuline ;
- vous prenez moins d'insuline que la dose prescrite par votre médecin ;
- votre alimentation dépasse de beaucoup les limites permises par votre régime alimentaire ;
- vous avez de la fièvre, une infection ou êtes en état de stress.

L'hyperglycémie peut entraîner une acidocétose diabétique. Les premiers symptômes se manifestent lentement sur plusieurs heures, voire plusieurs jours. Parmi ceux-ci, citons les suivants :

- | | |
|---------------------|---------------------------------|
| • somnolence | • absence d'appétit |
| • rougeur au visage | • odeur acétonique de l'haleine |
| • soif | • sensation de malaise |

Les symptômes graves sont une respiration difficile et un pouls rapide. **Consultez votre médecin immédiatement.**

C. 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.

5. Comment conserver Liprolog Mix25 KwikPen

Avant la première utilisation, conservez votre Liprolog Mix25 KwikPen au réfrigérateur (entre 2 °C et 8 °C). Ne pas congeler.

Conservez votre Liprolog Mix25 KwikPen en cours d'utilisation à température ambiante (entre 15 °C et 30 °C) et jetez-le après 28 jours. Ne pas exposer à une chaleur excessive ou au soleil. Ne laissez pas votre stylo KwikPen en cours d'utilisation au réfrigérateur. Le stylo KwikPen ne doit pas être conservé avec l'aiguille vissée dessus.

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

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

N'utilisez pas ce médicament si vous remarquez que la suspension présente des grumeaux ou que des particules blanches restent collées au fond de la cartouche ou sur les parois, lui donnant un aspect givré. Vérifiez cela avant chaque injection.

Ne jetez aucun médicament au tout-à-l'égout ou 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. Contenu de l'emballage et autres informations

Ce que contient Liprolog Mix25 100 unités/mL KwikPen, suspension injectable

- La substance active est l'insuline lispro. L'insuline lispro est produite par « la technique de l'ADN recombinant ». Il s'agit d'une forme modifiée d'insuline humaine, donc différente des autres insulines humaines et animales. L'insuline humaine, à laquelle l'insuline lispro est étroitement apparentée, est une hormone naturelle produite par le pancréas
- Les autres composants sont le sulfate de protamine, le métacrésol, le phénol, le glycérol, le phosphate disodique heptahydraté, l'oxyde de zinc et l'eau pour préparations injectables. L'hydroxyde de sodium ou l'acide chlorhydrique peuvent avoir été utilisés pour ajuster le pH.

Comment se présente Liprolog Mix25 KwikPen 100 unités/mL, suspension injectable et contenu de son emballage extérieur

Liprolog Mix25 100 unités/mL KwikPen, suspension injectable est une suspension stérile de couleur blanche et contient 100 unités d'insuline lispro par millilitre (100 unités/mL) de suspension injectable. Liprolog Mix25 contient 25 % d'insuline lispro en solution dans l'eau et 75 % d'insuline lispro en suspension avec du sulfate de protamine. Chaque stylo contient 300 unités (3 millilitres). Les stylos Liprolog Mix25 KwikPen sont conditionnés par boîte de 5 stylos pré-remplis ou en emballage multiple de 2 x 5 stylos pré-remplis. Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées. Le Liprolog Mix25 contenu dans votre stylo KwikPen est le même produit que celui des cartouches individuelles de Liprolog Mix25. Le stylo KwikPen comporte simplement une cartouche intégrée. Vous ne pouvez plus utiliser le stylo pré-rempli KwikPen lorsqu'il est vide.

Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché et fabricant

Liprolog Mix25 100 unités/mL KwikPen, suspension injectable est fabriqué par :

- Lilly France SAS, Rue du Colonel Lilly, 67640 Fegersheim – France,
- Eli Lilly Italia S.p.A., Via Gramsci 731-733, 50019 Sesto Fiorentino, (FI) Italie.

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché est : Eli Lilly Nederland B.V., Orteliuslaan 1000, 3528 BD Utrecht, Pays-Bas.

Pour toute information complémentaire concernant ce médicament, veuillez prendre contact avec le représentant local du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché :

Belgique/België/Belgien

Eli Lilly Benelux S.A./N.V.
Tél/Tel: + 32-(0)2 548 84 84

Lietuva

Eli Lilly Lietuva
Tel. +370 (5) 2649600

България

ТП "Ели Лили Недерланд" Б.В. - България
тел. + 359 2 491 41 40

Luxembourg/Luxemburg

Eli Lilly Benelux S.A./N.V.
Tél/Tel: + 32-(0)2 548 84 84

Česká republika

ELI LILLY ČR, s.r.o.
Tel: + 420 234 664 111

Magyarország

Lilly Hungária Kft.
Tel: + 36 1 328 5100

Danmark

Eli Lilly Danmark A/S
Tlf.: +45 45 26 6000

Malta

Charles de Giorgio Ltd.
Tel: + 356 25600 500

Deutschland

Lilly Deutschland GmbH
Tel. + 49-(0) 6172 273 2222

Eesti

Eli Lilly Nederland B.V.
Tel: +372 6817 280

Ελλάδα

ΦΑΡΜΑΣΕΡΒ-ΛΙΛΛΥ Α.Ε.Β.Ε.
Τηλ: +30 210 629 4600

España

Lilly S.A.
Tel: + 34-91 663 50 00

France

Lilly France
Tél: +33-(0) 1 55 49 34 34

Hrvatska

Eli Lilly Hrvatska d.o.o.
Tel: +385 1 2350 999

Ireland

Eli Lilly and Company (Ireland) Limited
Tel: + 353-(0) 1 661 4377

Ísland

Icepharma hf.
Sími + 354 540 8000

Italia

Eli Lilly Italia S.p.A.
Tel: + 39- 055 42571

Κύπρος

Phadisco Ltd
Τηλ: +357 22 715000

Latvija

Eli Lilly (Suisse) S.A Pārstāvniecība Latvijā
Tel: +371 67364000

Nederland

Eli Lilly Nederland B.V.
Tel: + 31-(0) 30 60 25 800

Norge

Eli Lilly Norge A.S.
Tlf: + 47 22 88 18 00

Österreich

Eli Lilly Ges. m.b.H.
Tel: + 43-(0) 1 711 780

Polska

Eli Lilly Polska Sp. z o.o.
Tel: +48 22 440 33 00

Portugal

Lilly Portugal - Produtos Farmacêuticos, Lda
Tel: + 351-21-4126600

România

Eli Lilly România S.R.L.
Tel: + 40 21 4023000

Slovenija

Eli Lilly farmacevtska družba, d.o.o.
Tel: +386 (0) 1 580 00 10

Slovenská republika

Eli Lilly Slovakia s.r.o.
Tel: + 421 220 663 111

Suomi/Finland

Oy Eli Lilly Finland Ab
Puh/Tel: + 358-(0) 9 85 45 250

Sverige

Eli Lilly Sweden AB
Tel: + 46-(0) 8 7378800

La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est {MM/AAAA}.

MANUEL D'UTILISATION.

Voir le manuel d'utilisation inséré plus loin dans la notice.

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne du médicament <https://www.ema.europa.eu>.

Notice : Information de l'utilisateur

Liprolog Mix50 100 unités/mL KwikPen, suspension injectable en stylo pré-rempli insuline lispro

Chaque stylo KwikPen délivre de 1 à 60 unités par paliers de 1 unité.

Veillez lire attentivement cette notice avant d'utiliser ce médicament car elle contient des informations importantes pour vous.

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin ou votre pharmacien.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez pas à d'autres personnes. Il pourrait leur être nocif, même si les signes de leur maladie sont identiques aux vôtres.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.

Que contient cette notice?:

1. Qu'est-ce que Liprolog Mix50 KwikPen et dans quels cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant d'utiliser Liprolog Mix50 KwikPen
3. Comment utiliser Liprolog Mix50 KwikPen
4. Quels sont les effets indésirables éventuels?
5. Comment conserver Liprolog Mix50 KwikPen
6. Contenu de l'emballage et autres informations

1. Qu'est-ce que Liprolog Mix50 KwikPen et dans quels cas est-il utilisé

Liprolog Mix50 KwikPen est utilisé dans le traitement du diabète. C'est une suspension pré-mélangée. Son principe actif est l'insuline lispro. Liprolog Mix50 KwikPen contient 50 % d'insuline lispro en solution dans l'eau ; son action est plus rapide que l'insuline humaine normale car la molécule d'insuline a été légèrement modifiée. Liprolog Mix50 KwikPen contient 50 % d'insuline lispro en suspension avec du sulfate de protamine ; son action est donc prolongée.

Vous êtes diabétique lorsque votre pancréas ne produit pas suffisamment d'insuline pour réguler le niveau de glucose dans votre sang. Liprolog Mix50 remplace votre propre insuline et assure un contrôle du glucose à long terme. Son action est très rapide et dure plus longtemps que celle d'une insuline rapide. Vous utiliserez normalement Liprolog Mix50 dans les 15 minutes qui précèdent ou qui suivent un repas.

Votre médecin peut vous prescrire Liprolog Mix50 KwikPen ainsi qu'une insuline d'action plus prolongée. Une notice spécifique accompagne cette autre insuline. Ne changez pas d'insuline sauf sur prescription de votre médecin. Observez la plus grande prudence si vous changez d'insuline.

Le stylo KwikPen est un stylo jetable pré-rempli contenant 3 mL (300 unités, 100 unités/mL) d'insuline lispro. Un stylo KwikPen contient plusieurs doses d'insuline. Le stylo KwikPen sélectionne 1 unité à la fois. **Le nombre d'unités s'affiche dans la fenêtre de lecture, vérifiez-le toujours avant votre injection.** Vous pouvez vous injecter de 1 à 60 unités en une seule injection. **Si votre dose est supérieure à 60 unités, vous devrez vous faire plus d'une injection.**

2. Quelles sont les informations à connaître avant d'utiliser Liprolog Mix50 KwikPen

N'utilisez JAMAIS Liprolog Mix50 KwikPen

- Si vous estimez qu'une **hypoglycémie** (abaissement du sucre dans le sang) est imminente. Il est indiqué plus loin dans cette notice comment prendre en charge une hypoglycémie légère (voir rubrique 3 : Si vous avez pris plus de Liprolog Mix50 que vous n'auriez dû).

- Si vous êtes **allergique** à l'insuline lispro ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament (mentionnés dans la rubrique 6).

Avertissements et précautions

- Si votre glycémie est bien contrôlée par votre insuline actuelle, vous pourriez ne pas ressentir les symptômes annonciateurs de l'hypoglycémie. Ces symptômes sont énumérés ultérieurement dans cette notice. Réfléchissez soigneusement à l'heure à laquelle vous prendrez vos repas, à la fréquence et à l'intensité de vos exercices physiques. Vous devez étroitement surveiller les niveaux de sucre dans votre sang grâce à des tests fréquents de votre glycémie.
- Quelques patients ayant présenté des hypoglycémies après passage d'une insuline animale à une insuline humaine ont rapporté que les symptômes annonciateurs d'hypoglycémie étaient moins prononcés ou différents de ceux provoqués par une insuline animale. En cas d'hypoglycémies fréquentes ou si vous avez des difficultés à les reconnaître, parlez-en avec votre médecin.
- Si vous répondez par l'AFFIRMATIVE à l'une des questions suivantes, informez-en votre médecin, pharmacien ou personnel infirmier.
 - Etes-vous récemment tombé malade ?
 - Avez-vous des problèmes rénaux ou de foie ?
 - 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 personnel infirmier. Le décalage horaire pourrait vous contraindre à modifier vos heures d'injection et de repas par rapport à vos heures habituelles.
- Certains patients avec un diabète de type II ancien et une maladie cardiaque ou un antécédent d'accident vasculaire cérébral, qui étaient traités avec la pioglitazone et l'insuline, ont développé une insuffisance cardiaque. Informez votre médecin le plus rapidement possible si vous avez des signes d'insuffisance cardiaque tels qu'un essoufflement inhabituel ou une augmentation rapide de poids ou un gonflement localisé (œdème).
- Il est déconseillé aux personnes aveugles ou malvoyantes d'utiliser ce stylo sans se faire aider par une personne formée à l'utilisation du stylo.

Modifications cutanées au site d'injection

Il faut effectuer une rotation des sites d'injection pour prévenir des modifications cutanées telles que des grosseurs sous la peau. L'insuline risque de ne pas agir correctement si vous l'injectez dans une zone présentant des grosseurs (voir Comment utiliser Liprolog Mix50 KwikPen). Contactez votre médecin si vous injectez actuellement dans une zone présentant des grosseurs avant de commencer à injecter dans une autre zone. Votre médecin peut vous demander de contrôler votre glycémie de plus près et d'ajuster votre dose d'insuline ou celle de vos autres médicaments antidiabétiques.

Autres médicaments et Liprolog Mix50 KwikPen

Vos besoins en insuline peuvent être différents si vous prenez

- une pilule contraceptive,
- des corticostéroïdes,
- un traitement substitutif par hormones thyroïdiennes,
- des hypoglycémifiants oraux,
- de l'acide acétylsalicylique,
- des sulfamides antibactériens,
- de l'octréotide,
- des « bêta-2 stimulants » (ex. ritodrine, salbutamol ou terbutaline),
- des bêtabloquants ou
- certains antidépresseurs (inhibiteurs de la mono-amine oxydase ou inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine),
- du danazol,
- certains inhibiteurs de l'enzyme de conversion (ex. captopril, énalapril) et
- des antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II.

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

Grossesse et allaitement

Etes-vous enceinte ou l'envisagez-vous ? Allaitiez-vous ? Les besoins en insuline diminuent généralement durant les trois premiers mois de grossesse et augmentent au cours des six autres mois. Si vous allaitez, l'administration de votre insuline devra peut-être être adaptée ainsi que votre régime alimentaire.

Demandez conseil à votre médecin avant de prendre tout médicament.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Vos capacités de concentration et vos réflexes peuvent être diminués en cas d'hypoglycémie. Vous devez y penser dans toutes les situations où vous pourriez mettre votre vie en danger ou celle d'autres personnes, comme la conduite automobile ou l'utilisation de machines. Vous devez interroger votre médecin sur vos capacités à conduire si vous avez :

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

Liprolog Mix50 KwikPen contient du sodium

Ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par dose, c'est-à-dire qu'il est essentiellement « sans sodium ».

3. Comment utiliser Liprolog Mix50 KwikPen

Vérifiez toujours la désignation et le type d'insuline figurant sur le conditionnement et l'étiquette de la cartouche délivrée par votre pharmacien. Assurez-vous que vous avez la forme de Liprolog Mix50 KwikPen prescrite par votre médecin.

Veillez à toujours utiliser Liprolog Mix50 KwikPen en suivant exactement les indications de votre médecin. Vérifiez auprès de votre médecin en cas de doute. Afin de prévenir la transmission éventuelle de maladies, chaque stylo doit être uniquement utilisé par vous, même si l'aiguille est changée.

Posologie

- Vous devez normalement injecter Liprolog Mix50 dans les 15 minutes précédant ou suivant un repas. Si besoin, vous pouvez pratiquer l'injection juste après le repas. Votre médecin vous aura avisé 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 (par exemple, passage d'une insuline humaine ou animale à une présentation Liprolog), vous pouvez nécessiter un changement de dose. Ce changement peut être effectué lors de la première injection ou progressivement sur plusieurs semaines ou plusieurs mois.
- Liprolog Mix50 KwikPen convient uniquement pour des injections sous-cutanées. Si vous avez besoin d'injecter votre insuline par une autre voie, parlez-en à votre médecin.

Préparation de Liprolog Mix50 KwikPen

- Faites rouler le stylo KwikPen 10 fois entre les paumes de vos mains et retournez-le 10 fois à 180° immédiatement avant son utilisation, afin de remettre l'insuline en suspension jusqu'à ce qu'elle ait un aspect uniformément trouble ou laiteux. Si tel n'est pas le cas, répéter la procédure ci-dessus jusqu'à ce que le contenu soit bien mélangé. Les cartouches contiennent une petite bille de remise en suspension pour faciliter le mélange. Ne pas agiter vigoureusement, car la formation d'une mousse pourrait gêner la mesure exacte de la dose. Examinez les cartouches régulièrement et ne pas les utiliser si la suspension présente des grumeaux visibles ou si des particules blanches restent collées au fond de la cartouche ou sur les parois, lui donnant un aspect givré. Vérifiez l'apparence avant chaque injection.

Réglage du stylo KwikPen (consultez votre manuel d'utilisation)

- Lavez-vous d'abord les mains.
- Lisez les instructions pour l'utilisation de votre stylo à insuline pré-rempli et suivez-les attentivement. En voici quelques-unes :
- Utilisez une aiguille propre (les aiguilles ne sont pas fournies).
- Purgez votre stylo KwikPen avant chaque utilisation. La purge permet de vérifier que l'insuline sort et permet de chasser les bulles d'air de votre stylo KwikPen. Il peut persister quelques petites bulles d'air, sans conséquence, dans le stylo. Toutefois si la taille des bulles est trop importante, la dose injectée pourrait être moins précise.

Injection de Liprolog Mix50

- Avant de procéder à l'injection, nettoyez la peau selon les instructions que l'on vous a données. 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 que vous avez injecté votre dose en totalité. Ne frottez 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.

