

Ce médicament n'est plus autorisé

ANNEXE I

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Velosulin 100 UI/ml solution injectable ou pour perfusion en flacon.

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Insuline humaine, ADNr (produite par la technique de l'ADN recombinant sur *Saccharomyces cerevisiae*).

1 ml contient 100 UI d'insuline humaine
1 flacon contient 10 ml, soit 1000 UI.

Une unité internationale (UI) correspond à 0,035 mg d'insuline humaine anhydre.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Solution injectable ou pour perfusion en flacon.

Solution aqueuse, limpide et incolore.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Traitement du diabète.

4.2 Posologie et mode d'administration

Cette insuline soluble avec du tampon-phosphate est destinée à la perfusion continue d'insuline par voie sous-cutanée (PCSCI), dans des pompes externes pour perfusion d'insuline.

Velosulin est une insuline d'action rapide pouvant être utilisée en association avec des insulines d'action longue. Se reporter à la rubrique 6.2 pour les incompatibilités.

Posologie

La posologie dépend de chaque individu et est déterminée par le médecin en fonction des besoins du patient.

En règle générale, 40 à 60% de la dose journalière totale est administré en débit continu de base et les 40 à 60% restants en bolus répartis entre les trois repas principaux.

Lors du transfert de patients d'un traitement par injection à la perfusion, il est généralement conseillé de diminuer la posologie en commençant par administrer 90% de la dose journalière totale précédente, dont 40% en débit de base et 50% en bolus répartis entre les trois repas principaux.

La posologie dépend de chaque individu et est déterminée en fonction des besoins du patient. Les besoins individuels en insuline se situent généralement entre 0,3 et 1,0 UI/kg/jour. Les besoins journaliers en insuline peuvent être plus élevés chez les patients présentant une résistance à l'insuline (par exemple lors de la puberté ou en cas d'obésité) et plus faibles chez les patients présentant une insulinosécrétion endogène résiduelle.

Chez les patients diabétiques, un contrôle glycémique optimisé retarde l'apparition des complications diabétiques tardives. C'est pourquoi il est recommandé de surveiller attentivement la glycémie.

Un bolus PCSCI ou une injection bolus doivent être suivis, dans les 30 minutes, d'un repas ou d'un en-cas contenant des glucides.

Ajustement de la posologie

Les maladies concomitantes, en particulier les infections et les états fébriles, augmentent généralement les besoins en insuline du patient.

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

Un ajustement de la posologie peut également être nécessaire si le patient modifie son activité physique ou son régime alimentaire.

Un ajustement de la posologie peut être nécessaire lorsque le patient est transféré d'une préparation d'insuline à une autre (voir rubrique 4.4).

Administration

Par voie sous-cutanée ou intraveineuse.

Perfusion d'insuline (PCSCI) :

La perfusion continue d'insuline par voie sous-cutanée (PCSCI), dans des pompes externes pour perfusion d'insuline, est généralement réalisée dans la paroi abdominale. Lorsqu'il est administré à l'aide d'une pompe, Velosulin ne doit jamais être mélangé avec d'autres insulines.

Les patients commençant un traitement par PCSCI doivent recevoir des instructions détaillées concernant l'utilisation de la pompe et les mesures à prendre en cas de maladie, d'hypoglycémie, d'hyperglycémie ou de panne de la pompe.

Le patient doit lire et respecter le mode d'emploi qui accompagne la pompe à perfusion et utiliser un réservoir et un cathéter adaptés à cette pompe (voir rubrique 6.6).

Le set de perfusion doit être remplacé toutes les 48 heures, en respectant les règles d'asepsie lors de son insertion.

Lors du remplissage d'une seringue neuve, on prendra soin d'éliminer les grosses bulles d'air de la seringue et du cathéter.

Le patient doit respecter les instructions de son médecin concernant le débit de perfusion de base et les bolus d'insuline à administrer au moment des repas.

Pour bénéficier des avantages de la perfusion d'insuline et détecter un éventuel dysfonctionnement de la pompe, le patient doit mesurer régulièrement sa glycémie.

En cas d'épisode hypoglycémique, la perfusion doit être arrêtée jusqu'à résolution de cet épisode. En cas d'épisodes répétitifs ou d'hypoglycémie sévère, le patient doit en informer le professionnel de santé qui le suit et il faudra envisager de diminuer ou d'arrêter l'administration d'insuline. Un dysfonctionnement de la pompe ou une obstruction du set de perfusion peut entraîner une augmentation rapide de la glycémie. Si le patient suspecte un arrêt du flux d'insuline, il doit le signaler au professionnel de santé.

Les patients traités par Velosulin en PCSCI doivent disposer de seringues à insuline et d'insuline de remplacement rapidement utilisables en cas d'urgence ou d'arrêt ou de dysfonctionnement de la pompe afin de pouvoir administrer leur insuline par injection sous-cutanée.

Injection d'insuline :

Velosulin peut aussi être administré par injection sous-cutanée ou intraveineuse. L'administration par voie intraveineuse doit être effectuée uniquement par des professionnels de santé.

Velosulin est administré par voie sous-cutanée dans la paroi abdominale. Les injections peuvent aussi être réalisées dans la cuisse, dans la région fessière ou dans la région deltoïde.

L'injection sous-cutanée dans la paroi abdominale permet d'obtenir une absorption plus rapide que dans les autres sites d'injection.