Après l'injection

- Une fois l'injection terminée, retirez l'aiguille du stylo KwikPen en utilisant le capuchon extérieur de l'aiguille. Cette opération permet de maintenir l'insuline stérile et empêche les fuites. Elle empêche également toute entrée d'air dans le stylo et l'obstruction de l'aiguille. **Ne partagez pas vos aiguilles. Ne partagez pas votre stylo.** Remplacez le capuchon sur le stylo.

Injections ultérieures

- A chaque utilisation du stylo KwikPen, vous devez utiliser une nouvelle aiguille. Avant chaque injection, chassez les bulles d'air. Vous pouvez vous assurer de la quantité d'insuline restante en tenant le stylo KwikPen l'aiguille pointée vers le haut. L'échelle qui figure sur la cartouche donne une indication du nombre d'unités restantes.
- Ne mélangez aucune autre insuline dans votre stylo jetable. N'utilisez plus le stylo KwikPen lorsqu'il est vide. Éliminez votre stylo selon les recommandations des professionnels de santé.

Si vous avez pris plus de Liprolog Mix50 que vous n'auriez dû

Si vous avez pris plus de Liprolog Mix50 que vous n'auriez dû, un abaissement du taux de sucre dans le sang peut survenir. Vérifiez votre taux de sucre.

Si votre glycémie est basse (**hypoglycémie légère**), consommez des préparations glucosées, du sucre ou des boissons sucrées. Puis, consommez des fruits, des biscuits ou un sandwich selon les conseils de votre médecin et reposez-vous. Ceci vous permettra généralement de maîtriser une hypoglycémie légère ou un surdosage mineur d'insuline. En cas d'aggravation, si votre respiration est superficielle et si votre peau devient pâle, avisez-en immédiatement votre médecin. Une injection de glucagon peut traiter une hypoglycémie assez grave. Prenez du glucose ou du sucre après l'injection de glucagon. Si vous n'obtenez aucune réaction au glucagon, un traitement hospitalier sera nécessaire. Demandez à votre médecin des renseignements concernant le glucagon.

Si vous oubliez d'utiliser Liprolog Mix50

Si vous prenez moins de Liprolog Mix50 que vous n'auriez dû, une augmentation du taux de sucre dans le sang peut survenir. Vérifiez votre taux de sucre.

Si une hypoglycémie (pas assez de sucre dans le sang) ou une hyperglycémie (trop de sucre dans le sang) n'est pas traitée, il peut s'ensuivre des complications sérieuses telles que céphalées, nausées, vomissements, déshydratation, évanouissements, coma voire même décès (voir parties A et B de la rubrique 4 « Quels sont les effets indésirables éventuels »).

Trois recommandations simples pour éviter une hypoglycémie ou une hyperglycémie :

- Ayez toujours avec vous un stylo et des cartouches supplémentaires de Liprolog Mix50, au cas où vous perdriez ou endommageriez votre stylo KwikPen.

- Ayez toujours avec vous un document indiquant que vous êtes diabétique.
- Ayez toujours du sucre avec vous.

Si vous arrêtez d'utiliser Liprolog Mix50

Si vous prenez moins de Liprolog que vous n'auriez dû, une augmentation du taux 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 ou à votre pharmacien.

4. Quels sont les effets indésirables éventuels?

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

L'allergie générale est rare ($\geq 1/10\ 000$ à $< 1/1\ 000$). En voici les symptômes :

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

Si vous pensez avoir ce type d'allergie à l'insuline avec Liprolog Mix50, consultez votre médecin immédiatement.

L'allergie locale est fréquente ($\geq 1/100$ à $< 1/10$). 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 cela vous arrive.

La lipodystrophie est peu fréquente ($\geq 1/1\ 000$ à $< 1/100$). Si vous injectez trop souvent votre insuline au même endroit, le tissu adipeux peut devenir soit plus mince (lipoatrophie), soit plus épais (lipohypertrophie). Des grosseurs sous la peau peuvent également être causées par l'accumulation d'une protéine appelée amyloïde (amyloïdose cutanée). L'insuline risque de ne pas agir correctement si vous l'injectez dans une zone présentant des grosseurs. Changez de site d'injection à chaque fois pour éviter de telles modifications cutanées.

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.

Déclaration des effets secondaires

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien. 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 décrit en Annexe V**. En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

Problèmes courants du diabète

A. Hypoglycémie

Hypoglycémie (pas assez de sucre dans le sang) signifie qu'il n'y a pas suffisamment de sucre dans le sang et peut être provoquée par :

- une dose trop élevée de Liprolog Mix50 ou d'une autre insuline ;
- le fait que vous sautiez ou retardiez vos repas ou changiez de régime alimentaire ;
- des exercices ou des activités intenses juste avant ou après un repas ;
- une infection ou une maladie (en particulier des diarrhées ou vomissements) ;
- des changements de vos besoins en insuline ; ou
- une insuffisance rénale ou hépatique en voie d'aggravation.

Les boissons alcoolisées ainsi que certains médicaments sont susceptibles d'influencer votre glycémie.

Les premiers symptômes de l'hypoglycémie apparaissent habituellement rapidement et comprennent :

- fatigue
- nervosité ou tremblements
- maux de tête
- accélération du pouls
- malaise
- sueurs froides

Lorsque vous n'êtes pas certain de votre capacité à en reconnaître les symptômes précurseurs, évitez toute situation, comme la conduite de véhicule, dans laquelle vous ou d'autres personnes pourraient être exposés à un risque d'hypoglycémie.

B. Hyperglycémie et acidocétose diabétique

Hyperglycémie (trop de sucre dans le sang) signifie que vous n'avez pas suffisamment d'insuline.

L'hyperglycémie peut être provoquée par le fait que :

- vous n'avez pas pris votre dose de Liprolog Mix50 ou d'une autre insuline ;
- vous prenez moins d'insuline que la dose prescrite par votre médecin ;
- votre alimentation dépasse de beaucoup les limites permises par votre régime alimentaire ;
- vous avez de la fièvre, une infection ou êtes en état de stress.

L'hyperglycémie peut entraîner une acidocétose diabétique. Les premiers symptômes se manifestent lentement sur plusieurs heures, voire plusieurs jours. Parmi ceux-ci, citons les suivants :

- somnolence
- rougeur au visage
- soif
- absence d'appétit
- odeur acétonique de l'haleine
- sensation de malaise

Les symptômes graves sont une respiration difficile et un pouls rapide. **Consultez votre médecin immédiatement.**

C. 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.

5. Comment conserver Liprolog Mix50 KwikPen

Avant la première utilisation, conservez votre Liprolog Mix50 KwikPen au réfrigérateur (entre 2 °C et 8 °C). Ne pas congeler.

Conservez votre Liprolog Mix50 KwikPen en cours d'utilisation à température ambiante (entre 15 °C et 30 °C) et jetez-le après 28 jours. Ne pas exposer à une chaleur excessive ou au soleil. Ne laissez pas votre stylo KwikPen en cours d'utilisation au réfrigérateur. Le stylo KwikPen ne doit pas être conservé avec l'aiguille vissée dessus.

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

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

N'utilisez pas ce médicament si vous remarquez que la suspension présente des grumeaux visibles ou que des particules blanches restent collées au fond de la cartouche ou sur les parois, lui donnant un aspect givré. Vérifiez l'apparence avant chaque injection.

Ne jetez aucun médicament au tout-à-l'égout ou 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. Contenu de l'emballage et autres informations

Ce que contient Liprolog Mix50 100 unités/mL KwikPen, suspension injectable

- La substance active est l'insuline lispro. L'insuline lispro est produite par « la technique de l'ADN recombinant ». Il s'agit d'une forme modifiée d'insuline humaine, donc différente des autres insulines humaines et animales. L'insuline humaine, à laquelle l'insuline lispro est étroitement apparentée, est une hormone naturelle produite par le pancréas.
- Les autres composants sont le sulfate de protamine, le métacrésol, le phénol, le glycérol, le phosphate disodique heptahydraté, l'oxyde de zinc et l'eau pour préparations injectables. L'hydroxyde de sodium ou l'acide chlorhydrique peuvent avoir été utilisés pour ajuster le pH.

Comment se présente Liprolog Mix50 KwikPen 100 unités/mL, suspension injectable et contenu de son emballage extérieur

Liprolog Mix50 100 unités/mL KwikPen, suspension injectable est une suspension stérile de couleur blanche et contient 100 unités d'insuline lispro par millilitre (100 unités/mL) de suspension injectable. Liprolog Mix50 KwikPen contient 50 % d'insuline lispro en solution dans l'eau et 50 % d'insuline lispro en suspension avec du sulfate de protamine. Chaque stylo contient 300 unités (3 millilitres). Les stylos Liprolog Mix50 KwikPen sont conditionnés par boîte de 5 ou en emballage multiple de 2 x 5 stylos. Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

Le Liprolog Mix50 que contient votre stylo KwikPen est le même que Le Liprolog Mix50 qui existe sous forme de Liprolog Mix50 en cartouches individuelles. Le stylo KwikPen comporte simplement une cartouche intégrée. Vous ne pouvez plus utiliser le stylo pré-rempli KwikPen lorsqu'il est vide.

Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché et fabricant

Liprolog Mix50 100 unités/mL KwikPen, suspension injectable est fabriqué par :

- Lilly France SAS, Rue du Colonel Lilly, 67640 Fegersheim – France,
- Eli Lilly Italia S.p.A., Via Gramsci 731-733, 50019 Sesto Fiorentino, (FI) Italie.

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché est : Eli Lilly Nederland B.V., Orteliuslaan 1000, 3528 BD Utrecht, Pays-Bas.

Pour toute information complémentaire concernant ce médicament, veuillez prendre contact avec le représentant local du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché :

Belgique/België/Belgien

Eli Lilly Benelux S.A./N.V.
Tél/Tel: + 32-(0)2 548 84 84

Lietuva

Eli Lilly Lietuva
Tel. +370 (5) 2649600

България

ТП "Ели Лили Недерланд" Б.В. - България
тел. + 359 2 491 41 40

Luxembourg/Luxemburg

Eli Lilly Benelux S.A./N.V.
Tél/Tel: + 32-(0)2 548 84 84

Česká republika

ELI LILLY ČR, s.r.o.
Tel: + 420 234 664 111

Magyarország

Lilly Hungária Kft.
Tel: + 36 1 328 5100

Danmark

Eli Lilly Danmark A/S
Tlf.: +45 45 26 6000

Malta

Charles de Giorgio Ltd.
Tel: + 356 25600 500

Deutschland

Lilly Deutschland GmbH
Tel. + 49-(0) 6172 273 2222

Eesti

Eli Lilly Nederland B.V.
Tel: +372 6817 280

Ελλάδα

ΦΑΡΜΑΣΕΡΒ-ΛΙΛΛΥ Α.Ε.Β.Ε.
Τηλ: +30 210 629 4600

España

Lilly S.A.
Tel: + 34-91 663 50 00

France

Lilly France
Tél: +33-(0) 1 55 49 34 34

Hrvatska

Eli Lilly Hrvatska d.o.o.
Tel: +385 1 2350 999

Ireland

Eli Lilly and Company (Ireland) Limited
Tel: + 353-(0) 1 661 4377

Ísland

Icepharma hf.
Sími + 354 540 8000

Italia

Eli Lilly Italia S.p.A.
Tel: + 39- 055 42571

Κύπρος

Phadisco Ltd
Τηλ: +357 22 715000

Latvija

Eli Lilly (Suisse) S.A Pārstāvniecība Latvijā
Tel: +371 67364000

Nederland

Eli Lilly Nederland B.V.
Tel: + 31-(0) 30 60 25 800

Norge

Eli Lilly Norge A.S.
Tlf: + 47 22 88 18 00

Österreich

Eli Lilly Ges. m.b.H.
Tel: + 43-(0) 1 711 780

Polska

Eli Lilly Polska Sp. z o.o.
Tel: +48 22 440 33 00

Portugal

Lilly Portugal - Produtos Farmacêuticos, Lda
Tel: + 351-21-4126600

România

Eli Lilly România S.R.L.
Tel: + 40 21 4023000

Slovenija

Eli Lilly farmacevtska družba, d.o.o.
Tel: +386 (0) 1 580 00 10

Slovenská republika

Eli Lilly Slovakia s.r.o.
Tel: + 421 220 663 111

Suomi/Finland

Oy Eli Lilly Finland Ab
Puh/Tel: + 358-(0) 9 85 45 250

Sverige

Eli Lilly Sweden AB
Tel: + 46-(0) 8 7378800

La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est {MM/AAAA}.

MANUEL D'UTILISATION.

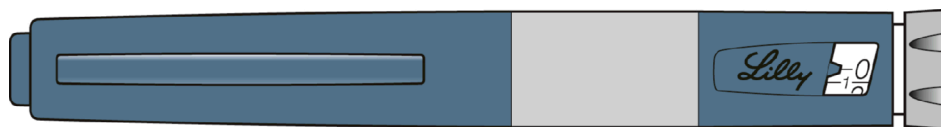
Voir le manuel d'utilisation inséré plus loin dans la notice.

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne du médicament <https://www.ema.europa.eu>.

MANUEL D'UTILISATION

Stylo pré-rempli à insuline KwikPen

100 unités/mL



VEUILLEZ LIRE CE MANUEL D'UTILISATION AVANT UTILISATION

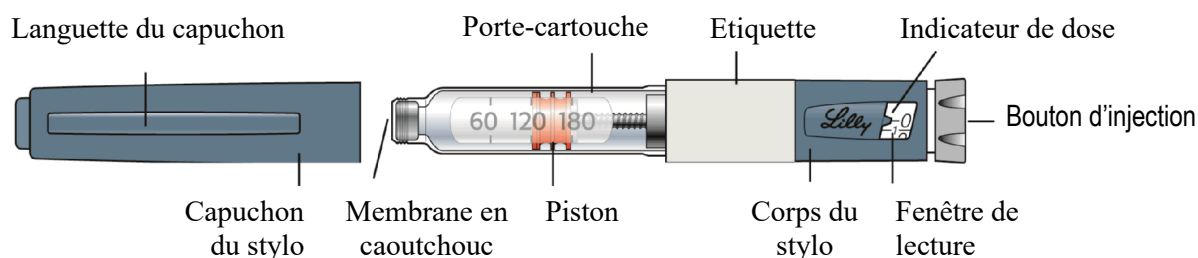
Veillez lire le manuel d'utilisation avant de commencer à utiliser votre insuline et à chaque fois que vous utilisez un nouveau KwikPen. Il pourrait y avoir de nouvelles informations. Ces informations ne remplacent pas les conseils de votre médecin, infirmier(ère) spécialiste du diabète ou pharmacien à propos de votre maladie ou votre traitement.

KwikPen (« stylo ») est un stylo jetable pré-rempli contenant 3 mL (300 unités, 100 unités/mL) d'insuline. Vous pouvez vous administrer plusieurs doses en utilisant un seul stylo. Le stylo sélectionne une unité à la fois. Il permet d'injecter de 1 à 60 unités en une seule injection. **Si votre dose est supérieure à 60 unités, vous devrez vous faire plus d'une injection.** Le piston se déplace à peine à chaque injection et vous pourriez ne pas remarquer qu'il se déplace. Le piston n'atteindra la fin de la cartouche que lorsque vous aurez utilisé les 300 unités du stylo.

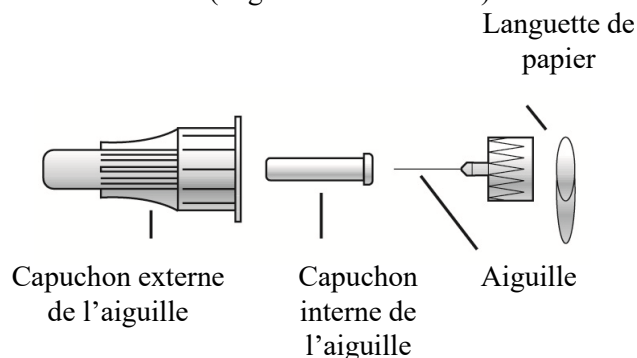
Ne partagez pas votre stylo avec d'autres personnes, même si l'aiguille a été changée. Ne réutilisez pas ou ne partagez pas vos aiguilles avec d'autres personnes. Cela peut entraîner un risque de transmission d'agents infectieux.

Il est déconseillé aux personnes aveugles ou malvoyantes d'utiliser ce stylo sans se faire aider par une personne formée à l'utilisation du stylo.

Composants du stylo KwikPen



Composants de l'aiguille (Aiguilles non fournies)



Comment reconnaître votre KwikPen :

	Liprolog Solution	Liprolog Mix25 Suspension (insuline trouble)	Liprolog Mix50 Suspension (insuline trouble)
Couleur du stylo :	Bleu	Bleu	Bleu
Bouton d'injection :	 Bordeaux	 Jaune	 Rouge
Étiquettes :	Blanche avec des bandes de couleur bordeaux	Blanche avec des bandes de couleur jaune	Blanche avec des bandes de couleur rouge

Éléments nécessaires à l'injection :

- Le stylo KwikPen contenant votre insuline
- Aiguille compatible avec KwikPen (Aiguilles à stylo BD [Becton Dickinson and Company] recommandées)
- Coton

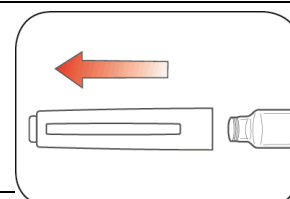
Les aiguilles et le coton ne sont pas fournis.

Préparation de votre stylo

- Lavez-vous les mains avec du savon et de l'eau.
- Vérifiez le stylo afin de vous assurer qu'il s'agit bien de l'insuline qui vous a été prescrite. Ceci est important, surtout si vous utilisez plus d'un type d'insuline.
- N'utilisez **pas** votre stylo si la date de péremption imprimée sur l'étiquette est dépassée. Après la première utilisation de votre stylo, jetez-le à la fin de la durée d'utilisation mentionnée dans la notice.
- Utilisez toujours une **nouvelle aiguille** pour chaque injection afin d'éviter les infections et l'obstruction des aiguilles.

Étape 1 :

- Retirez le capuchon du stylo en tirant de façon bien droite.
 - Ne retirez **pas** l'étiquette du stylo.
- Nettoyez la membrane en caoutchouc avec un coton.

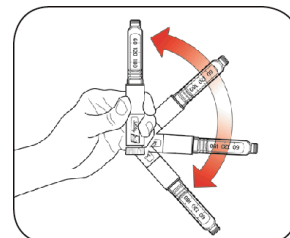
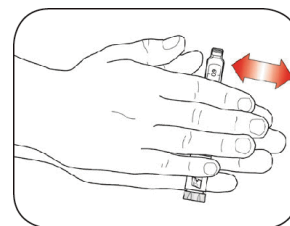


Etape 2 :

(Uniquement pour les suspensions d'insulines troubles LIPROLOG)

- Faites rouler doucement le stylo 10 fois entre vos mains.
ET
- Retournez-le 10 fois.

Il est **important de mélanger** pour s'assurer que vous obtenez la bonne dose.
L'insuline doit apparaître uniformément mélangée.

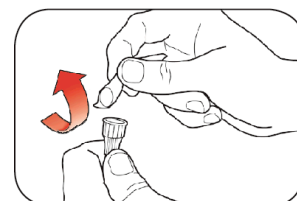


Etape 3 :

- Vérifier l'apparence de l'insuline.
 - La solution de LIPROLOG doit apparaître limpide et incolore. Ne l'utilisez pas si elle est trouble, colorée, ou contient des particules ou agrégats en suspension.
 - Les suspensions de LIPROLOG - insulines troubles - doivent apparaître blanches après les avoir mélangées. **Ne** les utilisez **pas** si elles sont limpides ou contiennent des agrégats en suspension ou particules.

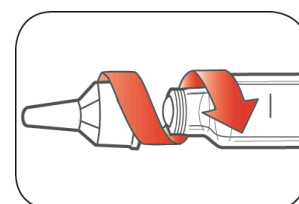
Etape 4 :

- Utilisez une nouvelle aiguille.
- Retirez la languette de papier du capuchon externe de l'aiguille.



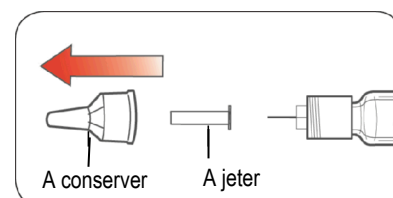
Etape 5 :

- Vissez de façon bien droite l'aiguille munie de son capuchon interne sur le stylo jusqu'à ce qu'elle soit bien fixée.



Etape 6 :

- Retirez le capuchon externe de l'aiguille et **conservez-le**.
- Retirez le capuchon interne de l'aiguille et jetez-le.



Purge de votre stylo

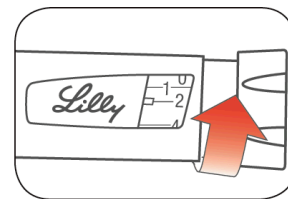
Purgez votre stylo avant chaque injection.

- Purger votre stylo signifie chasser de l'aiguille et de la cartouche l'air qui peut s'accumuler durant l'utilisation normale du stylo, et permettre ainsi de s'assurer que le stylo fonctionne correctement.

- Si le stylo **n'est pas** purgé avant chaque injection, vous pourriez vous injecter une dose trop importante ou trop faible d'insuline.

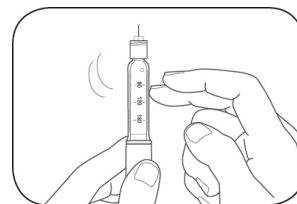
Etape 7 :

- Pour purger votre stylo, tournez le bouton d'injection pour sélectionner 2 unités.



Etape 8 :

- Tenez le stylo avec l'aiguille pointée vers le haut. Tapotez doucement le porte-cartouche pour faire remonter les bulles d'air à la surface.



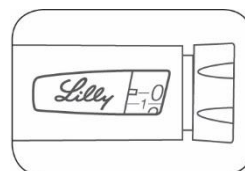
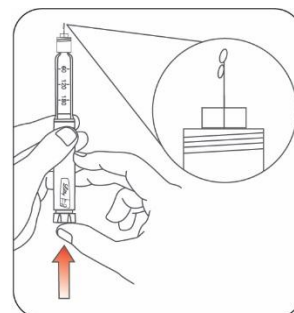
Etape 9 :

- Continuez de tenir votre stylo avec l'aiguille pointée vers le haut. Appuyez sur le bouton d'injection jusqu'à la butée et jusqu'à ce que le « 0 » apparaisse dans la fenêtre de lecture. Maintenez le bouton d'injection enfoncé et comptez lentement jusqu'à 5.

Vous devez voir de l'insuline à l'extrémité de l'aiguille.

- Si vous **ne** voyez **pas** d'insuline, répétez les étapes de la purge, mais pas plus de 4 fois.
- Si vous **ne** voyez **toujours pas** d'insuline, changez l'aiguille et répétez les étapes de la purge.

La présence de petites bulles d'air est normale. Cela ne modifiera pas votre dose.

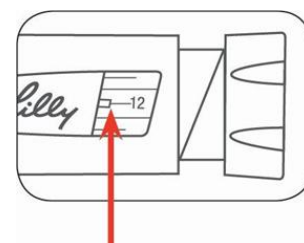
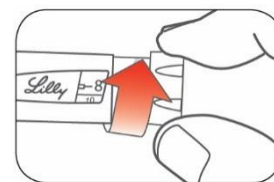


Sélection de votre dose

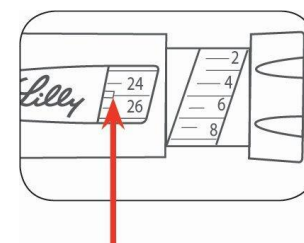
- Vous pouvez vous administrer de 1 à 60 unités en une seule injection.
- Si votre dose est supérieure à 60 unités, vous aurez besoin de vous administrer plus d'une injection.
 - Si vous avez besoin d'aide pour décider comment diviser votre dose, demandez à votre médecin, infirmier(ère) spécialiste du diabète ou pharmacien.
 - Vous devez utiliser une nouvelle aiguille pour chaque injection et répéter l'étape de purge.

Etape 10 :

- Tournez le bouton d'injection pour sélectionner le nombre d'unités que vous devez injecter. L'indicateur de dose doit correspondre à votre dose.
 - Le stylo sélectionne une unité à la fois.
 - Le bouton d'injection fait « clic » lorsque vous le tournez.
 - **NE** préparez **PAS** votre dose en comptant le nombre de « clics » car vous pourriez vous administrer la mauvaise dose.
 - Vous pouvez corriger la dose en tournant le bouton d'injection dans l'un ou l'autre sens, jusqu'à ce que la dose souhaitée corresponde avec l'indicateur de dose.
 - Les nombres pairs sont imprimés au niveau de l'indicateur de dose.
 - Les nombres impairs, après le chiffre 1, sont représentés par les lignes pleines.
- **Vérifiez toujours le nombre d'unités dans la fenêtre de lecture afin de vous assurer que vous avez sélectionné la bonne dose.**



(Exemple : la fenêtre de lecture indique la dose de 12 unités)



(Exemple : la fenêtre de lecture indique la dose de 25 unités)

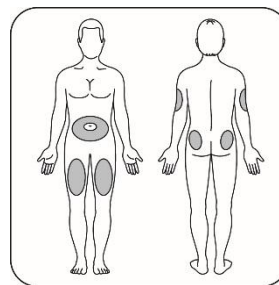
-
- Le stylo ne vous permettra pas de sélectionner plus d'unités que le nombre d'unités restantes dans le stylo.
 - Si vous devez vous injecter plus d'unités qu'il n'en reste dans le stylo, vous pouvez soit :
 - injecter la quantité restante dans votre stylo et compléter votre dose en utilisant un stylo neuf, **ou**
 - injecter la dose totale avec un stylo neuf.
 - Il est normal qu'une petite quantité d'insuline reste dans le stylo et que vous ne puissiez pas vous l'injecter.

Injection de votre dose

- Injectez-vous l'insuline en suivant les recommandations de votre médecin, infirmier(ère) spécialiste du diabète ou pharmacien.
- Changez (alternez) de site d'injection pour chaque injection.
- **Ne tentez pas** de changer la dose pendant l'injection.

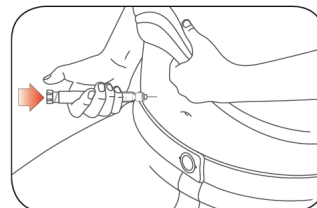
Etape 11 :

- Choisissez votre site d'injection.
Votre insuline s'injecte sous la peau (par voie sous-cutanée) dans la zone du ventre, des fesses, des cuisses ou du haut du bras.
- Nettoyez la peau avec un coton et laissez-la sécher avant d'injecter votre dose.



Etape 12 :

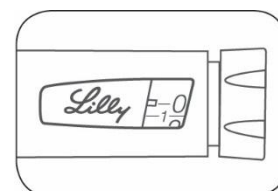
- Insérez l'aiguille dans votre peau.
- Appuyez à fond sur le bouton d'injection.
- Maintenez le bouton d'injection enfoncé et **comptez lentement jusqu'à 5** avant de retirer l'aiguille.



N'essayez **pas** d'injecter votre insuline en tournant le bouton d'injection. Vous ne recevrez **PAS** votre insuline en tournant le bouton d'injection.

Etape 13 :

- Retirez l'aiguille de votre peau.
 - La présence d'une goutte d'insuline à l'extrémité de l'aiguille est normale. Cela ne modifiera pas votre dose.
- Vérifiez le nombre d'unités dans la fenêtre de lecture.
 - Si vous voyez apparaître « 0 » dans la fenêtre de lecture, cela veut dire que vous avez reçu la totalité de la dose que vous avez préparée.
 - Si vous ne voyez pas apparaître « 0 » dans la fenêtre de lecture ne sélectionnez pas de nouveau une dose. Insérez l'aiguille dans votre peau et terminez l'injection.
 - Si vous n'êtes **toujours** pas sûr(e) d'avoir injecté la totalité de la dose que vous avez préparée, **ne recommencez pas ou ne répétez pas votre injection**. Surveillez votre taux de glucose en suivant les instructions de votre médecin, infirmier(ère) spécialiste du diabète ou pharmacien.



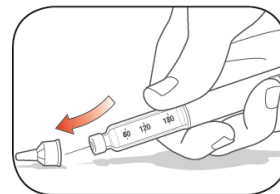
Le piston se déplace à peine à chaque injection et vous pourriez ne pas remarquer qu'il se déplace.

Si vous remarquez la présence de sang après avoir retiré l'aiguille de votre peau, appuyez légèrement sur le site d'injection avec un morceau de gaze ou du coton. **Ne frottez pas** votre peau.

Après votre injection

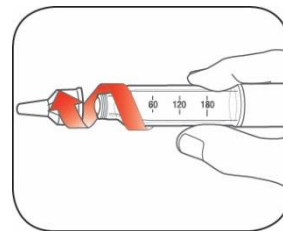
Etape 14 :

- Remettez soigneusement en place le capuchon externe de l'aiguille.



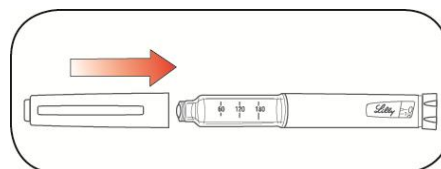
Etape 15 :

- Dévissez l'aiguille munie de son capuchon externe et jetez-la comme décrit ci-dessous (voir rubrique **Élimination des stylos et des aiguilles**).
- Ne conservez pas votre stylo avec l'aiguille fixée dessus afin d'éviter les fuites, l'obstruction de l'aiguille et l'entrée d'air dans le stylo.



Etape 16 :

- Remettez en place le capuchon du stylo en alignant la languette du capuchon avec la fenêtre de lecture et en poussant de façon bien droite.



Élimination des stylos et des aiguilles

- Jetez les aiguilles usagées dans un container à aiguilles ou dans un container en plastique résistant à la perforation avec un couvercle sécurisé. **Ne jetez pas** les aiguilles directement avec vos ordures ménagères.
- **Ne réutilisez pas** le container à aiguilles une fois rempli.
- Demandez à votre médecin, infirmier(ère) spécialiste du diabète ou pharmacien quelles sont les options pour jeter de manière appropriée le stylo et les containers à aiguilles.
- Les instructions concernant la manipulation des aiguilles n'ont pas pour but de remplacer les procédures locales, des professionnels de santé ou des institutions.

Conservation de votre stylo

Stylos non utilisés

- Avant la première utilisation, conservez votre stylo au réfrigérateur entre 2 °C et 8 °C.
- **Ne congelez pas** votre insuline. **N'utilisez pas** un stylo qui aurait été congelé.
- Les stylos non utilisés peuvent être utilisés jusqu'à la date de péremption mentionnée sur l'étiquette s'ils ont été conservés au réfrigérateur.

Stylo en cours d'utilisation

- Conservez votre stylo en cours d'utilisation à température ambiante jusqu'à 30 °C et à l'abri de la poussière, de la nourriture, des liquides, de la chaleur et de la lumière.
- Jetez le stylo en cours d'utilisation à la fin de la durée d'utilisation mentionnée dans la notice, même s'il reste de l'insuline dedans.

Remarques générales concernant l'utilisation sûre et efficace de votre stylo

- **Tenez votre stylo et les aiguilles hors de la vue et de la portée des enfants.**
- **N'utilisez pas** votre stylo si vous remarquez des parties cassées ou endommagées.
- Ayez toujours sur vous un stylo de rechange au cas où vous perdriez ou endommageriez votre stylo.

Dépannage

- Si vous n'arrivez pas à retirer le capuchon du stylo, tournez doucement le bouchon dans les deux sens, puis retirez-le en tirant de façon bien droite.
- S'il est difficile d'appuyer sur le bouton d'injection :
 - Appuyer plus lentement sur le bouton peut rendre l'opération plus facile.
 - Votre aiguille peut être bouchée. Fixez une nouvelle aiguille, puis purgez le stylo.
 - Vous pouvez avoir de la poussière, de la nourriture ou des liquides dans votre stylo. Jetez le stylo et prenez-en un neuf. Vous pourriez avoir besoin d'une prescription de votre médecin.

Si vous avez des questions ou si vous rencontrez des difficultés avec votre KwikPen, contactez votre médecin, infirmier(ère) spécialiste du diabète ou pharmacien pour une assistance complémentaire, ou contactez la filiale locale de Lilly.

Date de révision du document :

Notice : Information de l'utilisateur

Liprolog 200 unités/mL KwikPen, solution injectable en stylo pré-rempli insuline lispro

Chaque stylo KwikPen délivre de 1 à 60 unités par paliers de 1 unité.

Veillez lire attentivement cette notice avant d'utiliser ce médicament car elle contient des informations importantes pour vous.

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin ou votre pharmacien.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez pas à d'autres personnes. Il pourrait leur être nocif, même si les signes de leur maladie sont identiques aux vôtres.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.

Que contient cette notice?:

1. Qu'est-ce que Liprolog 200 unités/mL KwikPen et dans quels cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant d'utiliser Liprolog 200 unités/mL KwikPen
3. Comment utiliser Liprolog 200 unités/mL KwikPen
4. Quels sont les effets indésirables éventuels?
5. Comment conserver Liprolog 200 unités/mL KwikPen
6. Contenu de l'emballage et autres informations

1. Qu'est-ce que Liprolog 200 unités/mL KwikPen et dans quels cas est-il utilisé

Liprolog 200 unités/mL KwikPen est utilisé dans le traitement du diabète. Liprolog agit plus rapidement que l'insuline humaine normale car l'insuline lispro a été légèrement modifiée par rapport à l'insuline humaine. L'insuline lispro est étroitement apparentée à l'insuline humaine qui est une hormone naturelle produite par le pancréas.

Vous êtes diabétique lorsque votre pancréas ne produit pas suffisamment d'insuline pour réguler le niveau de glucose dans votre sang. Liprolog remplace votre propre insuline et assure un contrôle du glucose à long terme. Son action est très rapide et plus courte que celle d'une insuline rapide (2 à 5h). Vous utiliserez normalement Liprolog 15 minutes avant ou après un repas.

Votre médecin peut vous prescrire Liprolog 200 unités/mL KwikPen ainsi qu'une insuline d'action plus prolongée. Une notice spécifique accompagne cette autre insuline. Ne changez pas d'insuline sauf sur prescription de votre médecin.