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

Après l'injection, l'aiguille doit demeurer sous la peau pendant au moins 6 secondes pour garantir l'injection de la totalité de la dose.

Pour éviter les lipodystrophies, les sites d'injection devront être alternés au sein d'une même région corporelle.

Les flacons peuvent être utilisés avec des seringues à insuline portant une graduation adéquate. En cas de mélange de deux types d'insuline, commencer par prélever l'insuline d'action rapide puis l'insuline d'action longue.

Velosulin est accompagné d'une notice, dont les instructions doivent être respectées.

4.3 Contre-indications

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

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Une posologie inadaptée ou un arrêt du traitement, en particulier chez les diabétiques de type 1, peut entraîner une **hyperglycémie**.

En général, les premiers symptômes de l'hyperglycémie apparaissent progressivement, en quelques heures ou quelques jours. Il s'agit de soif, mictions plus fréquentes, nausées, vomissements, somnolence, sécheresse et rougeur cutanée, sécheresse buccale, perte d'appétit et odeur acétonique de l'haleine.

Dans le diabète de type 1, les épisodes hyperglycémiques non traités peuvent conduire à une acidocétose diabétique potentiellement létale.

En raison de l'absence d'insuline d'action prolongée, les patients traités par perfusion continue sous-cutanée d'insuline par pompe risquent la survenue rapide d'une acidocétose en cas d'arrêt prolongé de la perfusion continue sous-cutanée d'insuline.

Une **hypoglycémie** peut survenir si la dose d'insuline est trop élevée pour les besoins du patient (voir rubriques 4.8 et 4.9).

L'omission d'un repas ou un exercice physique important non prévu peut entraîner une hypoglycémie. Les patients dont le contrôle glycémique est nettement amélioré, par exemple dans le cadre d'une insulinothérapie intensifiée, peuvent constater un changement des signes précurseurs habituels d'hypoglycémie et doivent donc être avertis de cette éventualité.

Les signes précurseurs habituels peuvent disparaître chez les patients présentant un diabète ancien.

En cas de changement de type ou de marque d'insuline, le patient devra faire l'objet d'un suivi médical attentif. Les changements de concentration, de marque (fabricant), de type (insuline d'action rapide, intermédiaire, longue, etc.), d'origine (animale, humaine ou analogue de l'insuline humaine) et/ou de méthode de fabrication (ADN recombinant ou insuline d'origine animale) peuvent nécessiter un changement de posologie. Si un ajustement de la posologie s'avère nécessaire lors du passage à Velosulin, il pourra être effectué dès la première injection ou pendant les premières semaines ou les premiers mois.

Comme avec toute insulinothérapie, des réactions au site d'injection peuvent survenir, se traduisant par une douleur, des démangeaisons, un urticaire, un gonflement et une inflammation. Une rotation continue des sites d'injection dans une même région peut aider à diminuer ou à éviter ces réactions. Ces réactions disparaissent généralement en l'espace de quelques jours à quelques semaines. Dans de rares cas, les réactions au site d'injection peuvent nécessiter l'arrêt de Velosulin.

Quelques patients ayant ressenti des réactions hypoglycémiques après transfert d'une insuline animale ont rapporté que leurs signes précurseurs d'hypoglycémie étaient moins prononcés ou différents de ceux provoqués par leur précédente insuline.

Il est conseillé aux patients prévoyant d'effectuer un voyage lors duquel ils subiront un décalage horaire de consulter leur médecin car ils pourront avoir besoin de prendre leur insuline et leurs repas à des heures différentes des heures habituelles.

Les patients traités par PCSCI pourront être plus sensibles aux infections au niveau du site de perfusion. Pour minimiser les risques d'infection, on observera une stricte hygiène des mains et du site de perfusion et on remplacera fréquemment le cathéter (durée d'utilisation maximum de 2 jours).

Velosulin contient du métacrésol qui peut entraîner des réactions allergiques.

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interaction

Un certain nombre de médicaments sont connus pour interagir avec le métabolisme du glucose. Les interactions possibles doivent donc être prises en compte par le médecin et celui-ci doit toujours demander à ses patients s'ils prennent d'autres médicaments.

Les substances suivantes peuvent réduire les besoins en insuline :

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

Les substances suivantes peuvent augmenter les besoins en insuline :

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

Les bêtabloquants peuvent masquer les symptômes d'hypoglycémie et retarder la récupération après une hypoglycémie.

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

L'alcool peut intensifier et prolonger l'effet hypoglycémiant de l'insuline.

4.6 Grossesse et allaitement

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

L'hypoglycémie et l'hyperglycémie pouvant toutes deux survenir lors d'un traitement mal contrôlé du diabète, accroissent les risques de malformations et de mort *in utero*. Un contrôle intensif du traitement des femmes enceintes diabétiques est recommandé pendant toute la durée de la grossesse et en cas de projet de grossesse.

Les besoins en insuline chutent habituellement au cours du premier trimestre puis augmentent au cours des deuxième et troisième trimestres.

Après l'accouchement, les besoins en insuline reviennent rapidement au niveau antérieur à la grossesse.

L'insulinothérapie de la mère qui allaite ne présente aucun risque pour le bébé. Cependant, il pourra être nécessaire de modifier la posologie de Velosulin.

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

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

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

4.8 Effets indésirables

Comme pour les autres insulines, l'effet indésirable le plus fréquent est généralement l'hypoglycémie. Celle-ci survient lorsque la dose d'insuline est trop importante par rapport aux besoins insuliniques. Lors des essais cliniques et depuis la mise sur le marché, la fréquence des hypoglycémies a varié en fonction de la population de patients et des doses utilisées, c'est pourquoi il n'est pas possible de l'évaluer. L'hypoglycémie sévère peut entraîner une perte de connaissance et/ou des convulsions et causer une altération transitoire ou définitive des fonctions cérébrales, voire le décès.

Les fréquences des effets indésirables issus des études cliniques, et considérés comme imputables à l'insuline humaine rapide (Actrapid), sont répertoriées ci-dessous. Les fréquences sont définies comme suit : peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$ à $< 1/100$). Les cas spontanés isolés sont considérés comme très rares ($< 1/10\ 000$), y compris les cas isolés.

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

Affections du système nerveux

Peu fréquent - Neuropathie périphérique

Une amélioration rapide du contrôle glycémique peut être associée à un état appelé « neuropathie douloureuse aiguë », qui est habituellement réversible.

Affections oculaires

Peu fréquent - Anomalies de la réfraction

Des anomalies de la réfraction peuvent survenir au début de l'insulinothérapie. Ces symptômes sont habituellement transitoires.

Très rare - Rétinopathie diabétique -

L'amélioration du contrôle glycémique à long terme diminue le risque de progression de la rétinopathie diabétique. Cependant, une intensification de l'insulinothérapie avec amélioration soudaine du contrôle glycémique peut être associée à une aggravation transitoire de la rétinopathie diabétique.

Affections de la peau et du tissu sous-cutané

Peu fréquent - Lipodystrophie

L'apparition d'une lipodystrophie au niveau du site d'injection est possible lorsque l'alternance des sites d'injection dans une même zone n'est pas respectée.

Troubles généraux et affections au site d'administration

Peu fréquent - Hypersensibilité locale

Des réactions d'hypersensibilité locale (rougeur, tuméfaction, démangeaisons, douleur et hématome au site d'injection) peuvent survenir au cours de l'insulinothérapie. Ces réactions sont habituellement transitoires et disparaissent généralement lors de la poursuite du traitement.

Peu fréquent - Œdème

Un œdème peut survenir au début de l'insulinothérapie. Ces symptômes sont habituellement transitoires.

Affections du système immunitaire

Peu fréquent - Urticaire, rash

Très rare - Réactions anaphylactiques

Les symptômes d'hypersensibilité généralisée peuvent inclure des éruptions cutanées généralisées, démangeaisons, sueurs, troubles gastro-intestinaux, œdème angioneurotique, difficultés respiratoires, palpitations, baisse de la pression artérielle et perte de connaissance. Les réactions d'hypersensibilité généralisée peuvent menacer le pronostic vital.

4.9 Surdosage

Pour les insulines, il n'existe pas de définition spécifique du surdosage. Cependant, une hypoglycémie peut évoluer par étapes successives :

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

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : insulines et analogues pour injection, d'action rapide, insuline (humaine). Code ATC : A10A B01.

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

Un essai clinique mené dans une seule unité de soins intensifs traitant l'hyperglycémie (glycémie supérieure à 10 mmol/l) chez 204 patients diabétiques et 1344 non-diabétiques subissant une intervention chirurgicale importante a montré que la normoglycémie (glycémie entre 4,4 et 6,1 mmol/l) obtenue par administration intraveineuse d'une autre insuline d'action rapide (Actrapid) réduisait la mortalité de 42% (8% contre 4,6%).

Velosulin est une insuline d'action rapide.

Administré en bolus, Velosulin commence à agir dans les 30 minutes qui suivent l'injection, son effet maximum apparaît de 1,5 à 3,5 heures après injection et sa durée d'action est environ de 7 à 8 heures.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Dans la circulation sanguine, l'insuline a une demi-vie de quelques minutes. Par conséquent, le profil d'action d'une préparation d'insuline est uniquement déterminé par ses caractéristiques d'absorption.

Ce processus est influencé par plusieurs facteurs (par exemple la dose d'insuline, la voie et le site d'injection, l'épaisseur du tissu adipeux sous-cutané, le type de diabète). Ceci explique les variations intra- et interindividuelles considérables observées au niveau de la pharmacocinétique des insulines.

La perfusion continue d'insuline par voie sous-cutanée permet d'éliminer certaines des variations/fluctuations inhérentes au traitement par injection.

L'absorption relativement rapide de l'insuline soluble garantit un apport constant d'insuline dans le sang à partir d'un volume d'insuline relativement faible sous la peau.

Absorption

La concentration plasmatique maximale est atteinte 1,5 à 2,5 heures après l'administration sous-cutanée.

Distribution

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

Métabolisme

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

Élimination

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

Enfants et adolescents

Le profil pharmacocinétique a été étudié chez un petit nombre ($n=18$) d'enfants (âgés de 6 à 12 ans) et d'adolescents (âgés de 13 à 17 ans) diabétiques traités par une autre insuline d'action rapide (Actrapid). Quoique limitées, les données suggèrent que le profil pharmacocinétique observé chez les enfants et les adolescents pourrait être similaire à celui des adultes. Cependant, il y avait des différences entre les groupes d'âge en C_{max} , indiquant qu'il est toujours important d'effectuer une adaptation posologique individuelle.