Liprolog 200 unités/mL KwikPen doit être réservé pour le traitement des adultes atteints de diabète nécessitant des doses quotidiennes de plus de 20 unités d'insuline à action rapide.

Liprolog 200 unités/mL est un stylo jetable pré-rempli contenant 3 mL (600 unités, 200 unités/mL) d'insuline lispro. Un stylo KwikPen contient plusieurs doses d'insuline. Le stylo KwikPen sélectionne 1 unité à la fois. **Le nombre d'unités s'affiche dans la fenêtre de lecture, vérifiez-le toujours avant votre injection.** Vous pouvez vous injecter de 1 à 60 unités en une seule injection. **Si votre dose est supérieure à 60 unités, vous devrez vous faire plus d'une injection.**

2. Quelles sont les informations à connaître avant d'utiliser Liprolog 200 unités/mL KwikPen

N'utilisez JAMAIS Liprolog 200 unités/mL KwikPen

- Si vous êtes **allergique** à l'insuline lispro ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament (mentionnés dans la rubrique 6).

- Si vous estimez qu'une **hypoglycémie** (abaissement du sucre dans le sang) est imminente. Il est indiqué plus loin dans cette notice comment prendre en charge une hypoglycémie légère (voir rubrique 3 : Si vous avez pris plus de Liprolog que vous n'auriez dû).

Avertissements et précautions

- **La solution injectable contenue dans votre stylo pré-rempli Liprolog 200 unités/mL KwikPen doit être injectée UNIQUEMENT avec ce stylo pré-rempli. Ne pas transférer l'insuline lispro dans une seringue à partir de votre Liprolog 200 unités/mL KwikPen.** Les graduations sur la seringue d'insuline n'indiqueront pas correctement votre dose. Un surdosage grave peut survenir, entraînant un abaissement du sucre dans le sang, ce qui peut mettre votre vie en danger. Ne pas transférer l'insuline de votre Liprolog 200 unités/mL KwikPen dans tout autre dispositif d'administration comme les pompes à insuline.
- **NE PAS mélanger la solution injectable contenue dans votre stylo pré-rempli Liprolog 200 unités/mL KwikPen avec toute autre insuline ou tout autre médicament.** Liprolog 200 unités/mL KwikPen solution injectable ne doit pas être dilué.
- Si votre glycémie est bien contrôlée par votre insuline actuelle, vous pourriez ne pas ressentir les symptômes annonciateurs de l'hypoglycémie. Ces symptômes sont énumérés à la rubrique 4 de cette notice. Réfléchissez soigneusement à l'heure à laquelle vous prendrez vos repas, à la fréquence et à l'intensité de vos exercices physiques. Vous devez étroitement surveiller les niveaux de sucre dans votre sang grâce à des tests fréquents de votre glycémie.
- Quelques patients ayant présenté des hypoglycémies après passage d'une insuline animale à une insuline humaine ont rapporté que les symptômes annonciateurs d'hypoglycémie étaient moins prononcés ou différents de ceux provoqués par une insuline animale. En cas d'hypoglycémies fréquentes ou si vous avez des difficultés à les reconnaître, parlez-en avec votre médecin.
- Si vous répondez par l'**AFFIRMATIVE** à l'une des questions suivantes, informez-en votre médecin, pharmacien ou personnel infirmier.
 - Etes-vous récemment tombé malade ?
 - Avez-vous des problèmes rénaux ou hépatiques ?
 - Faites-vous davantage d'exercice que d'habitude ?
- Si vous envisagez de vous rendre à l'étranger, pensez à en informer votre médecin, pharmacien ou personnel infirmier. Le décalage horaire pourrait vous contraindre à modifier vos heures d'injection et de repas par rapport à vos heures habituelles.
- Certains patients avec un diabète de type II ancien et une maladie cardiaque ou un antécédent d'accident vasculaire cérébral, qui étaient traités avec la pioglitazone et l'insuline, ont développé une insuffisance cardiaque. Informez votre médecin le plus rapidement possible si vous avez des signes d'insuffisance cardiaque tels qu'un essoufflement inhabituel ou une augmentation rapide de poids ou un gonflement localisé (œdème).
- Il est déconseillé aux personnes aveugles ou malvoyantes d'utiliser ce stylo sans se faire aider par une personne formée à l'utilisation du stylo.

Modifications cutanées au site d'injection

Il faut effectuer une rotation des sites d'injection pour prévenir des modifications cutanées telles que des grosseurs sous la peau. L'insuline risque de ne pas agir correctement si vous l'injectez dans une zone présentant des grosseurs (voir Comment utiliser Liprolog 200 unités/mL KwikPen). Contactez votre médecin si vous injectez actuellement dans une zone présentant des grosseurs avant de commencer à injecter dans une autre zone. Votre médecin peut vous demander de contrôler votre glycémie de plus près et d'ajuster votre dose d'insuline ou celle de vos autres médicaments antidiabétiques.

Autres médicaments et Liprolog 200 unités/mL KwikPen

Vos besoins en insuline peuvent être différents si vous prenez

- une pilule contraceptive,
- des corticostéroïdes,
- un traitement substitutif par hormones thyroïdiennes,
- des hypoglycémifiants oraux (par exemple, metformine, acarbose, sulfamides hypoglycémifiants, pioglitazone, empagliflozine, inhibiteurs du DPP-4 tels que sitagliptine ou saxagliptine)

- de l'acide acétylsalicylique,
- des sulfamides antibactériens,
- des analogues de la somatostatine (tels que ocréotide, utilisée pour traiter une maladie peu fréquente liée à une sécrétion trop élevée d'hormone de croissance)
- des « bêta-2 stimulants » tels que salbutamol ou terbutaline pour traiter l'asthme ou la ritodrine utilisée pour prévenir l'accouchement prématuré,
- des bêtabloquants pour traiter l'hypertension artérielle, ou
- certains antidépresseurs (inhibiteurs de la mono-amine oxydase ou inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine),
- du danazol (médicament agissant sur l'ovulation),
- certains inhibiteurs de conversion de l'angiotensine, utilisés pour traiter certaines maladies du cœur ou l'hypertension artérielle (ex. captopril, énalapril) et
- des médicaments spécifiques pour traiter l'hypertension artérielle, les lésions rénales dues au diabète et certains problèmes cardiaques (antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II).

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

Liprolog avec de l'alcool

Vos niveaux de sucre dans le sang peuvent soit augmenter soit diminuer si vous buvez de l'alcool. Par conséquent, la quantité d'insuline nécessaire, peut être modifiée.

Grossesse et allaitement

Etes-vous enceinte ou l'envisagez-vous ? Allaitiez-vous ? Les besoins en insuline diminuent généralement durant les trois premiers mois de grossesse et augmentent au cours des six autres mois. Si vous allaitez, l'administration de votre insuline devra peut-être être adaptée ainsi que votre régime alimentaire.

Demandez conseil à votre médecin avant de prendre tout médicament.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Vos capacités de concentration et vos réflexes peuvent être diminués en cas d'hypoglycémie. Vous devez y penser dans toutes les situations où vous pourriez mettre votre vie en danger ou celle d'autres personnes, comme la conduite automobile ou l'utilisation de machines. Vous devez interroger votre médecin sur vos capacités à conduire si vous avez :

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

Liprolog 200 unités/mL KwikPen contient du sodium

Ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par dose, c'est-à-dire qu'il est essentiellement « sans sodium ».

3. Comment utiliser Liprolog 200 unités/mL KwikPen

Vérifiez toujours la désignation et le type d'insuline figurant sur le conditionnement et sur l'étiquette du stylo pré-rempli délivré par votre pharmacien. Assurez-vous que vous avez le stylo de Liprolog 200 unités/mL KwikPen prescrit par votre médecin.

Veillez à toujours utiliser ce médicament en suivant exactement les indications de votre médecin. Vérifiez auprès de votre médecin en cas de doute. Afin de prévenir la transmission éventuelle de maladies, chaque stylo doit être uniquement utilisé par vous, même si l'aiguille est changée.

Liprolog 200 unités/mL KwikPen est pour les patients prenant plus de 20 unités quotidiennes d'insuline d'action rapide.

Ne pas transférer l'insuline dans une seringue à partir de votre Liprolog 200 unités/mL KwikPen. Les graduations sur la seringue d'insuline n'indiqueront pas correctement la dose. Un surdosage grave peut survenir, entraînant un abaissement du sucre dans le sang, ce qui peut mettre votre vie en danger.

Ne pas utiliser Liprolog 200 unités/mL KwikPen solution injectable dans une pompe à insuline.

Posologie

- Vous devez normalement injecter Liprolog dans les 15 minutes précédant ou suivant un repas. Si besoin, vous pouvez pratiquer l'injection juste après le repas. Votre médecin vous aura avisé 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 (par exemple, passage d'une insuline humaine ou animale à une présentation Liprolog), vous pouvez nécessiter un changement de dose. Ce changement peut être effectué lors de la première injection ou progressivement sur plusieurs semaines ou plusieurs mois.
- Injectez Liprolog sous la peau (voie sous-cutanée).

Préparation de Liprolog 200 unités/mL KwikPen

- Liprolog est une solution et 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 toutes particules. Vérifiez l'apparence avant chaque injection.

Réglage du stylo KwikPen (consultez votre manuel d'utilisation)

- Lavez-vous d'abord les mains.
- Lisez les instructions pour l'utilisation de votre stylo à insuline pré-rempli et suivez-les attentivement. En voici quelques-unes :
- Utilisez une aiguille propre (les aiguilles ne sont pas fournies).
- Purgez votre stylo KwikPen avant chaque utilisation. La purge permet de vérifier que l'insuline sort et permet de chasser les bulles d'air de votre stylo KwikPen. Il peut persister quelques petites bulles d'air, sans conséquence, dans le stylo. Toutefois, si la taille des bulles est trop importante, la dose injectée pourrait être affectée.

Injection de Liprolog

- Avant de procéder à l'injection, nettoyez la peau selon les instructions que l'on vous a données. Injectez sous la peau comme on vous l'a appris. Après l'injection, laissez l'aiguille sous la peau pendant 5 secondes afin de vous assurer que vous avez injecté votre dose en totalité. Ne frottez 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. Quel que soit le site d'injection utilisé, les bras, les cuisses, les fesses ou l'abdomen, Liprolog agira toujours plus rapidement que l'insuline humaine rapide.
- Ne pas injecter Liprolog 200 unités/mL KwikPen solution injectable directement dans une veine (par voie intraveineuse).

Après l'injection

- Une fois l'injection terminée, dévissez l'aiguille du stylo KwikPen en utilisant le capuchon extérieur de l'aiguille. Cette opération permet de maintenir l'insuline stérile et empêche les fuites. Elle empêche également toute entrée d'air dans le stylo et l'obstruction de l'aiguille. **Ne partagez pas vos aiguilles. Ne partagez pas votre stylo.** Replacez le capuchon sur votre stylo.

Injections ultérieures

- A chaque utilisation du stylo KwikPen, vous devez utiliser une nouvelle aiguille. Avant chaque injection, chassez les bulles d'air. Vous pouvez vous assurer de la quantité d'insuline restante en tenant le stylo KwikPen l'aiguille pointée vers le haut.

- N'utilisez plus le stylo KwikPen lorsqu'il est vide. Éliminez votre stylo selon les recommandations des professionnels de santé.

Si vous avez pris plus de Liprolog que vous n'auriez dû

Si vous avez pris plus de Liprolog que vous n'auriez dû, un abaissement du taux de sucre dans le sang peut survenir. Vérifiez votre taux de sucre.

Si votre glycémie est basse (**hypoglycémie légère**), consommez des préparations glucosées, du sucre ou des boissons sucrées. Puis, consommez des fruits, des biscuits ou un sandwich selon les conseils de votre médecin et reposez-vous. Ceci vous permettra généralement de maîtriser une hypoglycémie légère ou un surdosage mineur d'insuline. En cas d'aggravation, si votre respiration est superficielle et si votre peau devient pâle, avisez-en immédiatement votre médecin. Une injection de glucagon peut traiter une hypoglycémie assez grave. Prenez du glucose ou du sucre après l'injection de glucagon. Si vous n'obtenez aucune réaction au glucagon, un traitement hospitalier sera nécessaire. Demandez à votre médecin des renseignements concernant le glucagon.

Si vous oubliez d'utiliser Liprolog

Si vous prenez moins de Liprolog que vous n'auriez dû, une augmentation du taux de sucre dans le sang peut survenir. Vérifiez votre taux de sucre.

Si une hypoglycémie (pas assez de sucre dans le sang) ou une hyperglycémie (trop de sucre dans le sang) n'est pas traitée, il peut s'ensuivre des complications sérieuses telles que céphalées, envie de vomir (nausées), vomissements, perte d'eau (déshydratation), évanouissements, coma voire même décès (voir la rubrique 4 « Quels sont les effets indésirables éventuels »).

Trois recommandations simples pour éviter une hypoglycémie ou une hyperglycémie :

- Ayez toujours avec vous un stylo de rechange au cas où vous perdriez ou endommageriez votre stylo KwikPen.
- Ayez toujours avec vous un document indiquant que vous êtes diabétique.
- Ayez toujours du sucre avec vous.

Si vous arrêtez d'utiliser Liprolog

Si vous prenez moins de Liprolog que vous n'auriez dû, une augmentation du taux 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 ou à votre pharmacien.

4. Quels sont les effets indésirables éventuels?

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

Une allergie grave est rare (peut affecter jusqu'à 1 personne sur 1000). En voici les symptômes :

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

Si vous pensez avoir ce type d'allergie à l'insuline avec Liprolog, contactez un médecin immédiatement.

L'allergie locale est fréquente (peut affecter jusqu'à 1 personne sur 10). Elle peut se manifester par une rougeur, un œdème et des démangeaisons au point d'injection. Cette réaction disparaît habituellement en quelques jours voire quelques semaines. Consultez votre médecin si ceci vous arrive.

La lipodystrophie est peu fréquente (peut affecter jusqu'à 1 personne sur 100). Si vous injectez trop souvent votre insuline au même endroit, le tissu adipeux peut devenir soit plus mince (lipoatrophie),

soit plus épais (lipohypertrophie). Des grosseurs sous la peau peuvent également être causées par l'accumulation d'une protéine appelée amyloïde (amyloïdose cutanée). L'insuline risque de ne pas agir correctement si vous l'injectez dans une zone présentant des grosseurs. Changez de site d'injection à chaque fois pour éviter de telles modifications cutanées.

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.

Déclaration des effets secondaires

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien. 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 décrit en Annexe V**. En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

Problèmes courants du diabète

Hypoglycémie

Hypoglycémie (pas assez de sucre dans le sang) signifie qu'il n'y a pas suffisamment de sucre dans le sang et peut être provoquée par :

- une dose trop élevée de Liprolog ou d'une autre insuline ;
- le fait que vous sautiez ou retardiez vos repas ou changiez de régime alimentaire ;
- des exercices ou des activités intenses juste avant ou après un repas ;
- une infection ou une maladie (en particulier des diarrhées ou vomissements) ;
- des changements de vos besoins en insuline ; ou
- une insuffisance rénale ou hépatique en voie d'aggravation ;

Les boissons alcoolisées ainsi que certains médicaments sont susceptibles d'influencer votre glycémie (voir rubrique 2).

Les premiers symptômes de l'hypoglycémie apparaissent habituellement rapidement et comprennent :

- | | |
|-----------------------------|-------------------------|
| • fatigue | • accélération du pouls |
| • nervosité ou tremblements | • malaise |
| • maux de tête | • sueurs froides |

Lorsque vous n'êtes pas certain de votre capacité à en reconnaître les symptômes précurseurs, évitez toute situation, comme la conduite de véhicule, dans laquelle vous ou d'autres personnes pourraient être exposées à un risque du fait de votre hypoglycémie.

Hyperglycémie et acidocétose diabétique

Hyperglycémie (trop de sucre dans le sang) signifie que vous n'avez pas suffisamment d'insuline. L'hyperglycémie peut être provoquée par le fait que :

- vous n'avez pas pris votre dose de Liprolog ou d'une autre insuline ;
- vous prenez moins d'insuline que la dose prescrite par votre médecin ;
- votre alimentation dépasse de beaucoup les limites permises par votre régime alimentaire ;
- vous avez de la fièvre, une infection ou êtes en état de stress.

L'hyperglycémie peut entraîner une acidocétose diabétique. Les premiers symptômes se manifestent lentement. Parmi ceux-ci, citons les suivants :

- | | |
|---------------------|---------------------------------|
| • somnolence | • absence d'appétit |
| • rougeur au visage | • odeur acétonique de l'haleine |
| • soif | • sensation de malaise |

Les symptômes graves sont une respiration difficile et un pouls rapide. **Consultez votre médecin immédiatement.**

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.

5. Comment conserver Liprolog 200 unités/mL KwikPen

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

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

Avant la première utilisation, conservez votre Liprolog **200 unités/mL** KwikPen au réfrigérateur (entre 2 °C et 8 °C). Ne pas congeler.

Conservez votre Liprolog **200 unités/mL** KwikPen en cours d'utilisation à température ambiante (entre 15 °C et 30 °C) et jetez-le après 28 jours. Ne pas exposer à une chaleur excessive ou au soleil. Ne laissez pas votre stylo KwikPen en cours d'utilisation au réfrigérateur. Le stylo KwikPen ne doit pas être conservé avec l'aiguille vissée dessus.