5.3 Données de sécurité précliniques

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

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Chlorure de zinc

Glycérol

Métacrésol

Phosphate de sodium dihydraté

Hydroxyde de sodium (pour l'ajustement du pH)

Acide chlorhydrique (pour l'ajustement du pH)

Eau pour préparations injectables

6.2 Incompatibilités

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

Les médicaments mélangés à la solution d'insuline peuvent entraîner une dégradation de l'insuline, c'est le cas des médicaments contenant des thiols ou des sulfites.

Pour la compatibilité avec les pompes à perfusion d'insuline, réservoirs, cathéters et aiguilles, consulter la rubrique 6.6.

6.3 Durée de conservation

30 mois lorsque conservé entre 2°C et 8°C.

6 semaines lorsqu'utilisé ou conservé à température ambiante (sans dépasser 25°C).

Après la première utilisation par perfusion, la solution d'insuline peut être conservée dans le réservoir de la pompe pendant six jours à plus de 37°C (proche du corps).

6.4 Précautions particulières de conservation

Avant utilisation : conserver au réfrigérateur (entre 2°C et 8°C)

Ne pas conserver à l'intérieur ni trop près du compartiment de congélation ou de l'élément de refroidissement.

Ne pas congeler.

En cours d'utilisation : ne pas mettre au réfrigérateur. A conserver à une température ne dépassant pas 25°C.

Après la première utilisation par perfusion, la solution d'insuline peut être conservée dans le réservoir de la pompe à une température n'excédant pas 37°C (proche du corps).

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

Mettre à l'abri de la chaleur excessive et de la lumière.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Flacon en verre de 10 ml (type 1) muni d'un bouchon en caoutchouc bromobutyl/polyisoprène et d'un capuchon inviolable en plastique.

Boîtes de : 1 et 5 flacons x 10 ml et boîtes multiples de : 5 x (1 x 10 ml) flacons.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

Si l'on mélange Velosulin avec des solutés de perfusion, une quantité inconnue d'insuline sera adsorbée sur le matériel de perfusion. Il est donc recommandé de suivre la glycémie du patient pendant la perfusion.

En cas d'administration par PCSCI, aucun autre médicament ou autre insuline ne doit être mélangé à Velosulin dans le réservoir de la pompe.

Lorsqu'il est nécessaire d'effectuer un mélange avec une insuline d'action prolongée, Velosulin peut uniquement être mélangé avec une insuline isophane ou prémélangée. Velosulin ne doit pas être mélangé avec des suspensions d'insuline zinc car le tampon phosphate peut interagir avec le zinc des suspensions et altérer le profil d'action de façon imprévisible.

Les préparations d'insuline qui ont été congelées ne doivent pas être utilisées.

Les solutions d'insuline qui ne sont pas limpides et incolores ne peuvent pas être utilisées.

Perfusion d'insuline (PCSCI) :

Utiliser uniquement des seringues en polyéthylène, en polypropylène ou en verre.

Utiliser uniquement des cathéters dont la partie en contact avec l'insuline est en polyéthylène ou en polypropylène.

Utiliser uniquement des aiguilles recouvertes de téflon ou en acier inoxydable.

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

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

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

8. NUMEROS D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

EU/1/02/232/001-003

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

Date de première autorisation : 07 Octobre 2002

Date du dernier renouvellement : 18 septembre 2007

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

Ce médicament n'est plus autorisé

ANNEXE II

- A. FABRICANT DE LA SUBSTANCE ACTIVE D'ORIGINE BIOLOGIQUE ET TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE FABRICATION RESPONSABLE DE LA LIBERATION DES LOTS**
- B. CONDITIONS RELATIVES A L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

Ce médicament n'est plus autorisé

A. FABRICANT DE LA SUBSTANCE ACTIVE D'ORIGINE BIOLOGIQUE ET TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE FABRICATION RESPONSABLE DE LA LIBERATION DES LOTS

Nom et adresse du fabricant de la substance active d'origine biologique

Novo Nordisk A/S Novo Nordisk A/S
Novo Allé Hallas Allé
DK-2880 Bagsværd DK-4400 Kalundborg
Danemark Danemark

Nom et adresse du fabricant responsable de la libération des lots

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

B. CONDITIONS RELATIVES A L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE
▪ CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DELIVRANCE ET D'UTILISATION
IMPOSEES AU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

Médicament soumis à prescription médicale.

▪ CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SURE ET EFFICACE DU MEDICAMENT

Sans objet.

Ce médicament n'est plus autorisé

Ce médicament n'est plus autorisé

ANNEXE III
ETIQUETAGE ET NOTICE

Ce médicament n'est plus autorisé

A. ETIQUETAGE

**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR ET SUR LE
CONDITIONNEMENT PRIMAIRE**

EMBALLAGE EXTERIEUR

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Velosulin 100 UI/ml, solution injectable ou pour perfusion en flacon
Insuline humaine (ADNr)

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE ACTIVE

1 ml de solution contient 100 UI (3,5 mg) d'insuline humaine (ADNr),

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Chlorure de zinc, glycérol, métacrésol, hydroxyde de sodium, phosphate disodique dihydraté,
hydroxyde de sodium, acide chlorhydrique et eau pour préparations injectables

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Solution injectable ou pour perfusion

1 x 10 ml

5 x 10 ml

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Voie sous-cutanée ou intraveineuse
Lire attentivement la notice avant utilisation

**6. MISE EN GARDE SPECIALE INDIQUANT QUE LE MEDICAMENT DOIT ETRE
CONSERVE HORS DE PORTEE ET DE VUE DES ENFANTS**

Tenir hors de la portée et de la vue des enfants

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPECIALE(S), SI NECESSAIRE

8. DATE DE PEREMPTION

EXP/

En cours d'utilisation : utiliser dans les 6 semaines

9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION

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

Ne pas congeler

Conserver le flacon dans l'emballage extérieur à l'abri de la lumière

En cours d'utilisation : ne pas mettre au réfrigérateur. A conserver à une température ne dépassant pas 25°C

Peut être conservé dans une pompe à perfusion à une température n'excédant pas 37°C durant 6 jours

10. PRECAUTIONS PARTICULIERES D'ELIMINATION DES MEDICAMENTS NON UTILISES OU DES DECHETS PROVENANT DE CES MEDICAMENTS S'IL Y A LIEU**11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**

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

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

EU/1/02/232/001 1 x 10 ml

EU/1/02/232/002 5 x 10 ml

13. NUMERO DU LOT

Lot :

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Médicament soumis à prescription médicale

15. INDICATIONS D'UTILISATION**16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

Velosulin

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS
PRIMAIRES**

ETIQUETTE DU FLACON

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Velosulin 100 UI/ml, solution injectable ou pour perfusion
Insuline humaine (ADNr)
Voie SC, IV

2. MODE D'ADMINISTRATION

3. DATE DE PEREMPTION

EXP/

4. NUMERO DE LOT

Lot :

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITE

10 ml

6. AUTRES

Novo Nordisk A/S

Ce médicament n'est plus autorisé

**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR ET SUR LE
CONDITIONNEMENT PRIMAIRE**

EMBALLAGE EXTERIEUR

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Velosulin 100 UI/ml, solution injectable ou pour perfusion en flacon
Insuline humaine (ADNr)

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE ACTIVE

1 ml de solution contient 100 UI (3,5 mg) d'insuline humaine (ADNr),

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Chlorure de zinc, glycérol, métacrésol, hydroxyde de sodium, phosphate disodique dihydraté,
hydroxyde de sodium, acide chlorhydrique et eau pour préparations injectables

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Solution injectable ou pour perfusion
1 x 10 ml
Elément d'un emballage multiple - Les flacons ne peuvent être vendus individuellement

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Voie sous-cutanée ou intraveineuse
Lire attentivement la notice avant utilisation

**6. MISE EN GARDE SPECIALE INDIQUANT QUE LE MEDICAMENT DOIT ETRE
CONSERVE HORS DE PORTEE ET DE VUE DES ENFANTS**

Tenir hors de la portée et de la vue des enfants

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPECIALE(S), SI NECESSAIRE

8. DATE DE PEREMPTION

EXP/
En cours d'utilisation : utiliser dans les 6 semaines

9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION

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

Ne pas congeler

Conserver le flacon dans l'emballage extérieur à l'abri de la lumière

En cours d'utilisation : ne pas mettre au réfrigérateur. A conserver à une température ne dépassant pas 25°C

Peut être conservé dans une pompe à perfusion à une température n'excédant pas 37°C durant 6 jours

10. PRECAUTIONS PARTICULIERES D'ELIMINATION DES MEDICAMENTS NON UTILISES OU DES DECHETS PROVENANT DE CES MEDICAMENTS S'IL Y A LIEU

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

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

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

EU/1/02/232/003

13. NUMERO DU LOT

Lot :

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Médicament soumis à prescription médicale

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Velosulin

MENTIONS PARTICULIERES DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE

ETIQUETTE APPLIQUEE SUR L'EMBALLAGE MULTIPLE

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Velosulin 100 UI/ml, solution injectable ou pour perfusion en flacon
Insuline humaine (ADNr)

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE ACTIVE

1 ml de solution contient 100 UI (3,5 mg) d'insuline humaine (ADNr),

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Chlorure de zinc, glycérol, métacrésol, hydroxyde de sodium, phosphate disodique dihydraté,
hydroxyde de sodium, acide chlorhydrique et eau pour préparations injectables.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Solution injectable ou pour perfusion
5 x (1 x 10 ml)
Emballage multiple - Les flacons ne peuvent être vendus individuellement

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Voie sous-cutanée ou intraveineuse
Lire attentivement la notice avant utilisation

**6. MISE EN GARDE SPECIALE INDIQUANT QUE LE MEDICAMENT DOIT ETRE
CONSERVE HORS DE PORTEE ET DE VUE DES ENFANTS**

Tenir hors de la portée et de la vue des enfants

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPECIALE(S), SI NECESSAIRE

8. DATE DE PEREMPTION

EXP/
En cours d'utilisation : utiliser dans les 6 semaines

9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION

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

Ne pas congeler

Conserver le flacon dans l'emballage extérieur à l'abri de la lumière

En cours d'utilisation : ne pas mettre au réfrigérateur. A conserver à une température ne dépassant pas 25°C

Peut être conservé dans une pompe à perfusion à une température n'excédant pas 37°C durant 6 jours

10. PRECAUTIONS PARTICULIERES D'ELIMINATION DES MEDICAMENTS NON UTILISES OU DES DECHETS PROVENANT DE CES MEDICAMENTS S'IL Y A LIEU

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

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

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

EU/1/02/232/003

13. NUMERO DU LOT

Lot :

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Médicament soumis à prescription médicale

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

B. NOTICE

Ce médicament n'est plus autorisé

NOTICE : INFORMATION DE L'UTILISATEUR

Velosulin 100 UI/ml solution injectable en flacon Insuline humaine (ADNr)

Veillez lire attentivement l'intégralité de cette notice avant d'utiliser votre insuline.