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

Ne jetez aucun médicament au tout-à-l'égout ou 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. Contenu de l'emballage et autres informations

Ce que contient Liprolog KwikPen 200 unités/mL, solution injectable

- La substance active est l'insuline lispro. Chaque mL de solution contient 200 unités (U) d'insuline lispro. Chaque stylo pré-rempli (3 mL) contient 600 unités (U) d'insuline lispro.
- Les autres composants sont : le métacrésol, le glycérol, le trométamol, l'oxyde de zinc et l'eau pour préparations injectables. L'hydroxyde de sodium ou l'acide chlorhydrique peuvent avoir été utilisés pour ajuster le pH

Comment se présente Liprolog 200 unités/mL KwikPen et contenu de son emballage extérieur

Liprolog 200 unités/mL KwikPen, solution injectable est une solution aqueuse, stérile, transparente, incolore et contient 200 unités d'insuline lispro par millilitre (200 unités/mL) de solution injectable. La contenance de Liprolog **200 unités/mL** KwikPen est de 600 unités (3 millilitres). Les stylos Liprolog **200 unités/mL** KwikPen sont conditionnés par boîte de 5 stylos pré-remplis ou en emballage multiple de 2 x 5 stylos pré-remplis. Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées. Le stylo KwikPen contient simplement une cartouche intégrée. Vous ne pouvez plus utiliser le stylo pré-rempli lorsqu'il est vide.

Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché

Eli Lilly Nederland B.V., Orteliuslaan 1000, 3528 BD Utrecht, Pays-Bas.

Fabricant

Lilly France SAS, Rue du Colonel Lilly, 67640 Fegersheim, France,
Eli Lilly Italia S.p.A., Via Gramsci 731-733, 50019 Sesto Fiorentino, (FI) Italie.

Pour toute information complémentaire concernant ce médicament, veuillez prendre contact avec le représentant local du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché :

Belgique/België/Belgien

Eli Lilly Benelux S.A./N.V.
Tél/Tel: + 32-(0)2 548 84 84

Lietuva

Eli Lilly Lietuva
Tel. +370 (5) 2649600

България

ТП "Ели Лили Недерланд" Б.В. - България
тел. + 359 2 491 41 40

Luxembourg/Luxemburg

Eli Lilly Benelux S.A./N.V.
Tél/Tel: + 32-(0)2 548 84 84

Česká republika

ELI LILLY ČR, s.r.o.
Tel: + 420 234 664 111

Magyarország

Lilly Hungária Kft.
Tel: + 36 1 328 5100

Danmark

Eli Lilly Danmark A/S
Tlf.: +45 45 26 6000

Malta

Charles de Giorgio Ltd.
Tel: + 356 25600 500

Deutschland

Lilly Deutschland GmbH
Tel. + 49-(0) 6172 273 2222

Nederland

Eli Lilly Nederland B.V.
Tel: + 31-(0) 30 60 25 800

Eesti

Eli Lilly Nederland B.V.
Tel: +372 6817 280

Norge

Eli Lilly Norge A.S.
Tlf: + 47 22 88 18 00

Ελλάδα

ΦΑΡΜΑΣΕΡΒ-ΛΙΛΛΥ Α.Ε.Β.Ε.
Τηλ: +30 210 629 4600

Österreich

Eli Lilly Ges. m.b.H.
Tel: + 43-(0) 1 711 780

España

Lilly S.A.
Tel: + 34-91 663 50 00

Polska

Eli Lilly Polska Sp. z o.o.
Tel: +48 22 440 33 00

France

Lilly France
Tél: +33-(0) 1 55 49 34 34

Portugal

Lilly Portugal - Produtos Farmacêuticos, Lda
Tel: + 351-21-4126600

Hrvatska

Eli Lilly Hrvatska d.o.o.
Tel: +385 1 2350 999

România

Eli Lilly România S.R.L.
Tel: + 40 21 4023000

Ireland

Eli Lilly and Company (Ireland) Limited
Tel: + 353-(0) 1 661 4377

Slovenija

Eli Lilly farmacevtska družba, d.o.o.
Tel: +386 (0) 1 580 00 10

Ísland

Icepharma hf.
Sími + 354 540 8000

Slovenská republika

Eli Lilly Slovakia s.r.o.
Tel: + 421 220 663 111

Italia

Eli Lilly Italia S.p.A.
Tel: + 39- 055 42571

Suomi/Finland

Oy Eli Lilly Finland Ab
Puh/Tel: + 358-(0) 9 85 45 250

Κύπρος
Phadisco Ltd
Τηλ: +357 22 715000

Sverige
Eli Lilly Sweden AB
Tel: + 46-(0) 8 7378800

Latvija
Eli Lilly (Suisse) S.A Pārstāvniecība Latvijā
Tel: +371 67364000

La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est {MM/AAAA}.

MANUEL D'UTILISATION

Voir le manuel d'utilisation inséré plus loin dans la notice.

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne du médicament <https://www.ema.europa.eu>.

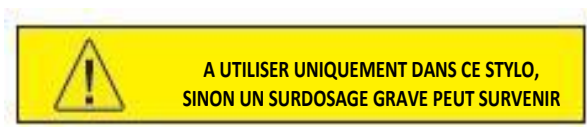
MANUEL D'UTILISATION

Liprolog 200 unités/mL KwikPen, solution injectable en stylo pré-rempli

insuline lispro



VEUILLEZ LIRE CE MANUEL D'UTILISATION AVANT UTILISATION



Veuillez lire le manuel d'utilisation avant de commencer à utiliser Liprolog 200 unités/mL KwikPen solution injectable et à chaque fois que vous utilisez un nouveau stylo Liprolog 200 unités/mL KwikPen. Il pourrait y avoir de nouvelles informations. Ces informations ne remplacent pas les conseils de votre médecin, infirmier(ère) spécialiste du diabète ou pharmacien à propos de votre maladie ou votre traitement.

Liprolog 200 unités/mL KwikPen (« stylo ») est un stylo jetable pré-rempli contenant 3 mL (600 unités, 200 unités/mL) d'insuline lispro en solution injectable. Vous pouvez vous administrer plusieurs doses en utilisant un seul stylo. Le stylo sélectionne une unité à la fois. Il permet d'injecter de 1 à 60 unités en une seule injection. **Si votre dose est supérieure à 60 unités, vous devrez vous faire plus d'une injection.** Le piston se déplace à peine à chaque injection, et vous pourriez ne pas remarquer qu'il se déplace. Le piston n'atteindra la fin de la cartouche que lorsque vous aurez utilisé les 600 unités du stylo.

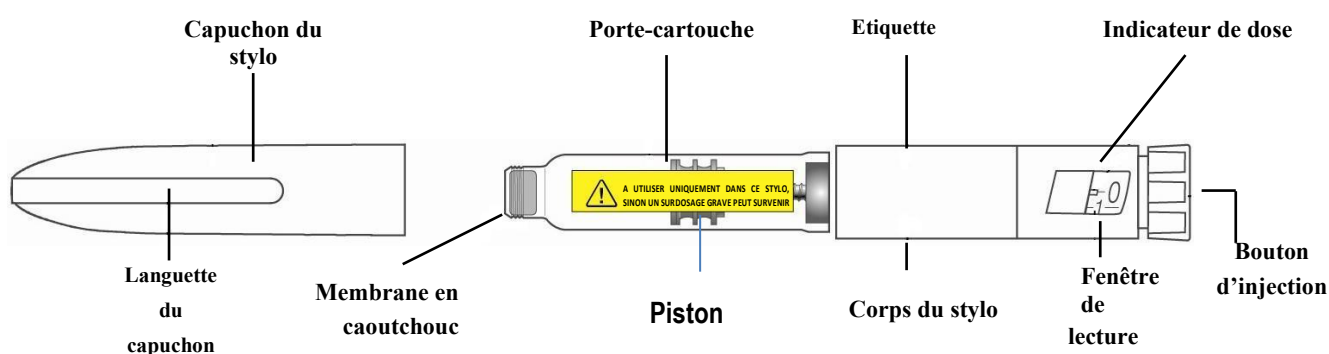
Ce stylo vous permet de réaliser plus d'injections de doses que les autres stylos que vous avez pu utiliser dans le passé. Sélectionnez votre dose habituelle comme indiqué par votre médecin, infirmier(ère) spécialiste du diabète ou pharmacien.

Liprolog KwikPen est disponible en deux concentrations, 100 unités/mL et 200 unités/mL. Injectez Liprolog 200 unités/mL UNIQUEMENT avec votre stylo. NE transférez PAS l'insuline de votre stylo vers un autre dispositif d'administration d'insuline. Les seringues et les pompes à insuline ne mesureront pas votre dose de 200 unités/mL correctement. Un surdosage grave peut survenir, entraînant un abaissement important du sucre dans le sang, ce qui peut mettre votre vie en danger.

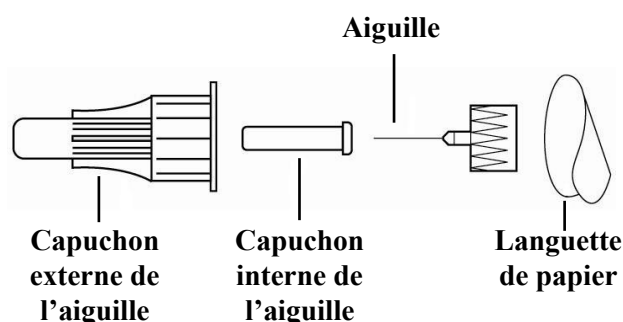
Ne partagez pas votre stylo avec d'autres personnes, même si l'aiguille a été changée. Ne réutilisez pas ou ne partagez pas vos aiguilles avec d'autres personnes. Cela peut entraîner un risque de transmission d'agents infectieux.

Il est déconseillé aux personnes aveugles ou malvoyantes d'utiliser ce stylo sans se faire aider par une personne formée à l'utilisation du stylo.

Composants du stylo KwikPen



Composants de l'aiguille (aiguilles non fournies)



Bouton d'injection avec anneau bordeaux



Comment reconnaître votre stylo Liprolog 200 unités/mL KwikPen :

- Couleur du stylo : Gris foncé
- Bouton d'injection : Gris foncé avec un anneau bordeaux
- Etiquettes : Bordeaux, « 200 unités/mL » dans une fenêtre jaune.
Avertissement en jaune sur le porte cartouche

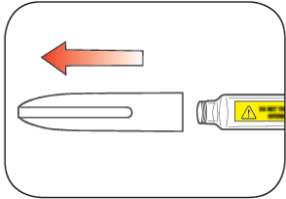
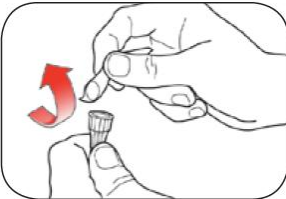
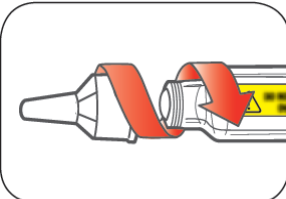
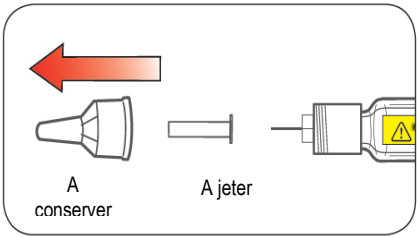
Éléments nécessaires à l'injection :

- Liprolog 200 unités/mL KwikPen
- Aiguille compatible avec KwikPen (Aiguilles à stylo BD [Becton Dickinson and Company] recommandées)
- Coton

Les aiguilles et le coton ne sont pas fournis.

Préparation de votre stylo

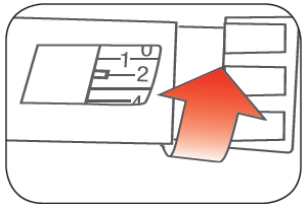
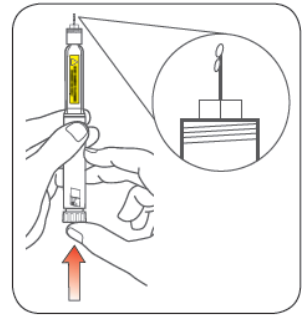
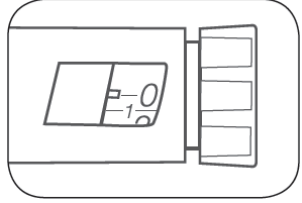
- Lavez-vous les mains avec du savon et de l'eau.
- Vérifiez le stylo afin de vous assurer qu'il s'agit bien de l'insuline qui vous a été prescrite. Ceci est important, surtout si vous utilisez plus d'un type d'insuline.
- N'utilisez **pas** votre stylo si la date de péremption imprimée sur l'étiquette est dépassée, ou plus de 28 jours après sa première utilisation.
- Utilisez toujours une **nouvelle aiguille** pour chaque injection, afin d'éviter les infections et l'obstruction des aiguilles.

Etape 1 : Retirez le capuchon du stylo en tirant de façon bien droite. • Ne retirez pas l'étiquette du stylo. Nettoyez la membrane en caoutchouc avec un coton. La solution de Liprolog 200 unités/mL doit être claire et incolore. Ne l'utilisez pas si elle est trouble, colorée ou si elle contient des particules.	 
Etape 2 : Utilisez une nouvelle aiguille. Retirez la languette de papier du capuchon externe de l'aiguille.	
Etape 3 : Vissez de façon bien droite l'aiguille munie de son capuchon interne sur le stylo jusqu'à ce qu'elle soit bien fixée.	
Etape 4 : Retirez le capuchon externe de l'aiguille et conservez-le. Retirez le capuchon interne de l'aiguille et jetez-le.	

Purge de votre stylo

Purgez votre stylo avant chaque injection.

- Purger votre stylo signifie chasser de l'aiguille et de la cartouche l'air qui peut s'accumuler durant l'utilisation normale du stylo, et permettre ainsi de s'assurer que le stylo fonctionne correctement.
- Si le stylo n'est pas purgé avant chaque injection, vous pourriez vous injecter une dose trop importante ou trop faible d'insuline.

Etape 5 : Pour purger votre stylo, tournez le bouton d'injection pour sélectionner 2 unités.	
Etape 6 : Tenez le stylo avec l'aiguille pointée vers le haut. Tapotez doucement le porte-cartouche pour faire remonter les bulles d'air à la surface.	
Etape 7 : Continuez de tenir votre stylo avec l'aiguille pointée vers le haut. Appuyez sur le bouton d'injection jusqu'à la butée et jusqu'à ce que le « 0 » apparaisse dans la fenêtre de lecture. Maintenez le bouton d'injection enfoncé et comptez lentement jusqu'à 5. • Vous devez voir de l'insuline à l'extrémité de l'aiguille. • Si vous ne voyez pas d'insuline, répétez les étapes de la purge, mais pas plus de 8 fois. • Si vous ne voyez toujours pas d'insuline, changez l'aiguille et répétez les étapes de la purge. La présence de petites bulles d'air est normale. Cela ne modifiera pas votre dose.	 

Sélection de votre dose

Ce stylo a été conçu pour délivrer la dose qui apparaît dans la fenêtre de lecture. Sélectionnez votre dose habituelle comme indiqué par votre médecin, infirmier(ère) spécialiste du diabète ou pharmacien.

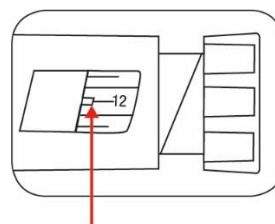
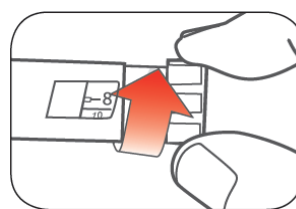
- Vous pouvez vous administrer de 1 à 60 unités en une seule injection.
- Si votre dose est supérieure à 60 unités, vous aurez besoin de vous administrer plus d'une injection.
 - Si vous avez besoin d'aide pour décider comment diviser votre dose, demandez à votre médecin, infirmier(ère) spécialiste du diabète ou pharmacien.
 - Vous devez utiliser une nouvelle aiguille pour chaque injection et répéter l'étape de purge.

Etape 8 :

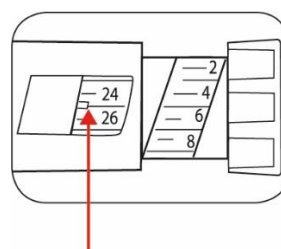
Tournez le bouton d'injection pour sélectionner le nombre d'unités que vous devez injecter. L'indicateur de dose doit correspondre à votre dose.

- Le stylo sélectionne une unité à la fois.
- Le bouton d'injection fait « clic » lorsque vous le tournez.
- NE préparez PAS votre dose en comptant le nombre de « clics » car vous pourriez vous administrer la mauvaise dose.
- Vous pouvez corriger la dose en tournant le bouton d'injection dans l'un ou l'autre sens, jusqu'à ce que la dose souhaitée corresponde avec l'indicateur de dose.
- Les nombres **pairs** sont imprimés au niveau de l'indicateur de dose.
- Les nombres **impairs**, après le chiffre 1, sont représentés par les lignes pleines.

Vérifiez toujours le nombre d'unités dans la fenêtre de lecture afin de vous assurer que vous avez sélectionné la bonne dose.