- Gardez cette notice, vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, si vous avez un doute, demandez plus d'informations à votre médecin, votre infirmière d'éducation ou votre pharmacien.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez jamais à quelqu'un d'autre, même en cas de symptômes identiques, cela pourrait lui être nocif.
- Si l'un des effets indésirables devient grave ou si vous remarquez un effet indésirable non mentionné dans cette notice, parlez-en à votre médecin, à votre infirmière d'éducation ou à votre pharmacien.

1. QU'EST-CE QUE VELOSULIN ET DANS QUEL CAS EST-IL UTILISÉ

Velosulin est une insuline humaine utilisée pour traiter le diabète.

Velosulin est une insuline d'action rapide, ce qui signifie qu'il commence à faire baisser votre taux de sucre dans le sang une demi-heure environ après l'administration.

2. QUELLES SONT LES INFORMATIONS A CONNAITRE AVANT D'UTILISER VELOSULIN

N'utilisez jamais Velosulin

- ▶ **Si vous êtes allergique (hypersensible)** à cette insuline, au métacrésol ou à l'un des autres composants (voir la partie 7 *informations supplémentaires*). Les signes d'allergie sont décrits à la section 5 *Quels sont les effets indésirables éventuels*
- ▶ **Si vous sentez arriver une hypoglycémie** (signe d'un taux de sucre trop bas dans le sang). Pour plus d'informations sur les hypoglycémies, reportez-vous à la section 4 *Que faire en cas d'urgence*.

Faites attention avec Velosulin

- ▶ **si vous avez des problèmes** de reins, de foie, de glandes surrénales, d'hypophyse ou de thyroïde
- ▶ **si vous buvez de l'alcool** : faites attention aux signes d'hypoglycémie et ne buvez jamais d'alcool l'estomac vide
- ▶ **si vous faites plus d'exercice** que d'habitude ou si vous voulez modifier votre régime alimentaire
- ▶ **si vous êtes malade** : continuez à prendre votre insuline
- ▶ **si vous partez en voyage à l'étranger** : les décalages horaires entre pays peuvent modifier vos besoins en insuline et les horaires d'injection.

Utilisation d'autres médicaments

De nombreux médicaments influent sur l'action du glucose dans votre corps et peuvent avoir un impact sur votre dose d'insuline. Les principaux médicaments susceptibles de modifier votre traitement par l'insuline sont indiqués ci-dessous. Veuillez indiquer à votre médecin ou à votre pharmacien si vous prenez ou avez pris récemment un autre médicament, même s'il s'agit d'un médicament obtenu sans ordonnance.

Vos besoins en insuline peuvent changer si vous prenez aussi : antidiabétiques oraux, inhibiteurs de la monoamine oxydase (IMAO), bêtabloquants, inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC), acide

acétylsalicylique, stéroïdes anabolisants, sulfamides, contraceptifs oraux, thiazidiques, glucocorticoïdes, hormones thyroïdiennes, bêta-sympathomimétiques, hormone de croissance, danazol, octréotide ou lanréotide.

Grossesse et allaitement

Si vous êtes enceinte, si vous prévoyez une grossesse ou si vous allaitez : demandez conseil à votre médecin.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Si vous conduisez un véhicule ou utilisez des machines : faites attention aux signes d'hypoglycémie. Vos capacités de concentration et vos réflexes peuvent être diminués en cas d'hypoglycémie. Vous ne devez jamais prendre le volant ou utiliser une machine si vous sentez arriver une hypoglycémie. Si vous avez souvent des hypoglycémies ou si vous avez des difficultés à les reconnaître, consultez votre médecin pour savoir si vous pouvez conduire ou utiliser des machines.

3. COMMENT UTILISER VELOSULIN

Parlez de vos besoins en insuline avec votre médecin et votre infirmière d'éducation. Suivez attentivement leurs conseils. Cette notice vous donne des indications générales.

Si votre médecin vous a fait changer de type ou de marque d'insuline, il pourra être nécessaire qu'il ajuste votre dose.

Prenez un repas ou un en-cas contenant des glucides dans les 30 minutes qui suivent l'injection. Il est recommandé de contrôler régulièrement votre taux de sucre dans le sang.

Avant d'utiliser Velosulin

- ▶ **contrôlez l'étiquette pour vous assurer** que vous disposez du type d'insuline correct
- ▶ **désinfectez la membrane en caoutchouc** à l'aide d'une compresse antiseptique.

N'utilisez pas Velosulin

- ▶ **si la capsule de protection est détachée ou manquante.** Chaque flacon possède une capsule de protection inviolable en plastique. Si elle n'est pas en parfait état quand vous achetez votre flacon, ramenez le flacon à votre pharmacien
- ▶ **s'il n'a pas été conservé correctement** ou s'il a été congelé (voir 6 *Comment conserver Velosulin*)
- ▶ **s'il n'apparaît pas limpide et incolore.**

Utilisation dans une pompe à perfusion

Suivez les instructions et les conseils de votre médecin concernant l'utilisation de Velosulin dans une pompe.

Velosulin ne doit jamais être mélangé à une autre insuline lors de son utilisation dans une pompe.

Lisez et respectez scrupuleusement les instructions qui accompagnent votre pompe à insuline.