(Exemple: la fenêtre de lecture indique la dose de 12 unités)



(Exemple: la fenêtre de lecture indique la dose de 25 unités)

- Le stylo ne vous permettra pas de sélectionner plus d'unités que le nombre d'unités restantes dans le stylo.
- Si vous devez vous injecter plus d'unités qu'il n'en reste dans le stylo, vous pouvez soit :
 - Injecter la quantité restante dans votre stylo et compléter votre dose en utilisant un stylo neuf, **ou**
 - Injecter la dose totale avec un stylo neuf.

Injection de votre dose

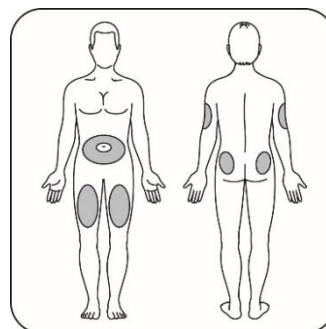
- Injectez-vous l'insuline en suivant les recommandations de votre médecin, infirmier(ère) spécialiste du diabète ou pharmacien.
- Changez (alternez) de site d'injection pour chaque injection.
- **Ne** tentez **pas** de changer la dose pendant l'injection.

Etape 9 :

Choisissez votre site d'injection.

Liprolog 200 unités/mL solution injectable s'injecte sous la peau (par voie sous-cutanée) dans la zone du ventre, des fesses, des cuisses ou du haut du bras.

Nettoyez la peau avec un coton et laissez-la sécher avant d'injecter votre dose.



Etape 10 :

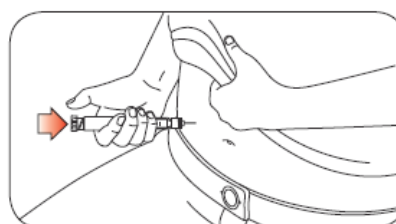
Insérez l'aiguille dans votre peau.

Appuyez à fond sur le bouton d'injection.



Maintenez le bouton d'injection enfoncé et **comptez lentement jusqu'à 5** avant de retirer l'aiguille.

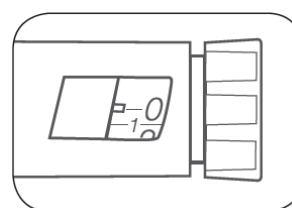
N'essayez pas d'injecter votre insuline en tournant le bouton d'injection. Vous ne recevrez PAS votre insuline en tournant le bouton d'injection.



Etape 11 :

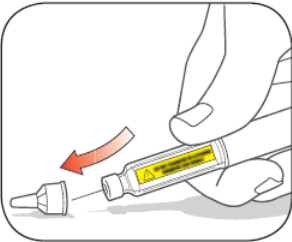
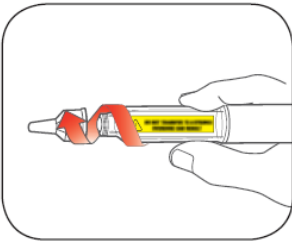
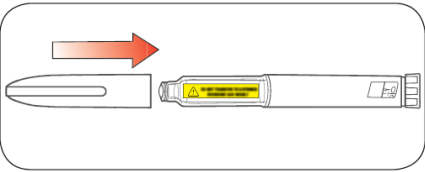
Retirez l'aiguille de votre peau.

- La présence d'une goutte d'insuline à l'extrémité de l'aiguille est normale. Cela ne modifiera pas votre dose.
- Vérifiez le nombre d'unités dans la fenêtre de lecture.
- Si vous voyez apparaître « 0 » dans la fenêtre de lecture, cela veut dire que vous avez reçu la totalité de la dose que vous avez préparée.
- Si vous ne voyez pas apparaître « 0 » dans la fenêtre de lecture, ne sélectionnez pas de nouveau une dose. Insérez l'aiguille dans votre peau et terminez l'injection.
- Si vous n'êtes **toujours** pas sûr(e) d'avoir injecté la totalité de la dose que vous avez préparée, **ne recommencez**



pas ou ne répétez pas votre injection. Surveillez votre taux de glucose en suivant les instructions de votre médecin, infirmier(ère) spécialiste du diabète ou pharmacien. Le piston se déplace à peine à chaque injection et vous pourriez ne pas remarquer qu'il se déplace. Si vous remarquez la présence de sang après avoir retiré l'aiguille de votre peau, appuyez légèrement sur le site d'injection avec un morceau de gaze ou du coton. Ne frottez pas votre peau.	
--	--

Après votre injection

Etape 12 : Remettez soigneusement en place le capuchon externe de l'aiguille.	
Etape 13 : Dévissez l'aiguille munie de son capuchon externe et jetez-la comme décrit ci-dessous (voir rubrique Élimination des stylos et des aiguilles). Ne conservez pas votre stylo avec l'aiguille fixée dessus afin d'éviter les fuites, l'obstruction de l'aiguille et l'entrée d'air dans le stylo.	
Etape 14 : Remettez en place le capuchon du stylo en alignant la languette du capuchon avec la fenêtre de lecture et en poussant de façon bien droite.	

Elimination des stylos et des aiguilles

- Jetez les aiguilles usagées dans un container à aiguilles ou dans un container en plastique résistant à la perforation avec un couvercle sécurisé. Ne jetez pas les aiguilles directement avec vos ordures ménagères.
- Ne réutilisez pas le container à aiguilles une fois rempli.
- Demandez à votre médecin, infirmier(ère) spécialiste du diabète ou pharmacien quelles sont les options pour jeter de manière appropriée le stylo et les containers à aiguilles.
- Les instructions concernant la manipulation des aiguilles n'ont pas pour but de remplacer les procédures locales, des professionnels de santé ou des institutions.

Conservation de votre stylo

Stylos non utilisés

- Avant la première utilisation, conservez votre stylo au réfrigérateur entre 2 °C et 8 °C.
- **Ne** congelez **pas** Liprolog 200 unités/mL solution injectable. **N'utilisez pas** un stylo qui aurait été congelé.
- Les stylos non utilisés peuvent être utilisés jusqu'à la date de péremption mentionnée sur l'étiquette s'ils ont été conservés au réfrigérateur.

Stylo en cours d'utilisation

- Conservez votre stylo en cours d'utilisation à température ambiante jusqu'à 30 °C et à l'abri de la poussière, de la nourriture, des liquides, de la chaleur et de la lumière.
- Jetez le stylo en cours d'utilisation au bout de 28 jours, même s'il reste de l'insuline dedans.

Remarques générales concernant l'utilisation sûre et efficace de votre stylo

- **Tenez votre stylo et les aiguilles hors de la vue et de la portée des enfants.**
- **N'utilisez pas** votre stylo si vous remarquez des parties cassées ou endommagées.
- Ayez toujours sur vous un stylo de rechange au cas où vous perdriez ou endommageriez votre stylo.

Dépannage

- Si vous n'arrivez pas à retirer le capuchon du stylo, tournez doucement le bouchon dans les deux sens, puis retirez-le en tirant de façon bien droite.
- S'il est difficile d'appuyer sur le bouton d'injection :
 - Appuyer plus lentement sur le bouton peut rendre l'opération plus facile.
 - Votre aiguille peut être bouchée. Fixez une nouvelle aiguille, puis purgez le stylo.
 - Vous pouvez avoir de la poussière, de la nourriture ou des liquides dans votre stylo. Jetez le stylo et prenez-en un neuf. Vous pourriez avoir besoin d'une prescription de votre médecin.
- **Ne transférez pas l'insuline de votre stylo dans une seringue ou une pompe à insuline. Un surdosage grave peut survenir.**

Si vous avez des questions ou si vous rencontrez des difficultés avec votre Liprolog 200 unités/mL KwikPen, contactez votre médecin, infirmier(ère) spécialiste du diabète ou pharmacien pour une assistance complémentaire, ou contactez la filiale locale de Lilly.

Date de révision du document :

Notice : Information de l'utilisateur

**Liprolog 100 unités/mL Junior KwikPen, solution injectable en stylo pré-rempli
insuline lispro**

Chaque stylo Junior KwikPen délivre de 0,5 à 30 unités par paliers de 0,5 unité.

Veillez lire attentivement cette notice avant d'utiliser ce médicament car elle contient des informations importantes pour vous.

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin ou votre pharmacien.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez pas à d'autres personnes. Il pourrait leur être nocif, même si les signes de leur maladie sont identiques aux vôtres.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.

Que contient cette notice?:

1. Qu'est-ce que Liprolog Junior KwikPen et dans quels cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant d'utiliser Liprolog Junior KwikPen
3. Comment utiliser Liprolog Junior KwikPen
4. Quels sont les effets indésirables éventuels?
5. Comment conserver Liprolog Junior KwikPen
6. Contenu de l'emballage et autres informations

1. Qu'est-ce que Liprolog Junior KwikPen et dans quels cas est-il utilisé

Liprolog Junior KwikPen est utilisé dans le traitement du diabète. Liprolog agit plus rapidement que l'insuline humaine normale car l'insuline lispro a été légèrement modifiée par rapport à l'insuline humaine. L'insuline lispro est étroitement apparentée à l'insuline humaine qui est une hormone naturelle produite par le pancréas.

Vous êtes diabétique lorsque votre pancréas ne produit pas suffisamment d'insuline pour réguler le niveau de glucose dans votre sang. Liprolog remplace votre propre insuline et assure un contrôle du glucose à long terme. Son action est très rapide et plus courte que celle d'une insuline rapide (2 à 5h). Vous utiliserez normalement Liprolog 15 minutes avant ou après un repas.

Votre médecin peut vous prescrire Liprolog ainsi qu'une insuline d'action plus prolongée. Une notice spécifique accompagne cette autre insuline. Ne changez pas d'insuline sauf sur prescription de votre médecin.

Liprolog convient aux adultes et aux enfants.

Liprolog 100 unités/mL Junior KwikPen est un stylo jetable pré-rempli contenant 3 mL (300 unités, 100 unités/mL) d'insuline lispro. Un stylo KwikPen contient plusieurs doses d'insuline. Le stylo sélectionne une demi-unité (0,5 unité) à la fois. **Le nombre d'unités s'affiche dans la fenêtre de lecture, vérifiez-le toujours avant votre injection.** Vous pouvez vous injecter de 0,5 unité à 30 unités en une seule injection. **Si votre dose est supérieure à 30 unités, vous devrez vous faire plus d'une injection.**

2. Quelles sont les informations à connaître avant d'utiliser Liprolog Junior KwikPen

N'utilisez JAMAIS Liprolog Junior KwikPen

- Si vous êtes **allergique** à l'insuline lispro ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament mentionnés dans la rubrique 6.
- Si vous estimez qu'une **hypoglycémie** (abaissement du sucre dans le sang) est imminente. Il est indiqué plus loin dans cette notice comment prendre en charge une hypoglycémie légère (voir rubrique 3 : Si vous avez pris plus de Liprolog que vous n'auriez dû).

Avertissements et précautions

- **NE PAS mélanger la solution injectable contenue dans votre stylo pré-rempli Liprolog 100 unités/mL (Junior KwikPen) avec toute autre insuline ou tout autre médicament.**
- Si votre glycémie est bien contrôlée par votre insuline actuelle, vous pourriez ne pas ressentir les symptômes annonciateurs de l'hypoglycémie. Ces symptômes sont énumérés à la rubrique 4 de cette notice. Réfléchissez soigneusement à l'heure à laquelle vous prendrez vos repas, à la fréquence et à l'intensité de vos exercices physiques. Vous devez étroitement surveiller les niveaux de sucre dans votre sang grâce à des tests fréquents de votre glycémie.
- Quelques patients ayant présenté des hypoglycémies après passage d'une insuline animale à une insuline humaine ont rapporté que les symptômes annonciateurs d'hypoglycémie étaient moins prononcés ou différents de ceux provoqués par une insuline animale. En cas d'hypoglycémies fréquentes ou si vous avez des difficultés à les reconnaître, parlez-en avec votre médecin.
- Si vous répondez par l'AFFIRMATIVE à l'une des questions suivantes, informez-en votre médecin, pharmacien ou personnel infirmier.
 - Etes-vous récemment tombé malade ?
 - Avez-vous des problèmes rénaux ou hépatiques ?
 - Faites-vous davantage d'exercice que d'habitude ?
- Si vous envisagez de vous rendre à l'étranger, pensez à en informer votre médecin, pharmacien ou personnel infirmier. Le décalage horaire pourrait vous contraindre à modifier vos heures d'injection et de repas par rapport à vos heures habituelles.
- Certains patients avec un diabète de type II ancien et une maladie cardiaque ou un antécédent d'accident vasculaire cérébral, qui étaient traités avec la pioglitazone et l'insuline, ont développé une insuffisance cardiaque. Informez votre médecin le plus rapidement possible si vous avez des signes d'insuffisance cardiaque tels qu'un essoufflement inhabituel ou une augmentation rapide de poids ou un gonflement localisé (œdème).
- Il est déconseillé aux personnes aveugles ou malvoyantes d'utiliser ce stylo sans se faire aider par une personne formée à l'utilisation du stylo.

Modifications cutanées au site d'injection

Il faut effectuer une rotation des sites d'injection pour prévenir des modifications cutanées telles que des grosseurs sous la peau. L'insuline risque de ne pas agir correctement si vous l'injectez dans une zone présentant des grosseurs (voir Comment utiliser Liprolog Junior KwikPen). Contactez votre médecin si vous injectez actuellement dans une zone présentant des grosseurs avant de commencer à injecter dans une autre zone. Votre médecin peut vous demander de contrôler votre glycémie de plus près et d'ajuster votre dose d'insuline ou celle de vos autres médicaments antidiabétiques.

Autres médicaments et Liprolog Junior KwikPen

Vos besoins en insuline peuvent être différents si vous prenez

- une pilule contraceptive,
- des corticostéroïdes,
- un traitement substitutif par hormones thyroïdiennes,
- des hypoglycémifiants oraux (par exemple, metformine, acarbose, sulfamides hypoglycémifiants, pioglitazone, empagliflozine, inhibiteurs du DPP-4 tels que sitagliptine ou saxagliptine),
- de l'acide acétylsalicylique,
- des sulfamides antibactériens,
- des analogues de la somatostatine (tels que ocréotide, utilisée pour traiter une maladie peu fréquente liée à une sécrétion trop élevée d'hormone de croissance),

- des « bêta-2 stimulants » tels que salbutamol ou terbutaline pour traiter l'asthme ou la ritodrine utilisée pour prévenir l'accouchement prématuré,
- des bêtabloquants pour traiter l'hypertension artérielle, ou
- certains antidépresseurs (inhibiteurs de la mono-amine oxydase ou inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine),
- du danazol (médicament agissant sur l'ovulation),
- certains inhibiteurs de conversion de l'angiotensine, utilisés pour traiter certaines maladies du cœur ou l'hypertension artérielle (ex. captopril, énalapril), et
- des médicaments spécifiques pour traiter l'hypertension artérielle, les lésions rénales dues au diabète et certains problèmes cardiaques (antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II).

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

Liprolog avec de l'alcool

Vos niveaux de sucre dans le sang peuvent soit augmenter soit diminuer si vous buvez de l'alcool. Par conséquent, la quantité d'insuline nécessaire peut être modifiée.

Grossesse et allaitement

Etes-vous enceinte ou l'envisagez-vous ? Allaitiez-vous ? Les besoins en insuline diminuent généralement durant les trois premiers mois de grossesse et augmentent au cours des six autres mois. Si vous allaitez, l'administration de votre insuline devra peut-être être adaptée ainsi que votre régime alimentaire.

Demandez conseil à votre médecin avant de prendre tout médicament.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Vos capacités de concentration et vos réflexes peuvent être diminués en cas d'hypoglycémie. Vous devez y penser dans toutes les situations où vous pourriez mettre votre vie en danger ou celle d'autres personnes, comme la conduite automobile ou l'utilisation de machines. Vous devez interroger votre médecin sur vos capacités à conduire si vous avez :

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

Liprolog Junior KwikPen contient du sodium

Ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par dose, c'est-à-dire qu'il est essentiellement « sans sodium ».

3. Comment utiliser Liprolog Junior KwikPen

Vérifiez toujours la désignation et le type d'insuline figurant sur le conditionnement et sur l'étiquette du stylo pré-rempli délivré par votre pharmacien. Assurez-vous que vous avez le stylo de Liprolog 100 unités/mL Junior KwikPen prescrit par votre médecin.

Veillez à toujours utiliser ce médicament en suivant exactement les indications de votre médecin. Vérifiez auprès de votre médecin en cas de doute. Afin de prévenir la transmission éventuelle de maladies, chaque stylo doit être uniquement utilisé par vous, même si l'aiguille est changée.

Posologie

- Le nombre de demi-unités (0,5 unités) est indiqué dans la fenêtre de lecture de votre stylo. Les demi-unités (0,5 unités) sont représentées par les lignes comprises entre les nombres.
- Vérifiez toujours le nombre d'unités dans la fenêtre de lecture afin de vous assurer que vous avez sélectionné la bonne dose.
- Vous devez normalement injecter Liprolog dans les 15 minutes précédant ou suivant un repas. Si besoin, vous pouvez pratiquer l'injection juste après le repas. Votre médecin vous aura avisé 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 (par exemple, passage d'une insuline humaine ou animale à une présentation Liprolog), vous pouvez nécessiter un changement de dose. Ce changement peut être effectué lors de la première injection ou progressivement sur plusieurs semaines ou plusieurs mois.
- Liprolog KwikPen convient uniquement pour des injections sous-cutanées. Si vous avez besoin d'injecter votre insuline par une autre voie, parlez-en à votre médecin.