Ayez toujours à votre disposition des seringues ordinaires en cas d'arrêt ou de mauvais fonctionnement de la pompe.

Utilisation dans une seringue

Velosulin doit être injecté sous la peau (par voie sous-cutanée). Alternez toujours les sites d'injection pour éviter les épaissements de la peau (voir 5 *Quels sont les effets indésirables éventuels*). Les meilleurs endroits pour réaliser vos injections sont : le ventre (abdomen), la fesse, le dessus de la

cuisse ou le haut du bras. Votre insuline agira plus rapidement si vous l'injectez au niveau de l'abdomen.

Les flacons de Velosulin doivent être utilisés avec des seringues à insuline portant une graduation adéquate.

Dans certaines situations, Velosulin peut aussi être administré par des professionnels de santé par voie intraveineuse.

Pour injecter Velosulin seul

1. aspirez de l'air dans la seringue, en même quantité que la dose d'insuline que vous allez injecter.
2. injectez l'air dans le flacon : enfoncez l'aiguille dans le bouchon en caoutchouc et appuyez sur le piston.
3. retournez le flacon et la seringue.
4. aspirez la dose correcte d'insuline dans la seringue.
5. retirez l'aiguille du flacon.
6. vérifiez qu'il ne reste pas d'air dans la seringue : pointez l'aiguille vers le haut et chassez l'air.
7. assurez-vous que la dose est correcte.
8. injectez immédiatement l'insuline sous la peau. Utilisez la méthode d'injection conseillée par votre médecin ou votre infirmière d'éducation.
9. gardez l'aiguille sous la peau pendant au moins 6 secondes pour être sûr(e) que vous avez injecté toute la dose d'insuline.

Pour mélanger Velosulin avec une insuline d'action prolongée

Suivez les instructions de votre médecin ou de votre infirmière d'éducation concernant la procédure de mélange.

4. QUE FAIRE EN CAS D'URGENCE

Si vous avez une hypoglycémie

Une hypoglycémie se produit lorsque le taux de sucre dans le sang est trop bas.

Les signes qui annoncent une hypoglycémie peuvent apparaître soudainement et sont les suivants : sueurs froides, pâleur et froideur de la peau, maux de tête, rythme cardiaque rapide, nausées, sensation de faim excessive, troubles visuels passagers, somnolence, fatigue et faiblesse inhabituelles, nervosité ou tremblement, anxiété, confusion, difficultés de concentration.

Si vous ressentez l'un de ces signes, avalez des comprimés de glucose ou un produit riche en sucre (bonbons, biscuits, jus de fruits) puis reposez-vous.

Ne prenez pas d'insuline si vous sentez arriver une hypoglycémie.

Vous devez toujours avoir sur vous des comprimés de glucose, des bonbons, des biscuits ou des jus de fruits, si nécessaire.

Dites aux membres de votre famille, à vos amis et à vos collègues proches que si vous vous évanouissez (perdez connaissance), ils doivent vous allonger sur le côté et appeler immédiatement un médecin. Ils ne doivent rien vous donner à manger ni à boire car vous pourriez vous étouffer.

- ▶ Si elle n'est pas traitée, **l'hypoglycémie sévère** peut causer des lésions cérébrales (temporaires ou permanentes) et même la mort.
- ▶ Consultez votre médecin si vous vous évanouissez à la suite d'une **hypoglycémie** ou si vous avez souvent des hypoglycémies. Il est peut-être nécessaire de modifier votre dose d'insuline, les horaires d'injection, votre régime alimentaire ou votre activité physique.

Utilisation de glucagon

Vous pouvez reprendre connaissance plus rapidement si une personne ayant appris à le faire vous administre du glucagon. Si on vous injecte du glucagon, vous devez aussi absorber du glucose ou un

produit sucré dès que vous reprenez connaissance. Si vous ne répondez pas au traitement par glucagon, vous devrez être traité à l'hôpital. Demandez un avis médical après injection de glucagon ; il est nécessaire de trouver la cause de votre hypoglycémie afin d'éviter d'en faire une autre.

Causes de l'hypoglycémie

Vous pouvez faire une hypoglycémie si votre taux de sucre dans le sang est trop bas. Cela peut arriver :

- si vous prenez trop d'insuline
- si vous mangez trop peu ou sautez un repas
- si vous faites plus d'efforts physiques que d'habitude.

Si votre taux de sucre dans le sang devient trop élevé

Votre taux de sucre dans le sang peut devenir trop élevé (c'est ce qu'on appelle une hyperglycémie).

Les signes annonciateurs apparaissent progressivement. Ces symptômes sont les suivants : envie fréquente d'uriner, soif, perte d'appétit, sensation de malaise (nausées ou vomissements), somnolence ou fatigue, rougeur et sécheresse de la peau, sécheresse de la bouche et odeur fruitée (acétonique) de l'haleine.

Si vous ressentez l'un de ces signes, contrôlez votre taux de sucre dans le sang et recherchez si possible la présence de corps cétoniques dans vos urines puis contactez immédiatement un médecin. Ces signes peuvent indiquer que vous souffrez d'un état très grave appelé acidocétose diabétique. Si vous ne le soignez pas, il peut entraîner un coma diabétique et même la mort.

Causes de l'hyperglycémie

- oubli de votre dose d'insuline
- prises répétées d'une dose d'insuline inférieure à vos besoins
- infection ou fièvre
- repas plus importants que d'habitude
- exercice moins important que d'habitude.

5. QUELS SONT LES EFFETS INDESIRABLES EVENTUELS

Comme tous les médicaments, Velosulin peut provoquer des effets indésirables mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde. Velosulin peut entraîner une hypoglycémie (faible taux de sucre dans le sang). Voir les recommandations de la section 4 *Que faire en cas d'urgence..*

Effets indésirables peu fréquemment rapportés

(chez moins de 1 patient sur 100)

Troubles de la vision. Lorsque vous débutez votre insulinothérapie, votre vision peut être perturbée, mais cette réaction disparaît généralement.

Altérations au site d'injection (Lipodystrophie). Si vous injectez trop souvent dans une même zone, le tissu adipeux sous la peau peut s'amincir (lipoatrophie) ou s'épaissir (lipohypertrophie). Changer de site d'injection entre chaque injection peut aider à prévenir de telles modifications de la peau. Si vous remarquez que votre peau s'amincit ou s'épaissit au site d'injection, parlez-en à votre médecin ou à votre infirmière d'éducation car ces altérations peuvent s'aggraver ou modifier l'absorption de l'insuline si l'injection est réalisée dans une telle zone.

Signes d'allergie. Des réactions (rougeur, gonflement, démangeaison) au site d'injection peuvent survenir (réactions allergiques locales). Généralement, ces réactions disparaissent après quelques semaines de traitement insulinique. Si elles ne disparaissent pas, consultez votre médecin.

Consultez immédiatement un médecin :

- si les signes d'allergie s'étendent à d'autres parties du corps, ou
- si vous ne vous sentez soudainement pas bien, si vous commencez à transpirer, à être malade (vomissement), si vous avez des difficultés à respirer, un rythme cardiaque rapide, si vous avez des vertiges, si vous sentez que vous allez vous évanouir.

Vous pouvez présenter une réaction allergique sérieuse très rare à Velosulin ou à l'un de ses composants (appelée réaction allergique systémique). Voir aussi les précautions dans la section 2 *Quelles sont les informations à connaître avant d'utiliser Velosulin.*

Neuropathie douloureuse (douleur d'origine neurologique). Une amélioration très rapide de votre taux de sucre dans le sang peut entraîner des douleurs à type de brûlure, de picotement ou d'électricité. Il s'agit d'une neuropathie douloureuse aiguë qui disparaît généralement. Si cela ne disparaît pas, consultez votre médecin.

Gonflement des articulations. Lorsque vous commencez votre traitement à l'insuline, la rétention d'eau peut provoquer un gonflement de vos chevilles et des autres articulations. Cela disparaît rapidement.

Effets indésirables très rarement rapportés

(chez moins de 1 patient sur 10 000)

Rétinopathie diabétique (atteinte du fond de l'œil). Si vous avez une rétinopathie diabétique, une amélioration très rapide de votre taux de sucre dans le sang peut aggraver la rétinopathie. Consultez votre médecin.

Si vous ressentez un des effets mentionnés comme graves ou si vous présentez des effets indésirables non mentionnés dans cette notice, veuillez en informer votre médecin, votre infirmière d'éducation ou votre pharmacien.

6. COMMENT CONSERVER VELOSULIN

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

Ne pas utiliser Velosulin après la date de péremption mentionnée sur l'étiquette et sur la boîte. La date d'expiration fait référence au dernier jour du mois.

Les flacons non utilisés sont à conserver au réfrigérateur (entre 2°C et 8°C).

Ne pas les conserver à l'intérieur ni trop près du compartiment de congélation ou d'un élément de refroidissement.

Ne pas congeler.

Conserver les flacons dans l'emballage d'origine.

Les flacons en cours d'utilisation ou sur le point d'être utilisés ne sont pas à conserver au réfrigérateur. Vous pouvez le garder dans le réservoir de la pompe pendant six jours à une température ne dépassant pas 37°C (proche du corps).

Vous pouvez conserver le flacon à température ambiante (ne dépassant pas 25°C) pendant 6 semaines à dater de sa première ouverture.

Conserver toujours le flacon dans l'emballage extérieur quand vous ne l'utilisez pas, afin de le protéger de la lumière. Velosulin doit être protégé de la chaleur excessive et de la lumière.

Velosulin ne doit pas être jeté au tout à l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien ce qu'il faut faire des médicaments inutilisés. Ces mesures permettront de protéger l'environnement.

7. INFORMATIONS SUPPLEMENTAIRES

Que contient Velosulin

- **La substance active** est l'insuline humaine produite par biotechnologie recombinante. 1 ml contient 100 UI d'insuline humaine. 1 flacon contient 10 ml soit 1000 UI.
- **Les autres composants sont** le chlorure de zinc, le glycérol, le métacrésol, le phosphate disodique dihydraté, l'hydroxyde de sodium, l'acide chlorhydrique et l'eau pour préparation injectable.

Qu'est-ce que Velosulin et contenu de l'emballage extérieur

La solution pour injection ou perfusion se présente comme une solution limpide, incolore et aqueuse. Elle est fournie en boîtes de 1 ou 5 flacons de 10 ml ou dans un emballage multiple de 5 x (1 x 10 ml) flacons. Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché et fabricant

Novo Nordisk A/S
Novo Allé, DK-2880 Bagsvaerd, Danemark

La dernière date à laquelle cette notice a été approuvée est

Ce médicament n'est plus autorisé