Préparation de Liprolog Junior KwikPen

- Liprolog est une solution et 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 toutes particules. Vérifiez l'apparence avant chaque injection.

Réglage du stylo Junior KwikPen (consultez votre manuel d'utilisation)

- Lavez-vous d'abord les mains.
- Lisez les instructions pour l'utilisation de votre stylo à insuline pré-rempli et suivez-les attentivement. En voici quelques-unes :
- Utilisez une aiguille propre (les aiguilles ne sont pas fournies).
- Purgez votre stylo Junior KwikPen avant chaque utilisation. La purge permet de vérifier que l'insuline sort et permet de chasser les bulles d'air de votre stylo Junior KwikPen. Il peut persister quelques petites bulles d'air, sans conséquence, dans le stylo. Toutefois, si la taille des bulles est trop importante, la dose injectée pourrait être affectée.

Injection de Liprolog

- Avant de procéder à l'injection, nettoyez la peau selon les instructions que l'on vous a données. 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 que vous avez injecté votre dose en totalité. Ne frottez 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. Quel que soit le site d'injection utilisé, les bras, les cuisses, les fesses ou l'abdomen, Liprolog agira toujours plus rapidement que l'insuline humaine rapide.
- Vous ne devez pas utiliser Liprolog par voie intraveineuse. Injectez Liprolog comme votre médecin ou votre personnel infirmier vous l'a appris. Seul votre médecin peut administrer Liprolog par voie intraveineuse. Il le fera seulement dans certaines circonstances telles qu'une opération chirurgicale ou si vous êtes malade et que votre taux de glucose est trop élevé.

Après l'injection

- Une fois l'injection terminée, dévissez l'aiguille du stylo Junior KwikPen en utilisant le capuchon extérieur de l'aiguille. Cette opération permet de maintenir l'insuline stérile et empêche les fuites. Elle empêche également toute entrée d'air dans le stylo et l'obstruction de l'aiguille. **Ne partagez pas vos aiguilles. Ne partagez pas votre stylo.** Remplacez le capuchon sur votre stylo.

Injections ultérieures

- A chaque utilisation du stylo Junior KwikPen, vous devez utiliser une nouvelle aiguille. Avant chaque injection, chassez les bulles d'air. Vous pouvez vous assurer de la quantité d'insuline restante en tenant le stylo Junior KwikPen l'aiguille pointée vers le haut. L'échelle qui figure sur la cartouche donne une indication du nombre d'unités restantes.
- N'utilisez plus le stylo Junior KwikPen lorsqu'il est vide. Éliminez votre stylo selon les recommandations des professionnels de santé.

Utilisation de Liprolog dans une pompe à insuline

- Le stylo Junior KwikPen convient uniquement pour des injections sous-cutanées. N'utilisez pas le stylo pour administrer Liprolog par une autre voie d'administration. Si cela est nécessaire,

d'autres présentations de Liprolog 100 unités/mL sont disponibles. Si besoin, parlez-en avec votre médecin.

Si vous avez pris plus de Liprolog que vous n'auriez dû

Si vous avez pris plus de Liprolog que vous n'auriez dû, un abaissement du taux de sucre dans le sang peut survenir. Vérifiez votre taux de sucre.

Si votre glycémie est basse (**hypoglycémie légère**), consommez des préparations glucosées, du sucre ou des boissons sucrées. Puis, consommez des fruits, des biscuits ou un sandwich selon les conseils de votre médecin et reposez-vous. Ceci vous permettra généralement de maîtriser une hypoglycémie légère ou un surdosage mineur d'insuline. En cas d'aggravation, si votre respiration est superficielle et si votre peau devient pâle, avisez-en immédiatement votre médecin. Une injection de glucagon peut traiter une hypoglycémie assez grave. Prenez du glucose ou du sucre après l'injection de glucagon. Si vous n'obtenez aucune réaction au glucagon, un traitement hospitalier sera nécessaire. Demandez à votre médecin des renseignements concernant le glucagon.

Si vous oubliez d'utiliser Liprolog

Si vous prenez moins de Liprolog que vous n'auriez dû, une augmentation du taux de sucre dans le sang peut survenir. Vérifiez votre taux de sucre.

Si une hypoglycémie (pas assez de sucre dans le sang) ou une hyperglycémie (trop de sucre dans le sang) n'est pas traitée, il peut s'ensuivre des complications sérieuses telles que céphalées, envie de vomir (nausées), vomissements, perte d'eau (déshydratation), évanouissements, coma voire même décès (voir la rubrique 4 « Quels sont les effets indésirables éventuels »).

Trois recommandations simples pour éviter une hypoglycémie ou une hyperglycémie :

- Ayez toujours avec vous un stylo de rechange au cas où vous perdriez ou endommageriez votre stylo Junior KwikPen.
- Ayez toujours avec vous un document indiquant que vous êtes diabétique.
- Ayez toujours du sucre avec vous.

Si vous arrêtez d'utiliser Liprolog

Si vous prenez moins de Liprolog que vous n'auriez dû, une augmentation du taux 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 ou à votre pharmacien.

4. Quels sont les effets indésirables éventuels?

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

Une allergie grave est rare (peut affecter jusqu'à 1 personne sur 1000). En voici les symptômes :

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

Si vous pensez avoir ce type d'allergie à l'insuline avec Liprolog, contactez un médecin immédiatement.

L'allergie locale est fréquente (peut affecter jusqu'à 1 personne sur 10). Elle peut se manifester par une rougeur, un œdème et des démangeaisons au point d'injection. Cette réaction disparaît habituellement en quelques jours voire quelques semaines. Consultez votre médecin si ceci vous arrive.

La lipodystrophie est peu fréquente (peut affecter jusqu'à 1 personne sur 100). Si vous injectez trop souvent votre insuline au même endroit, le tissu adipeux peut devenir soit plus mince (lipoatrophie), soit plus épais (lipohypertrophie). Des grosseurs sous la peau peuvent également être causées par l'accumulation d'une protéine appelée amyloïde (amyloïdose cutanée). L'insuline risque de ne pas agir correctement si vous l'injectez dans une zone présentant des grosseurs. Changez de site d'injection à chaque fois pour éviter de telles modifications cutanées.

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.

Déclaration des effets secondaires

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien. 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 décrit en Annexe V. En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

Problèmes courants du diabète

Hypoglycémie

Hypoglycémie (pas assez de sucre dans le sang) signifie qu'il n'y a pas suffisamment de sucre dans le sang et peut être provoquée par :

- une dose trop élevée de Liprolog ou d'une autre insuline ;
- le fait que vous sautiez ou retardiez vos repas ou changiez de régime alimentaire ;
- des exercices ou des activités intenses juste avant ou après un repas ;
- une infection ou une maladie (en particulier des diarrhées ou vomissements) ;
- des changements de vos besoins en insuline ; ou
- une insuffisance rénale ou hépatique en voie d'aggravation.

Les boissons alcoolisées ainsi que certains médicaments sont susceptibles d'influencer votre glycémie (voir rubrique 2).

Les premiers symptômes de l'hypoglycémie apparaissent habituellement rapidement et comprennent :

- | | |
|-----------------------------|-------------------------|
| • fatigue | • accélération du pouls |
| • nervosité ou tremblements | • malaise |
| • maux de tête | • sueurs froides |

Lorsque vous n'êtes pas certain de votre capacité à en reconnaître les symptômes précurseurs, évitez toute situation, comme la conduite de véhicule, dans laquelle vous ou d'autres personnes pourraient être exposées à un risque du fait de votre hypoglycémie.

Hyperglycémie et acidocétose diabétique

Hyperglycémie (trop de sucre dans le sang) signifie que vous n'avez pas suffisamment d'insuline. L'hyperglycémie peut être provoquée par le fait que :

- vous n'avez pas pris votre dose de Liprolog ou d'une autre insuline ;
- vous prenez moins d'insuline que la dose prescrite par votre médecin ;
- votre alimentation dépasse de beaucoup les limites permises par votre régime alimentaire ;
- vous avez de la fièvre, une infection ou êtes en état de stress.

L'hyperglycémie peut entraîner une acidocétose diabétique. Les premiers symptômes se manifestent lentement. Parmi ceux-ci, citons les suivants :

- | | |
|---------------------|---------------------------------|
| • somnolence | • absence d'appétit |
| • rougeur au visage | • odeur acétonique de l'haleine |
| • soif | • sensation de malaise |

Les symptômes graves sont une respiration difficile et un pouls rapide. **Consultez votre médecin immédiatement.**

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.

5. Comment conserver Liprolog Junior KwikPen

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

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

Avant la première utilisation, conservez votre Liprolog Junior KwikPen au réfrigérateur (entre 2 °C et 8 °C). Ne pas congeler.

Conservez votre Liprolog Junior KwikPen en cours d'utilisation à température ambiante (entre 15 °C et 30 °C) et jetez-le après 28 jours même **s'il reste de l'insuline dedans**. Ne pas exposer à une chaleur excessive ou au soleil. Ne laissez pas votre stylo Junior KwikPen en cours d'utilisation au réfrigérateur. Le stylo Junior KwikPen ne doit pas être conservé avec l'aiguille vissée dessus.

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

Ne jetez aucun médicament au tout-à-l'égout ou 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. Contenu de l'emballage et autres informations

Ce que contient Liprolog 100 unités/mL Junior KwikPen, solution injectable

- La substance active est l'insuline lispro. Chaque mL de solution contient 100 unités (U) d'insuline lispro. Chaque stylo pré-rempli (3 mL) contient 300 unités (U) d'insuline lispro.
- Les autres composants sont : le métacrésol, le glycérol, le phosphate disodique heptahydraté, l'oxyde de zinc et l'eau pour préparations injectables. L'hydroxyde de sodium ou l'acide chlorhydrique peuvent avoir été utilisés pour ajuster le pH.

Comment se présente Liprolog 100 unités/mL Junior KwikPen et contenu de son emballage extérieur

Liprolog 100 unités/mL Junior KwikPen, solution injectable est une solution aqueuse, stérile, transparente, incolore et contient 100 unités d'insuline lispro par millilitre (100 unités/mL) de solution injectable. La contenance de Liprolog Junior KwikPen est de 300 unités (3 millilitres). Les stylos Liprolog Junior KwikPen sont conditionnés par boîtes de 5 stylos pré-remplis ou en emballage multiple de 2 x 5 stylos pré-remplis. Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées. Le stylo Junior KwikPen contient simplement une cartouche intégrée. Vous ne pouvez plus utiliser le stylo pré-rempli lorsqu'il est vide. Le stylo Junior KwikPen est bleu. Le bouton d'injection est bleu avec des arêtes surélevées. L'étiquette est blanche avec une bande de couleur orange et une bande de couleur grise. Chaque stylo Junior KwikPen délivre de 0,5 à 30 unités par paliers de 0,5 unité.

Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché

Eli Lilly Nederland B.V., Ortelijslaan 1000, 3528 BD Utrecht, Pays-Bas.

Fabricant

Lilly France SAS, Rue du Colonel Lilly, 67640 Fegersheim, France.

Pour toute information complémentaire concernant ce médicament, veuillez prendre contact avec le représentant local du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché :

Belgique/België/Belgien

Eli Lilly Benelux S.A./N.V.
Tél/Tel: + 32-(0)2 548 84 84

Lietuva

Eli Lilly Lietuva
Tel. +370 (5) 2649600

България

ТП "Ели Лили Недерланд" Б.В. - България
тел. + 359 2 491 41 40

Luxembourg/Luxemburg

Eli Lilly Benelux S.A./N.V.
Tél/Tel: + 32-(0)2 548 84 84

Česká republika

ELI LILLY ČR, s.r.o.
Tel: + 420 234 664 111

Magyarország

Lilly Hungária Kft.
Tel: + 36 1 328 5100

Danmark

Eli Lilly Danmark A/S
Tlf.: +45 45 26 6000

Malta

Charles de Giorgio Ltd.
Tel: + 356 25600 500

Deutschland

Lilly Deutschland GmbH
Tel. + 49-(0) 6172 273 2222

Nederland

Eli Lilly Nederland B.V.
Tel: + 31-(0) 30 60 25 800

Eesti

Eli Lilly Nederland B.V.
Tel: +372 6817 280

Norge

Eli Lilly Norge A.S.
Tlf: + 47 22 88 18 00

Ελλάδα

ΦΑΡΜΑΣΕΡΒ-ΛΙΛΛΥ Α.Ε.Β.Ε.
Τηλ: +30 210 629 4600

Österreich

Eli Lilly Ges. m.b.H.
Tel: + 43-(0) 1 711 780

España

Lilly S.A.
Tel: + 34-91 663 50 00

Polska

Eli Lilly Polska Sp. z o.o.
Tel: +48 22 440 33 00

France

Lilly France
Tél: +33-(0) 1 55 49 34 34

Portugal

Lilly Portugal - Produtos Farmacêuticos, Lda
Tel: + 351-21-4126600

Hrvatska

Eli Lilly Hrvatska d.o.o.
Tel: +385 1 2350 999

România

Eli Lilly România S.R.L.
Tel: + 40 21 4023000

Ireland

Eli Lilly and Company (Ireland) Limited
Tel: + 353-(0) 1 661 4377

Slovenija

Eli Lilly farmacevtska družba, d.o.o.
Tel: +386 (0) 1 580 00 10

Ísland

Icepharma hf.
Sími + 354 540 8000

Slovenská republika

Eli Lilly Slovakia s.r.o.
Tel: + 421 220 663 111

Italia

Eli Lilly Italia S.p.A.
Tel: + 39- 055 42571

Suomi/Finland

Oy Eli Lilly Finland Ab
Puh/Tel: + 358-(0) 9 85 45 250

Κύπρος

Phadisco Ltd
Τηλ: +357 22 715000

Sverige

Eli Lilly Sweden AB
Tel: + 46-(0) 8 7378800

Latvija

Eli Lilly (Suisse) S.A Pārstāvniecība Latvijā
Tel: +371 67364000

La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est {MM/AAAA}.

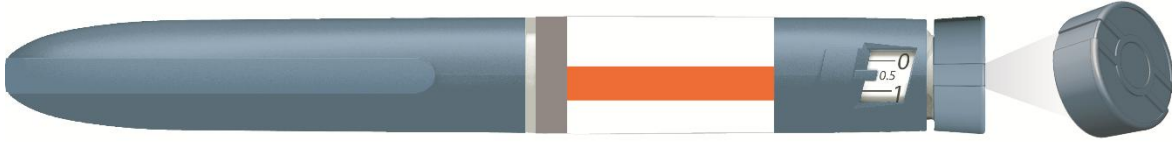
MANUEL D'UTILISATION

Voir le manuel d'utilisation inséré plus loin dans la notice.

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne du médicament <https://www.ema.europa.eu>.

Manuel d'utilisation

Liprolog 100 unités/mL Junior KwikPen, solution injectable en stylo pré-rempli insuline lispro



VEUILLEZ LIRE CE MANUEL D'UTILISATION AVANT UTILISATION

Veillez lire le manuel d'utilisation avant de commencer à utiliser Liprolog Junior KwikPen et à chaque fois que vous utilisez un nouveau stylo Liprolog Junior KwikPen. Il pourrait y avoir de nouvelles informations. Ces informations ne remplacent pas les conseils de votre médecin, infirmier(ère) spécialiste du diabète ou pharmacien à propos de votre maladie ou votre traitement.

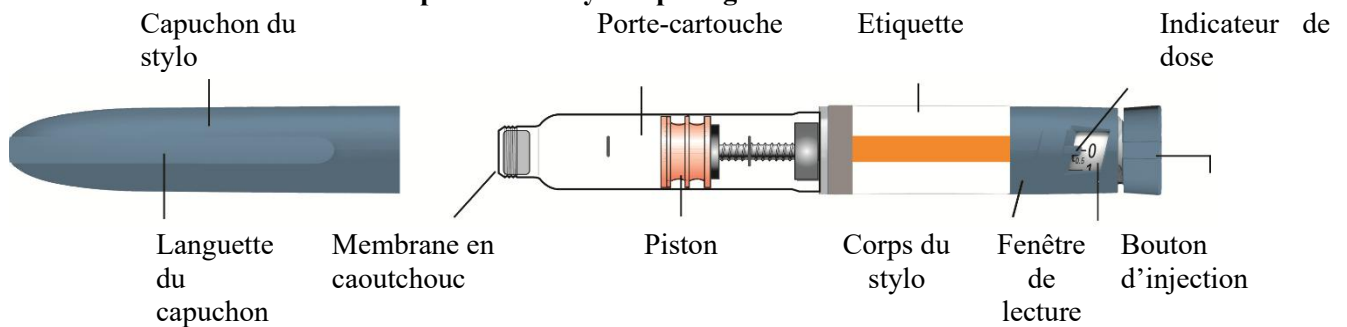
Liprolog 100 unités/mL Junior KwikPen (« stylo ») est un stylo jetable pré-rempli contenant 3 mL (300 unités, 100 unités/mL) d'insuline lispro en solution injectable. Un stylo contient plusieurs doses d'insuline.

- Votre médecin vous dira comment et combien d'unités vous devez vous injecter en fonction de votre dose d'insuline prescrite.
- Le stylo sélectionne une demi-unité (0,5 unité) à la fois. Il permet d'injecter de 0,5 unité à 30 unités en une seule injection.
- Vérifiez toujours le nombre d'unités dans la fenêtre de lecture afin de vous assurer que vous avez sélectionné la bonne dose.
- Si votre dose est supérieure à 30 unités, vous devrez vous faire plus d'une injection.
- Le piston se déplace à peine à chaque injection, et vous pourriez ne pas remarquer qu'il se déplace. Le piston n'atteindra la fin de la cartouche que lorsque vous aurez utilisé les 300 unités du stylo.

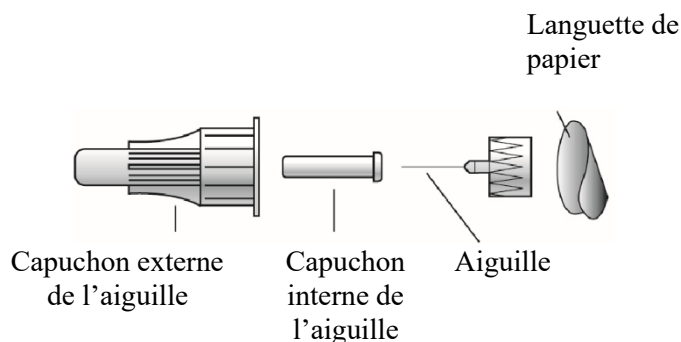
Ne partagez pas votre stylo avec d'autres personnes, même si l'aiguille a été changée. Ne réutilisez pas ou ne partagez pas vos aiguilles avec d'autres personnes. Cela peut entraîner un risque de transmission d'agents infectieux.

Il est déconseillé aux personnes aveugles ou malvoyantes d'utiliser ce stylo sans se faire aider par une personne formée à l'utilisation du stylo.

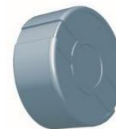
Composants du stylo Liprolog Junior KwikPen



Composants de l'aiguille (aiguilles non fournies)



Bouton d'injection Bleu, avec des arêtes surélevées sur le bout et le côté



Comment reconnaître votre stylo Liprolog Junior KwikPen :

- Couleur du stylo : Bleu
- Bouton d'injection : Bleu, avec des arêtes surélevées sur le bout et le côté
- Etiquette : Blanche avec une bande de couleur orange et une bande de couleur grise

Éléments nécessaires à l'injection :

- Liprolog Junior KwikPen
- Aiguille compatible avec KwikPen (Aiguilles à stylo BD [Becton Dickinson and Company] recommandées)
- Coton

Les aiguilles et le coton ne sont pas fournis.

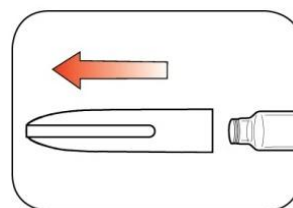
Préparation de votre stylo

- Lavez-vous les mains avec du savon et de l'eau.
- Vérifiez le stylo afin de vous assurer qu'il s'agit bien de l'insuline qui vous a été prescrite. Ceci est important, surtout si vous utilisez plus d'un type d'insuline.
- N'utilisez **pas** votre stylo si la date de péremption imprimée sur l'étiquette est dépassée, ou plus de 28 jours après sa première utilisation.
- Utilisez toujours une **nouvelle aiguille** pour chaque injection afin d'éviter les infections et l'obstruction des aiguilles.

Étape 1 :

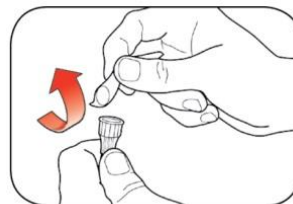
- Retirez le capuchon du stylo en tirant de façon bien droite.
 - Ne retirez **pas** l'étiquette du stylo.
- Nettoyez la membrane en caoutchouc avec un coton.

La solution de Liprolog doit être claire et incolore. **Ne** l'utilisez **pas** si elle est trouble, colorée ou si elle contient des particules.



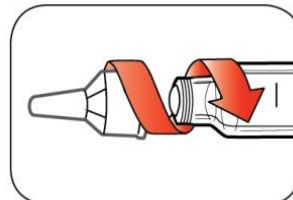
Etape 2 :

- Utilisez une nouvelle aiguille.
- Retirez la languette de papier du capuchon externe de l'aiguille.



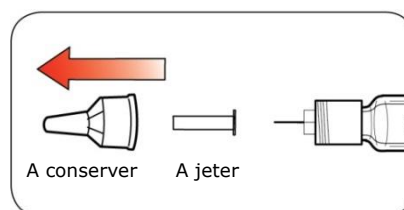
Etape 3 :

- Vissez de façon bien droite l'aiguille munie de son capuchon interne sur le stylo jusqu'à ce qu'elle soit bien fixée.



Etape 4 :

- Retirez le capuchon externe de l'aiguille et **conservez-le**.
- Retirez le capuchon interne de l'aiguille et jetez-le.

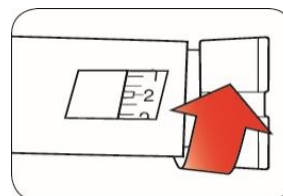


Purge de votre stylo**Purgez votre stylo avant chaque injection.**

- Purger votre stylo signifie chasser de l'aiguille et de la cartouche l'air qui peut s'accumuler durant l'utilisation normale du stylo. Il est important de purger votre stylo pour qu'il fonctionne correctement.
- Si le stylo **n'est pas** purgé avant chaque injection, vous pourriez vous injecter une dose trop importante ou trop faible d'insuline.

Etape 5 :

- Pour purger votre stylo, tournez le bouton d'injection pour sélectionner 2 unités.



Etape 6 :

- Tenez le stylo avec l'aiguille pointée vers le haut. Tapotez doucement le porte-cartouche pour faire remonter les bulles d'air à la surface.



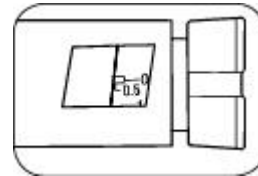
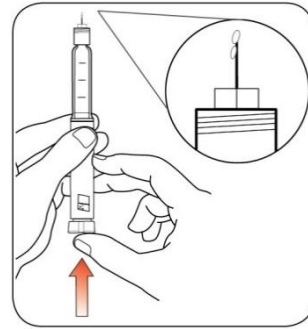
Etape 7 :

- Continuez de tenir votre stylo avec l'aiguille pointée vers le haut. Appuyez sur le bouton d'injection jusqu'à la butée et jusqu'à ce que le « 0 » apparaisse dans la fenêtre de lecture. Maintenez le bouton d'injection enfoncé et **comptez lentement jusqu'à 5.**

Vous devez voir de l'insuline à l'extrémité de l'aiguille.

- Si vous **ne** voyez **pas** d'insuline, répétez les étapes de la purge, mais pas plus de 4 fois.
- Si vous **ne** voyez **toujours pas** d'insuline, changez l'aiguille et répétez les étapes de la purge.

La présence de petites bulles d'air est normale. Cela ne modifiera pas votre dose.



Sélection de votre dose

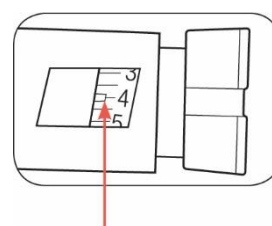
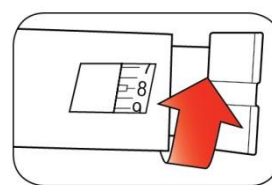
- Vous pouvez vous administrer d'une demi-unité (0,5 unité) à 30 unités en une seule injection.

Vérifiez toujours le nombre d'unités dans la fenêtre de lecture afin de vous assurer que vous avez sélectionné la bonne dose.

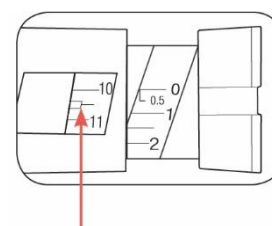
- Si votre dose est supérieure à 30 unités, vous aurez besoin de vous administrer plus d'une injection.
 - Demandez à votre médecin, infirmier(ère) spécialiste du diabète ou pharmacien comment vous administrer votre dose.
 - Utiliser une nouvelle aiguille pour chaque injection et répéter l'étape de purge.
 - Si vous avez **en général** besoin de plus de 30 unités, demandez à votre médecin si une autre présentation de Liprolog KwikPen serait plus adaptée à vos besoins.

Etape 8 :

- Tournez le bouton d'injection pour sélectionner le nombre d'unités que vous devez injecter. L'indicateur de dose doit correspondre à votre dose.
 - Le stylo sélectionne une demi-unité (0,5 unité) à la fois.
 - Le bouton d'injection fait « clic » lorsque vous le tournez.
 - **NE** préparez **PAS** votre dose en comptant le nombre de « clics » car vous pourriez vous administrer la mauvaise dose.
 - Vous pouvez corriger la dose en tournant le bouton d'injection dans l'un ou l'autre sens, jusqu'à ce que la dose souhaitée corresponde avec l'indicateur de dose.
 - Les nombres représentant des **unités entières** sont imprimés au niveau de l'indicateur de dose.
 - Les **demi unités**, sont représentées par les lignes comprises entre les nombres.
- **Vérifiez toujours le nombre d'unités dans la fenêtre de lecture afin de vous assurer que vous avez sélectionné la bonne dose.**



Exemple : la fenêtre de lecture indique la dose de 4 unités



Exemple : la fenêtre de lecture indique la dose de 10 unités et demi (10,5)

-
- Le stylo ne vous permettra pas de sélectionner plus d'unités que le nombre d'unités restantes dans le stylo.
 - Si vous devez vous injecter plus d'unités qu'il n'en reste dans le stylo, vous pouvez soit :
 - injecter la quantité restante dans votre stylo et compléter votre dose en utilisant un stylo neuf,
 - ou**

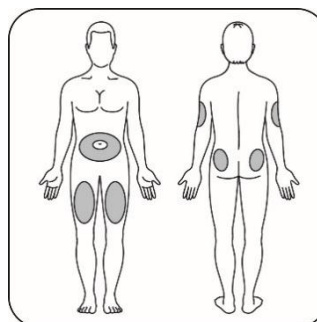
- injecter la dose totale avec un stylo neuf.
- Il est normal qu'une petite quantité d'insuline reste dans le stylo et que vous ne puissiez pas vous l'injecter.

Injection de votre dose

- Injectez-vous l'insuline en suivant les recommandations de votre médecin, infirmier(ère) spécialiste du diabète ou pharmacien.
- Changez (alternez) de site d'injection pour chaque injection.
- **Ne tentez pas** de changer la dose pendant l'injection.

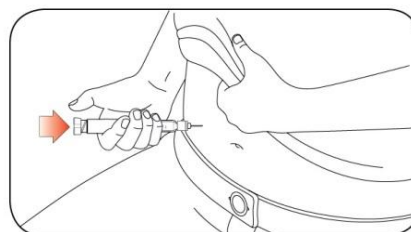
Etape 9 :

- Choisissez votre site d'injection.
Liprolog s'injecte sous la peau (par voie sous-cutanée) dans la zone du ventre, des fesses, des cuisses ou du haut du bras.
- Nettoyez la peau avec un coton et laissez-la sécher avant d'injecter votre dose.



Etape 10 :

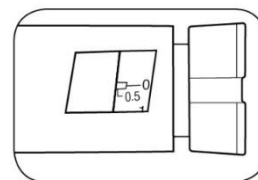
- Insérez l'aiguille dans votre peau.
- Appuyez à fond sur le bouton d'injection.
- Maintenez le bouton d'injection enfoncé et **comptez lentement jusqu'à 5** avant de retirer l'aiguille.



N'essayez **pas** d'injecter votre insuline en tournant le bouton d'injection. Vous **NE** recevrez **PAS** votre insuline en tournant le bouton d'injection.

Etape 11 :

- Retirez l'aiguille de votre peau.
 - La présence d'une goutte d'insuline à l'extrémité de l'aiguille est normale. Cela ne modifiera pas votre dose.
- Vérifiez le nombre d'unités dans la fenêtre de lecture
 - Si vous voyez apparaître « 0 » dans la fenêtre de lecture, cela veut dire que vous avez reçu la totalité de la dose que vous avez préparée.
 - Si vous ne voyez pas apparaître « 0 » dans la fenêtre de lecture, cela veut dire que vous n'avez pas reçu la totalité de votre dose. **Ne sélectionnez pas** de nouveau une dose. Insérez l'aiguille dans votre peau et terminez l'injection.
 - Si vous n'êtes **toujours** pas sûr(e) d'avoir injecté la totalité de la dose que vous avez préparée, **ne recommencez pas ou ne répétez pas votre injection**. Surveillez votre taux de glucose et contacter votre médecin pour obtenir des recommandations supplémentaires.



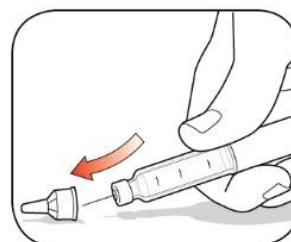
Le piston se déplace à peine à chaque injection et vous pourriez ne pas remarquer qu'il se déplace.

Si vous remarquez la présence de sang après avoir retiré l'aiguille de votre peau, appuyez légèrement sur le site d'injection avec un morceau de gaze ou du coton. **Ne frottez pas** votre peau.

Après votre injection

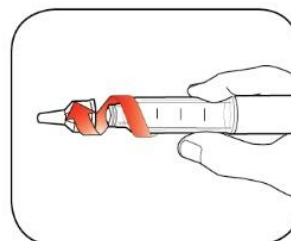
Etape 12 :

- Remettez soigneusement en place le capuchon externe de l'aiguille.



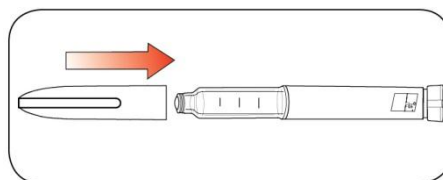
Etape 13 :

- Dévissez l'aiguille munie de son capuchon externe et jetez-la comme décrit ci-dessous (voir rubrique **Élimination des stylos et des aiguilles**).
- Ne conservez pas votre stylo avec l'aiguille fixée dessus afin d'éviter les fuites, l'obstruction de l'aiguille et l'entrée d'air dans le stylo.



Etape 14 :

- Remettez en place le capuchon du stylo en alignant la languette du capuchon avec la fenêtre de lecture et en poussant de façon bien droite.



Elimination des stylos et des aiguilles

- Jetez les aiguilles usagées dans un container à aiguilles ou dans un container en plastique résistant à la perforation avec un couvercle sécurisé. **Ne jetez pas** les aiguilles directement avec vos ordures ménagères.
- **Ne réutilisez pas** le container à aiguilles une fois rempli.
- Demandez à votre médecin, infirmier(ère) spécialiste du diabète ou pharmacien quelles sont les options pour jeter de manière appropriée le stylo et les containers à aiguilles.
- Les instructions concernant la manipulation des aiguilles n'ont pas pour but de remplacer les procédures locales, des professionnels de santé ou des institutions.

Conservation de votre stylo

Stylos non utilisés

- Avant la première utilisation, conservez votre stylo au réfrigérateur entre 2 °C et 8 °C.
- **Ne congelez pas** Liprolog. **N'utilisez pas** un stylo qui aurait été congelé.
- Les stylos non utilisés peuvent être utilisés jusqu'à la date de péremption mentionnée sur l'étiquette s'ils ont été conservés au réfrigérateur.

Stylo en cours d'utilisation

- Conservez votre stylo en cours d'utilisation à température ambiante jusqu'à 30 °C et à l'abri de la poussière, de la nourriture, des liquides, de la chaleur et de la lumière.
- Jetez le stylo en cours d'utilisation au bout de 28 jours, même s'il reste de l'insuline dedans.

Remarques générales concernant l'utilisation sûre et efficace de votre stylo

- **Tenez votre stylo et les aiguilles hors de la vue et de la portée des enfants.**
- **N'utilisez pas** votre stylo si vous remarquez des parties cassées ou endommagées.
- Ayez toujours sur vous un stylo de rechange au cas où vous perdriez ou endommageriez votre stylo.

Dépannage

- Si vous n'arrivez pas à retirer le capuchon du stylo, tournez doucement le bouchon dans les deux sens, puis retirez-le en tirant de façon bien droite.
- S'il est difficile d'appuyer sur le bouton d'injection :
 - Appuyer plus lentement sur le bouton peut rendre l'opération plus facile.
 - Votre aiguille peut être bouchée. Fixez une nouvelle aiguille, puis purgez le stylo.
 - Vous pouvez avoir de la poussière, de la nourriture ou des liquides dans votre stylo. Jetez le stylo et prenez-en un neuf. Vous pourriez avoir besoin d'une prescription de votre médecin.

Si vous avez des questions ou si vous rencontrez des difficultés avec votre Liprolog 100 unités/mL Junior KwikPen, contactez votre médecin, infirmier(ère) spécialiste du diabète ou pharmacien pour une assistance complémentaire, ou contactez la filiale locale de Lilly.

Date de révision du document :